

# Гиперпролактинемические состояния у молодых женщин: диагностика и лечение

По материалам Международного конгресса «Репродуктивное здоровье молодежи – главный демографический резерв страны» (10-11 декабря 2009 г., Киев)

«Если небеременная женщина лактирует, у нее прекращается менструация» – так охарактеризовал это состояние Гиппократ в своих афоризмах. Впервые синдром персистирующей галактореи, сочетающейся с аменореей и маточно-яичниковой атрофией вследствие тяжелых родов, был описан в 1880-х годах как синдром Киари-Фромеля. Аргонз и дель Кастильо в 1953 г. описали аналогичный случай, развитие которого не было связано с родами (синдром Аргонз-дель Кастильо). Год спустя Форбе и Олбрайт сообщили о пациентках со спонтанной лактацией и аменореей, у которых при обследовании было выявлено снижение экскреции гонадотропинов, а у половины этих женщин обнаружена опухоль гипофиза (синдром Форбе-Олбрайта). Однако понимание этиологии и патогенеза гиперпролактинемии было сформировано лишь в 1970-80-х годах. Приблизительно в то же время эмпирическим путем было найдено и лечение синдрома гиперпролактинемии.

О современном состоянии проблемы гиперпролактинемии, особенностях диагностики и лечения этого состояния рассказала кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины» Ольга Алексеевна Ефименко.

Гиперпролактинемия – причина нарушения менструальной и генеративной функции более чем в 25-30% случаев, а также первопричина многих доброкачественных заболеваний молочной железы и матки (R.V. Jaffe, S.C. Yen, 2009).

Гиперпролактинемия встречается у 5% женщин репродуктивного возраста. При синдроме поликистозных яичников она встречается в 17%, а при вторичной аменорее – в 14% случаев. Однако истинная распространенность гиперпролактинемии должна быть выше, поскольку по результатам прижизненных биопсий микроаденомы гипофиза встречаются в 1,5-26,7% случаев (A. King et al., 2006). Очевидно, расхождение клинических и гистологических результатов обусловлено рядом факторов, на которых следует остановиться подробнее.

Пролактин – один из гормонов передней доли гипофиза, вырабатываемый с лактотрофами. По химическому строению является пептидным гормоном. Основной формой пролактина (50-90%) является молекула с молекулярной массой 23 кДа – «малый» пролактин, обладающий высокой рецепторной связывающей и биологической активностью. Также в гипофизе продуцируются другие формы пролактина, имеющие различную биологическую активность. Так, выделяют «большие» формы пролактина (45-50 кДа), составляющие 5-25% общего количества гормона, мультимерные, или ассоциированные с антипролактинными антителами «большие-большие» формы пролактина (150 кДа), – 9-21% и гликозилированную форму (25 кДа). Считается, что «большая» и «большая-большая» формы пролактина имеют более низкое сродство к рецепторам и обладают незначительной биологической активностью, чем и объясняется отсутствие клинических признаков гиперпролактинемии при повышенной концентрации данных форм гормона (их определение в рутинной практике стало возможно после разработки метода преципитации высокомолекулярных форм пролактина с использованием полиэтиленгликоля) в сыворотке крови. В зависимости от того какой формой пролактина обусловлена патология, выделяют истинную гиперпролактинемию и макропролактинемию.

Регуляция синтеза пролактина находится под контролем гипоталамуса, который вырабатывает пролактинингибирующий фактор дофамин, оказывающий прямое тормозящее воздействие на гипофизарные лактотрофы. Дофамин поступает к ним через портальную систему, где связывается с D<sub>2</sub>-рецепторами. Другими ингибиторами секреции пролактина

являются гамма-аминомасляная кислота и гонадотропин-рилизинг фактор (вазоинтестинальный пептид), однако их активность в 100 раз ниже, чем у дофамина.

Регулирующее воздействие на пролактин оказывают и периферические гормоны – глюкокортикоиды (ингибиторы секреции), инсулин и эстрогены (стимуляторы).

