Лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.154:577.175.328]-008.61

Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, 119997, г. Москва, Россия

♦ Гиперпролактинемия — один из наиболее частых симптомов патологии гипофиза. Эта патология сопровождается пролактиномами (60%), бесплодием (40%), галактореей, метаболическими нарушениями (65%). Статья посвящена современным методам диагностики, клинике и лечению гиперпролактинемии у женщин. Особое внимание уделено тактике ведения пролактином, а также беременности.

Ключевые слова: лекция; гиперпролактинемия; галакторея; пролактинома; бесплодие; беременность; агонисты дофамина.

Для цитирования: Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(5): 250—259. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259

Для корреспонденции: Себко Татьяна Васильевна, канд. мед.наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва. E-mail: tvsebko@mail.ru

Sebko T.V., Kheydar L.A., Koneeva S.S.

THE HYPERPROLACTINEMIA

The N.I. Pirogov Russian national research medical university, 117997, Moscow, Russia

♦ The hyperprolactinemia is one of the most frequent symptoms of pathology of hypophysis. This pathology is accompanied by prolactinomas (60%), sterility (40%) galactorrhea, metabolic disorders (65%). The article deals with modern techniques of diagnostic, clinic and treatment of hyperprolactinemia in women. The particular attention is paid to tactics of treatment with prolactin and also pregnancy.

Keywords: lecture; hyperprolactinemia; galactorrhea; prolactinoma; pregnancy; agonist of dopamine.

For citation: Sebko T.V., Kheydar L.A., Koneeva S.S. The hyperprolactinemia. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2016; 22(5): 250—259 (In Russ.). DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259

For correspondence: Tat'yana V. Sebko, candidate of medical sciences, associate professor of chair of obstetrics and gynecology The N.I. Pirogov Russian national research medical university, 117997, Moscow, Russia. E-mail: tvsebko@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 18.05.16
Accepted 26.05.16

Гиперпролактинемия — это состояние, которое характеризуется стойким избыточным содержанием в сыворотке крови пролактина (ПРЛ) [1], сопровождается различными патологическими изменениями, такими как нарушение половой функции, бесплодие, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и т.д. Гиперпролактинемия является важной междисциплинарной медицинской проблемой, что указывает на необходимость знакомства с ней не только акушеров-гинекологов, эндокринологов, но и врачей других специальностей (андролог, уролог и т.д.).

Синдром гиперпролактинемии — симптомокомплекс, который развивается на фоне гиперпролактинемии и сопровождается нарушениями менструальной и репродуктивной функций у женщин. В нашей стране синдромом гиперпролактинемии могут страдать от 214 тыс. до 2 млн человек, 80% из них женщины детородного возраста [2]. Частота гиперпролактинемии при нарушениях менструального цикла по типу олигоменореи, аменореи составляет 40%, а при бесплодии — 18—25% [3].

Пролактин: секреция и изоформы

ПРЛ — один из гормонов гипофиза, секретируется в лактотрофных клетках передней доли. По химическому строению — полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислотных остатков с мол. массой 23 кДа. Ген, ответственный за синтез ПРЛ, локализуется на хромосоме 6. В нормальном гипофизе содержится от 50 до 200 мкг ПРЛ (в среднем

100 мкг). Рецепторы ПРЛ обнаружены в молочных железах, сердце, легких, печени, тимусе, селезенке, поджелудочной железе, надпочечниках, почках и т.д. [4]. Рецептор ПРЛ — трансмембранный, относится к семейству рецепторов цитокинов. Гены, ответственные за синтез рецепторов ПРЛ и СТГ, локализируются на хромосоме 5.

Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в ней участвуют различные факторы, в том числе нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. Но прежде всего секреция ПРЛ гипофизом находится под непосредственным гипоталамическим контролем [6].

Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ. Гипоталамус оказывает ингибирующее влияние на секрецию ПРЛ, так как дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию ПРЛ путем стимуляции дофаминовых рецепторов, находящихся на лактотрофных клетках. Дофамин и его агонисты, стимулируя D₂-рецепторы, ингибируют аденилатциклазу, снижая уровень внутриклеточного цАМФ, что вызывает уменьшение секреции и высвобождения ПРЛ. С другой стороны, ПРЛ способен активировать дофаминергические нейроны, обеспечивая тем самым гипоталамический контроль собственной продукцией (короткая петля механизма обратной связи [7]). К пролактинингибирующим факторам, помимо

дофамина, относятся соматостатины, гамма-аминомасляная кислота, гастрин, гастрин-рилизинг гормон, гонадотропин-вызывающий белок. Стимулирующее действие на секрецию ПРЛ оказывают эстрогены, антагонисты D_2 -рецепторов (фенотиазин, метоклопрамид и др.), пероральные контрацептивы, серотонинергические агонисты (5-гидрокситриптофан), адренергические ингибиторы (резерпин, λ -метилдофа), опиаты (морфин, аналоги энкефалина), гистамин, циметидин, а также гипогликемия.

ПРЛ секретируется пульсирующим образом. Пульсирующий характер секреции пролактина наблюдается в течение суток: в период сна секреция ПРЛ увеличивается, снижается в течение дня, достигая максимального значения к полудню. Максимальный уровень ПРЛ у женщин отмечается между 1 и 5 ч утра. Период полураспада ПРЛ в крови составляет 20—30 мин.

ПРЛ в крови находится в нескольких изоформах. Основная мономерная форма с мол. массой 23 кДа составляет 85% от общего содержания ПРЛ, димерная форма с мол. массой 48—56 кДа (big-ПРЛ) — 10—15%, полимерная форма с мол. массой 150 кДа (big-big-ПРЛ, или макропролактин) присутствует в небольшом количестве. Существует изоформа ПРЛ с мол. массой 16 кДа (little-ПРЛ), которая образуется в молочной железе. Выделена также гликированная форма ПРЛ с мол. массой 25 кДа, которая составляет 15% от всего ПРЛ, ее биологическая активность 20—24% в сравнении с активностью негликированной формы.

Макропролактин — это ПРЛ, связанный в иммунные комплексы с антителами класса G к ПРЛ. Макропролактин выводится из крови медленнее, чем мономерный ПРЛ, и поэтому может накапливаться в ней в большом количестве. Он обладает ограниченной биоактивностью, поэтому у пациентов с макропролактинемией может отсутствовать клиника гиперпролактинемии, в связи с чем они не нуждаются в лечении. Термин «макропролактинемия» впервые применили Jackson и соавт. в 1985 г.

Биологические эффекты ПРЛ

ПРЛ влияет практически на все органы и ткани организма, т.е. является полифункциональным гормоном. Он влияет на репродуктивную систему, обеспечивая репродукцию и лактацию, водно-электролитный обмен, оказывает анаболическое действие на морфогенез и рост, метаболическое действие на обмен веществ, психотропное действие на поведенческие реакции, а также иммунное действие, влияя на иммунорегуляцию [7].

Одним из основных свойств ПРЛ является его способность влиять на развитие молочных желез и лактацию. Вместе с эстрогенами яичников он способствует росту молочных желез, стимулирует образование в них молока, усиливает синтез белков молока. Пролактин является также лютеотропным гормоном, так как он поддерживает функцию желтого тела и образование им прогестерона.

Внегипофизарная секреция ПРЛ

Современные иммуногистохимические методы позволили обнаружить наличие ПРЛ в злокачественных опухолях, слизистой оболочки кишечника, эндометрии, децидуальной оболочке, клетках гранулезы, проксимальных канальцах почек, надпочечниках. Полученные данные указывают на то, что ПРЛ участвует во всех жизненно важных функциях организма [7].

Децидуальные клетки эндометрия продуцируют ПРЛ, этот процесс активизируется после имплантации оплодотворенной яйцеклетки, достигая пика к 20—26-й неделе беременности, и снижается перед родами. Все молекулярные формы ПРЛ обнаруживаются в амниотической жидкости, источником его синтеза является децидуальная ткань. Децидуальный ПРЛ предотвращает отторжение бластоцисты при имплантации, угнетает сократительную функцию матки,

способствует развитию иммунной системы и сурфактанта у плода, участвует в осморегуляции.