Повышенное содержание пролактина оказывает ингибиторное действие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему по типу обратной связи. У человека основная роль пролактина заключается в стимуляции развития ткани молочной железы, синтезе лактальбумина. Разнообразное биологическое действие пролактина, а также часто встречающееся при гиперпролактинемии состояние гипофункции яичников приводит к множественным изменениям функций различных органов и систем и некоторых обменных процессов:



– увеличению рецепторов желтого тела в яичниках и уменьшению продукции эстрогенов;

– персистированию желтого тела и секреции прогестерона;

– торможению влияния гонадотропинов на стероидогенез и уменьшение чувствительности к ним яичников, подавление стероидогенеза в яичниках;

– повышению активности β-клеток поджелудочной железы и снижению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, следствием которой являются метаболические нарушения;

– снижению синтеза половых стероидсвязывающих глобулинов в печени и феминизации стероидных гормонов;

– задержке воды и азота в организме;

– повышению синтеза андрогенов в надпочечниках; повышению дегидроэпиандростерон-сульфата, что вызывает гипертрихоз;

– увеличению в крови концентрации кортикостероидов;

– торможению функции щитовидной железы, стимуляции секреции кальцитонина;

– снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), ускорению образования хондроитина сульфата в костях, уменьшению степени кальцификации костей;

– усилению миграции лейкоцитов и активации фибробластов.

У пациенток с гиперпролактинемией возникает снижение МПКТ. У молодых женщин это приводит к нарушениям формирования пика костной массы. Выявлена прямая корреляция между длительностью аменореи и снижением МПКТ. Нормализация менструального цикла не компенсирует потерю пика костной массы, которая так и не возвращается к норме (A. Biller et al., 2006). Поэтому очень важно корректировать уровень пролактина для предотвращения безвозвратной потери пика костной массы у молодых женщин.

Физиологической причиной гиперпролактинемии является сон. Пик секреции пролактина достигается через 1-2 часа после засыпания. Установлено, что дневной сон также связан с повышением содержания пролактина. Кроме того, повышение его уровня отмечается при приеме пищи с высоким содержанием белка (особенно в полдень), стрессовых ситуациях, физических нагрузках, в период беременности (с несгустым увеличением к концу срока гестации), лактации. В первые сутки после рождения уровень пролактина у новорожденного в несколько раз превышает материнский.

Причинами патологической гиперпролактинемии являются:

• Заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса (опухоль, инфекции, травмы и другие).

• Патологический стресс (центральная стресс-индуцированная гиперпролактинемия).



О.А. Ефименко

• Поражение гипофиза (пролактинома и другие опухоли гипофиза, нейроинфекции, воздействие радиации).

• Эндокринные заболевания (гипотиреоз, недостаточность надпочечников, синдром поликистозных яичников (Штейна-Левентала) и другие).

• Тяжелая соматическая патология (хроническая болезнь почек, цирроз печени и другие).

• Применение лекарственных средств (нейролептики, противопаркинсонические препараты, антидепрессанты, высокие дозы эстрогенов и другие).

Исходя из причин была разработана классификация гиперпролактинемии:

1. Первичные формы (интракраниальные).

2. Вторичные формы (висцеральные).

3. Фармакологическая гиперпролактинемия.

4. Идиопатическая (функциональная) гиперпролактинемия.

Клиническая характеристика синдрома гиперпролактинемии довольно разнообразна. При идиопатической форме преобладают вегетативные расстройства, симптомы нейроциркуляторной дистонии (головная боль, головокружение, снижение остроты зрения, сужение полей зрения на белые и цветные метки). При гиперпролактинемии, связанной с опухолью гипофиза, преобладают жалобы на нарушение репродуктивной функции и галакторею.