Наличие ПРЛ выявлено в ликворе, причем даже после гипофизэктомии, что указывает на возможность секреции ПРЛ нейронами головного мозга, он обеспечивает постоянство ликвора, воздействие на астроциты, регуляцию циклов сна и отдыха, модификацию пищевого поведения. Выявлено, что ПРЛ продуцируется кожей, источником местного синтеза являются фибробласты соединительной ткани.

Практически все иммунокомпетентные клетки экспрессируют рецептор ПРЛ. Лифмоциты и тимоциты синтезируют и секретируют ПРЛ. Определено, что аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, рассеянный склероз, сопровождаются гиперпролактинемией. При остром миелолейкозе также выявлено повышение в крови уровня ПРЛ.

Физиологическая значимость эктопической продукции ПРЛ до конца не ясна. Предполагается, что внегипофизарный ПРЛ может действовать как цитокин и обеспечивать жизнедеятельность организма. Кроме того, синтез внегипофизарного ПРЛ может частично компенсировать недостаточность его выработки гипофизом.

Физиологические состояния, вызывающие изменения уровня ПРЛ в крови

Существует несколько физиологических факторов, влияющих на секрецию ПРЛ и не связанных с заболеваниями (физиологическая гиперпролактинемия). Наиболее выраженное влияние на секрецию ПРЛ оказывает беременность, при которой повышается содержание эстрогенов, стимулирующих секрецию ПРЛ. Во время беременности уровень ПРЛ повышается с 8-й недели, достигая пика в 20—25 нед, снижаясь перед родами и вновь повышаясь в период лактации. В течение 3—4 нед после родов уровень ПРЛ остается повышенным, к 4—6-й неделе послеродового периода содержание ПРЛ в крови нормализуется. Во время беременности ПРЛ стимулирует рост и развитие молочных желез, готовит их к лактации, стимулирует секрецию молока. Влияя на функционирование желтого тела, ПРЛ способствует пролонгированию беременности [8].

ПРЛ секретируется во время беременности и плацентой, его уровень достаточно высок в амниотической жидкости. У плода секреция ПРЛ определяется на 5—7-й неделе внутриутробного развития, прогрессивно нарастая к 20-й неделе. В конце беременности уровень ПРЛ у плода составляет 250—350 нг/мл. Такой высокий уровень ПРЛ у плода, по-видимому, объясняется эстрогенами матери.

У женщин содержание ПРЛ определяется фазой менструального цикла, в лютеиновую фазу оно несколько выше, чем в фолликулярную.

Высвобождение ПРЛ повышается во время сна из-за установленного нейроэндокринного биоритма, при приеме белковой пищи в середине дня, содержащей нейротрансмиттеры, влияющие на биосинтез катехоламинов и серотонина, участвующих в регуляции ПРЛ, а также при стрессе (изменение секреции нейромедиаторов), во время акта сосания и стимуляции сосков, при половом акте. Отмечено, что транзитное повышение уровня ПРЛ в 10% случаев является результатом стресса.

Патологические состояния, сопровождающиеся гиперпролактинемией

Гиперпролактинемия может развиваться на фоне того или иного заболевания либо при приеме лекарственных средств, что требует проведения лечения (патологическая гиперпролактинемия).

Патологические состояния, сопровождающиеся гиперпролактинемией, развиваются из-за анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной

системы (см. ниже), частота которых составляет 60—75%. В зависимости от происхождения их можно условно разделить на гиперпролактинемии опухолевого (пролактинома) и неопухолевого генеза. В 60% случаев гиперпролактинемия вне лактации является результатом лактотрофных аденом (пролактиномы), которые составляют 40% всех аденом гипофиза [9]. С учетом размера опухоли пролактинома классифицируется как микропролактинома (до 10 мм) и макропролактинома (более 10 мм). В редких случаях пролактиномы могут быть одним из проявлений наследственного заболевания, так называемого синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, или являться семейными изолированными пролактиномами. Точная распространенность в популяции пролактином неизвестна. Микропролактиномы встречаются чаще, чем макропролактиномы. Образование пролактином обусловлено неопластической трансформацией лактотрофных клеток гипофиза, в связи с чем повышается уровень ПРЛ в крови.

Патологическая гиперпролактинемия выявляется также у больных с первичным гипотиреозом, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), недостаточности коры надпочечников, врожденной дисфункции коры надпочечников, циррозе печени, сахарном диабете, хронической почечной недостаточности, гормонально активных опухолях яичников. При гиперпролактинемии в ответ на снижение содержания тиреоидных гормонов нарушается секреция тиролиберина, активирующего секрецию как тиреотропного гормона (ТТГ), так и ПРЛ. Нормализация этих гормональных нарушений, включающих гиперпролактинемии, должна быть направлена на лечение гипотиреоза. При СПКЯ увеличение секреции пролактина связано со стимулирующим действием повышенного уровня эстрогенов на лактотрофы гипофиза, а также возможным развитием самостоятельной гиперпролактинемии при СПКЯ.

Этиология гиперпролактинемии

Патологические состояния, сопровождающиеся гиперпролактинемией:

- ◆ нарушение гипоталамо-гипофизарной системы,
- ◆ гранулематозные процессы,
- ◆ инфильтративные процессы,
- ◆ облучение,
- ◆ киста кармана Ратке,
- ◆ травмы: разрыв ножки мозга, хирургические вмешательства в области турецкого седла,
- ◆ опухоли: краниофарингиома, метастазы, менингиома, герминома, разрастание опухоли, расположенной над турецким седлом.

Поражение гипофиза:

- ◆ акромегалия,
- ◆ идиопатическая форма гиперпролактинемии,
- ◆ лимфоцитарный гипофизит или опухоли, расположенные вблизи турецкого седла,
- ◆ макроаденома (компрессионная),
- ◆ плюригормональная аденома,
- ◆ пролактинома,
- ◆ хирургические вмешательства,
- ◆ травма.

Системные нарушения:

- ◆ грудная клетка — травма, опоясывающий лишай,
- ◆ хроническая почечная недостаточность,
- ◆ цирроз печени,
- ◆ эпилептический приступ,
- ◆ СПКЯ,
- ◆ синдром ложной беременности.

Применение лекарственных средств:

- ◆ анестетики,
- ◆ антиконвульсанты,
- ◆ антидепрессанты,
- ◆ антигистаминные средства,
- ◆ антигипертензивные средства,

- ◆ агонисты ацетилхолина,
- ◆ наркотические препараты,
- ◆ стимуляторы высвобождения катехоламинов,
- ◆ блокаторы дофаминовых рецепторов,
- ◆ ингибиторы синтеза дофамина,
- ◆ эстрогены, оральные контрацептивы и их отмена,
- ◆ нейролептики антипсихосоматических средств,
- ◆ нейропептиды,
- ◆ опиаты и антагонисты опиатных рецепторов.

Фармакологическая гиперпролактинемия

Патологическая гиперпролактинемия может возникать на фоне применения лекарственных средств (фармакологическая гиперпролактинемия). Перечень этих препаратов представлен выше. Эти препараты оказывают антидофаминовое действие, что повышает уровень ПРЛ в крови. Верапамил приводит к гиперпролактинемии в 8,5% случаев, а применение оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов вызывает повышение уровня ПРЛ у 12—30% пациенток. Опиаты и кокаин, воздействующие на μ -рецепторы, приводят к легкой гиперпролактинемии. Повышение концентрации ПРЛ в крови более 5000 мЕд/л (250 мг/л), указывающее на наличие пролактиномы, может наблюдаться при лечении метоклопрамидом, рисперидоном, фенотиазином.