Наиболее часто в гинекологической практике встречается синдром галактореи-аменореи (гиперпролактинемический гипогонадизм). Характеристиками этого синдрома являются:

– аменорея (с галактореей, с гипоестрогенной и гиперплазией молочных желез, стрессиндуцированная, с гипоплазией матки и нормальным развитием молочных желез);

– аменорея с незначительным расширением турецкого седла;

– удлиненный менструальный цикл при гипоплазии матки и нормальных молочных желез;

– галакторея при приеме прогестинов.

Гиперпролактинемический гипогонадизм подразделяется на идиопатическую, симптоматическую и смешанную формы. Симптоматическая форма гиперпролактинемического гипогонадизма наиболее часто сочетается с первичным гипотиреозом и характеризуется преждевременным половым созреванием, галактореей, менометроррагией (синдром Ван Вика-Росса-Генесса). Гиперпролактинемия довольно часто проявляется при синдроме поликистозных яичников. Смешанная форма обусловлена приемом лекарственных средств, заболеванием печени и другими причинами, указанными ранее.

Диагностика различных форм гиперпролактинемии основывается на определении уровня пролактина в сыворотке крови. Для установления истинной частоты гиперпролактинемии необходимо трехкратное измерение уровня гормона

ввиду циркадного характера его продукции. Нормальный уровень у здоровых женщин составляет 240-300 мМЕ/л. Пролактинемия выше 200 мкг/л (2000 мМЕ/л) достаточно часто указывает на наличие пролактиномы. При значениях концентрации пролактина 150 мкг/л (1500 мМЕ/л) и выше рекомендуется ее динамическое определение.

Был предложен удобный алгоритм диагностики гиперпролактинемии (J.A. King et al., 2006, рис. 1).

Ведущее место в лечении гиперпролактинемии принадлежит медикаментозному лечению. Поскольку ведущее место в подавлении секреции пролактина принадлежит дофамину, то применяют агонисты дофамина. В 1971 году было установлено, что бромокриптин, используемый для лечения болезни Паркинсона, существенно снижает секрецию пролактина. Сегодня существует три поколения препаратов для лечения гиперпролактинемии:

I – агонисты дофамина – эргот и его производные (бромокриптин, перголид и др.);

II – незэрготсодержащие дофаминомиметические средства – хинаголид;

III – новый агонист дофамина, дериват эрголина – каберголин.

Также применяются препараты растительного происхождения (мастодинон, циклодинон), содержащие прутняк (*Agnus castus*), который оказывает мягкое дофаминергическое действие (подавление секреции пролактина, регуляция стероидогенеза в яичниках). Такие препараты являются средствами выбора при мастодинии, предменструальном синдроме, доброкачественных заболеваниях молочной железы и других обсуждавшихся состояниях у молодых женщин.

Бромокриптин – неселективный агонист дофамина первого поколения,

до настоящего времени остается золотым стандартом в лечении гиперпролактинемии. Неселективность действия бромокриптина, обусловленная антагонистическим влиянием на D<sub>1</sub>-рецепторы, α<sub>1</sub>-адренорецепторы, серотониновые рецепторы, у большинства пациенток приводит к появлению ряда побочных действий. Несовершенство средств I поколения явилось основанием для создания новых селективных агонистов дофамина, в частности препарата III поколения каберголина, который характеризуется большей эффективностью и лучшей переносимостью.

Каберголин – это высокоселективный (прямой стимулятор D<sub>2</sub>-рецепторов), мощный и пролонгированный ингибитор секреции пролактина, что позволяет назначать его 1-2 раза в неделю. На украинском рынке представлен высококачественный генерический препарат каберголина Алактин. Подтверждена биоэквивалентность Алактина оригинальному препарату каберголина, на основании чего в декабре 2005 г. было выдано разрешение на его маркетинг в США.

Применение Алактина происходит в два этапа.

• I этап – подбор оптимальной дозы.

Начинать прием нужно с более низких доз – 0,25 мг (1/2 таблетки) или 0,5 мг (1 таблетка) в неделю. При необходимости можно постепенно повышать (титровать) дозу под наблюдением врача – на 0,5 мг/нед с месячным интервалом до достижения терапевтического эффекта в течение 12 недель.