В последние годы особое значение приобретает так называемая нейролептическая гиперпролактинемия. Она формируется на фоне блокады D_2 -рецепторов при приеме нейролептиков, что приводит к снижению уровня гипоталамического дофамина, который оказывает ингибирующие действия на секрецию ПРЛ лактотрофными клетками гипофиза, что вызывает усиление секреции ПРЛ. Синдром нейролептической гиперпролактинемии встречается у 48—93 % женщин репродуктивного возраста.

Клинические проявления гиперпролактинемии

Клиническая картина при гиперпролактинемии многообразна в связи с тем, что ПРЛ влияет практически на все органы и системы организма женщины.

Характерные жалобы пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией — отсутствие беременности на фоне нарушений менструального цикла. При обследовании у 40% женщин определяются нарушения в репродуктивной системе, обусловленные снижением секреции гонадотропинов на фоне гиперпролактинемии: нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея), симптомы гипогонадизма (снижение уровня ЛГ, ФСГ), бесплодие, снижение либидо (из-за снижения продукции яичниковых андрогенов) [9]. При регулярных менструациях гиперпролактинемия встречается редко (2—4%), наиболее часто она выявляется при аменорее. При значительном повышении уровня ПРЛ концентрация дофамина падает, снижается выработка гонадотропинов, что приводит к нарушениям менструального цикла вплоть до аменореи, которая в этом случае называется лактогенной. Гиперпролактинемия приводит к увеличению молочных желез вплоть до формирования макромастии и галактореи. У каждой второй пациентки с гиперпролактинемией отмечается гиперплазия молочных желез, у 50—80 % — галакторея. Галакторея — второй клинический признак гиперпролактинемии.

Галакторея — выделение молокоподобной жидкости из молочных желез. Патологическая галакторея развивается у небеременных и не кормящих женщин, а также если она продолжается через 5 мес после окончания лактации. Галакторея может быть односторонней или двусторонней. Она может отмечаться за несколько лет до нарушений менструального цикла (18%), наряду с нарушениями менструального цикла (50%), а также через несколько лет после определения гиперпролактинемии (20%).

Различают 3 степени галактореи: I — единичные капли при пальпации; II — обильные капли или струйное выде-

ление; III — спонтанные выделения молозива. Корреляции между уровнем ПРЛ в крови и степенью галактореи нет. Наряду с этими нарушениями у женщин с гиперпролактинемией могут наблюдаться метаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия), психоэмоциональные (астения, эмоциональная лабильность, раздражительность), неврологические (головная боль, нарушение зрения) — в основном у пациенток с гиперпролактинемией опухолевого генеза. Эндокринные нарушения, обусловленные выпадением других функций гипофиза (симптомы гипофизарной недостаточности), также могут выявляться у пациенток с гиперпролактинемией. Это симптомы гипотиреоза (снижения секреции ТТГ), надпочечниковой недостаточности (снижения секреции АКТГ), несахарного диабета (снижения секреции антидиуретического гормона), остеопении и остеопороза.

На основании сочетания симптомов выделяют следующие клинические формы гиперпролактинемии: 1) галакторея, олиго- или аменорея и опухоль гипофиза; 2) функциональная гиперпролактинемия (с/без галактореи, олиго-, аменорея или регулярный менструальный цикл); 3) послеродовая галакторея, аменорея (синдром Киари—Фроммеля); 4) галакторея, аменорея, первичный гипотиреоз.

Особенности клинической картины при пролактиномах

При микропролактиномах клиническая картина обусловлена длительностью и выраженностью гиперпролактинемии. На начальных этапах заболевания это могут быть незначительные нарушения менструального цикла (ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы, олигоменорея), при дальнейшем прогрессировании болезни может развиваться аменорея. При гипотиреозе, обусловленной гиперпролактинемией, возможно развитие сухости влагалища, диспареунии, снижения полового влечения, фригидности [10].