• II этап – поддержание терапевтической дозы.

Обычно терапевтическая доза составляет 1 мг/нед и может колебаться от 0,25 до 2 мг/нед. Максимальная доза препарата не должна превышать 3 мг/сут.

Недельная доза препарата может назначаться однократно или распределяться на два и больше приемов в неделю в зависимости от переносимости.

Назначение недельной дозы в несколько приемов рекомендуется в том случае, если она составляет 1 мг.

Для определения минимальной эффективной терапевтической дозы пациента необходимо обследовать. Нормализация уровня пролактина, как правило, наблюдается в течение 2-4 недель лечения.

Помимо медикаментозной терапии, для лечения гиперпролактинемии применяется хирургическое вмешательство. Показаниями к хирургическому лечению служат апоплексия гипофиза, супра- и интраселлярный рост опухоли с симптомами сдавления соседних структур, микроаденомы (для раннего восстановления импульсной секреции). Частота рецидивов гиперпролактинемии после операции составляет около 43%.

2-я – 670 женщин с сочетанием лейомиомы матки и дисгормональной патологии молочной железы, 3-я – 250 здоровых женщин (группа сравнения). В каждой группе были выделены подгруппы: а – женщины в возрасте 18-35 лет, б – 36-49 лет.

Было установлено, что при сочетанной патологии (2-я группа) уровень пролактина в центральной кровотоке значительно выше. Поэтому мы рекомендуем добиваться нормализации содержания пролактина в сыворотке крови у пациенток с доброкачественными новообразованиями матки и дисгормональной патологией молочных желез. Также необходимо учитывать состояние щитовидной железы, нервной системы.

Подводя итоги, необходимо отметить ключевые моменты современного менеджмента гиперпролактинемии:

• диагноз патологической гиперпролактинемии устанавливается только после



Рис. 1. Алгоритм диагностики гиперпролактинемии



Рис. 2. Алгоритм ведения пациенток с гиперпролактинемией с учетом репродуктивных планов (J. Bieber, 2006)

Поскольку пролактин играет основную роль в регуляции репродуктивной функции, гиперпролактинемия в первую очередь, как правило, приводит к нарушениям этой системы. Поэтому и ведение пациенток с гиперпролактинемией должно определяться репродуктивными планами пациентки (рис. 2).

Возвращаясь к определению гиперпролактинемии, необходимо еще раз напомнить о его второй части: гиперпролактинемия – первопричина многих доброкачественных заболеваний молочной железы и матки.

Пролактин обладает митотической активностью в отношении клеток лейомиомы и миометрия, кроме того, он синтезируется в миометрии и лейомиоме. Пролактин также вызывает увеличение экспрессии инсулиноподобного фактора роста-1, стимулирующего пролиферацию клеток лейомиомы.

В нашей клинике накоплен опыт наблюдения за 1120 женщинами репродуктивного возраста (18-49 лет) с лейомиомой матки. Все пациентки были распределены в три группы: 1-я – 450 пациенток с изолированной лейомиомой матки,

исключения физиологических и медикаментозных причин;

• тактика ведения гиперпролактинемии зависит от наличия и размеров пролактиномы и репродуктивных планов пациентки;

• агонисты дофаминовых рецепторов высокоэффективны для лечения как микро- (менее 10 мм) и макро- (10 и более мм) пролактином, так и идиопатической гиперпролактинемии;

• наиболее эффективным и высокоселективным дофаминергическим действием обладают агонисты III поколения (каберголин);

• основываясь на данных доказательной медицины, бромокриптин является препаратом выбора для лечения гиперпролактинемии у женщин, планирующих беременность;

• хирургическое лечение пролактиномы, по современным представлениям, является «шагом отчаяния» и применяется при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии.

Подготовил Олег Мазуренко