При макропролактиномах на фоне гипогонадизма развиваются симптомы, обусловленные наличием объемного образования или его ростом — головная боль, нарушение зрения, повышение внутричерепного давления, нарушение секреции других гормонов гипофиза, определяющих соответствующую клиническую картину. При росте опухоли возможно развитие нарушений зрения — от битемпоральной гемиянопсии (сдавление зрительного нерва) до полной потери зрения и офтальмоплегии (сдавление краниальных нервов). У женщин в постменопаузе преобладают клинические симптомы, обусловленные опухолевым ростом [11].

Диагностика гиперпролактинемии

Определение уровня ПРЛ в сыворотке крови — основной диагностический критерий гиперпролактинемии. При интерпретации повышенного уровня ПРЛ в сыворотке крови следует учитывать его повышение при стрессах, физических нагрузках, а также вариабельность этого показателя у одного и того же больного. В зарубежных руководствах для постановки диагноза гиперпролактинемии достаточно однократного повышения уровня ПРЛ в сыворотке крови при отсутствии стресса во время венопункции. По мнению большинства российских экспертов, требуется двукратное определение содержания ПРЛ сыворотки крови для постановки данного диагноза [12]. Забор крови для определения ПРЛ проводится натощак с 8 до 11 ч утра. Не рекомендуется до этого исследования проводить гинекологическое исследование. Определение пролактина проводится при регулярном ритме менструального цикла на 2—3-й день, а при аменорее — в любой день. Повторное исследование проводят при регулярных менструациях на 2—3-й день цикла, а при ановуляции — через 10—14 дней. Нормальный уровень ПРЛ в сыворотке крови здоровых женщин составляет 40—530 мМЕ/л. Также измерение ПРЛ может проводиться в нанограммах на 1 мл. Коэффициент пересчета:

$1 \text{ нг/мл} \cdot 21 = 1 \text{ мМЕ/л}$. Достоверность измерения не изменяется при определении ПРЛ в разных единицах.

Определение содержания ПРЛ с помощью проб (тиролиберин, леводопа и др.) не имеет преимуществ перед измерением базального уровня ПРЛ для постановки диагноза гиперпролактинемии. Поскольку содержание ПРЛ вариабельно, его уровень не соотносится с размером опухоли. Тем не менее можно предположительно оценить, что в большинстве случаев содержание ПРЛ в сыворотке крови более 5000 мМЕ/л (250 мг/л) характерно для микроаденом, уровень ПРЛ более 10 000 мМЕ/л (500 мг/л) — для макропролактинома, а уровень ПРЛ менее 2000 мМЕ/л (100 мг/л) отмечается при гиперпролактинемии неопухолевого генеза. По-видимому, отсутствие соответствия между размером опухоли и уровнем ПРЛ в сыворотке крови может объясняться сдавлением ножки гипофиза объемным образованием sellarной области или несовершенством лабораторной диагностики — «НООК-эффектом».

«НООК-эффект» — это артефакт методики определения содержания ПРЛ, как и других пептидных гормонов, при котором этот уровень может быть незначительно повышенным или нормальным при значительных концентрациях гормона. При несоответствии больших размеров аденом и незначительным повышением уровня ПРЛ требуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов.

В свою очередь повышение концентрации ПРЛ в сыворотке крови при отсутствии клинических симптомов нередко происходит из-за феномена макропролактинемии, при котором преобладают не мономерные фракции ПРЛ, а полимерные димеры или комплексы молекул ПРЛ с иммуноглобулином класса G, обладающие большой молекулярной массой, но без биологического эффекта. Поэтому у больных с асимптоматической гиперпролактинемией рекомендуется исключить феномен макропролактинемии. В настоящее время макропролактин определяется с помощью реакции преципитации с этиленгликолем.

При подозрении на наличие опухоли в гипоталамо-гипофизарной области (головная боль, нарушение зрения и т.д.) рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в режиме T1- и T2-взвешенных изображений с контрастным усилением. При отсутствии возможности проведения МРТ следует провести компьютерную томографию (КТ) с высоким разрешением [13].

При выявлении макропролактиномы или аденомы гипофиза с супраселлярным ростом требуется консультация офтальмолога (оценка остроты зрения, состояние зрительного нерва, компьютерная периметрия).

При длительном течении гиперпролактинемии целесообразно проведение рентгеновской остеоденситометрии для диагностики остеопороза.

В случаяхотягощенного семейного анамнеза — сочетание пролактиномы с другими эндокринными заболеваниями, учитывая, что пролактиномы могут входить в ряд наследственных синдромов, целесообразно проведение генетического исследования.

Дифференциальная диагностика гиперпролактинемии

Учитывая многообразие этиологических факторов, приводящих к истинной гиперпролактинемии, следует провести обязательное обследование пациенток с этой патологией (анамнез, обследование по органам и системам, участвующим в регуляции и метаболизме ПРЛ, лабораторные исследования).

Для дифференциальной диагностики проводится:

- гормональный скрининг: определение уровня ТТГ, свободного тироксина, антител к тиреоглобулину,ФСГ, ЛГ, эстриола, тестостерона, кортизола, дегидроандростерона/дегидроандростерона/сульфата, что позволяет выявить

патологию щитовидной железы и другие гормональные нарушения;

- ♦ рентгенологические исследования — МРТ, КТ головного мозга для подтверждения или исключения опухолевых (органических) заболеваний, а также определение распространенности поражения;
- ♦ исследование глазного дна и полей зрения для уточнения состояния оптико-хиазмальной области.

Сопоставление клинической картины заболевания, содержания ПРЛ, данных рентгенологических и офтальмологических методов исследования позволяет дифференцировать функциональную гиперпролактинемия от органической [13].

При первичном гипотиреозе гиперпролактинемия развивается в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов и повышение секреции тиреолиберина, который стимулирует секрецию двух гормонов — ПРЛ и ТТГ.

Для исключения СПКЯ как возможной причины бесплодия следует, помимо определения гормонов, провести УЗИ органов малого таза, а также определение С-пептида и инсулина для исключения инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [14].

Наряду с этим проводится исследование функции почек, печени. У 1/3 пациенток с заболеваниями почек из-за снижения выведения и повышения продукции ПРЛ развивается гиперпролактинемия. Гиперпролактинемия может быть вызвана наличием объемного образования гипоталамо-гипофизарной области, беременности, применением отдельных лекарственных средств. Как причина гиперпролактинемии эти состояния должны быть подтверждены или отвергнуты; МРТ или КТ с/без контрастирования сосудов способствуют выявлению или исключению опухолевого генеза гиперпролактинемии. При выявлении макропролактиномы также необходимо определить АКТГ для подтверждения или исключения надпочечниковой недостаточности, инсулиноподобного фактора роста типа 1 в связи с повышением уровня ПРЛ при соматотропинах.

Гиперпролактинемия при использовании лекарственных средств обусловлена их антидофаминовым действием.

Отмечено, что для нормализации уровня ПРЛ в крови при пероральном приеме лекарственных средств достаточно сделать трехдневный перерыв. Поэтому при развитии фармакологической гиперпролактинемии рекомендуется повторное определение уровня ПРЛ в крови через 72 ч после отмены препарата, если это не приведет к риску для пациентки. Следует отметить, что для разных лекарственных средств, особенно депо-форм, трудно определить период полного выведения и нормализации ПРЛ. В любом случае отмена психотропных средств должна осуществляться врачом-психиатром после оценки возможности применения альтернативного лечения. При невозможности отмены препаратов у пациенток со стойкой гиперпролактинемией рекомендуется проведение МРТ головного мозга для исключения опухоли гипоталамо-гипофизарной области.

Бесплодие и гипогонадизм, обусловленные гиперпролактинемией

В структуре эндокринного бесплодия гиперпролактинемия занимает ведущее место, составляя 40% [15]. По рекомендациям ВОЗ первым исследованием, которое проводится женщинам из обследуемых пар, является определение уровня ПРЛ в крови (после исключения мужского фактора бесплодия).

Гиперпролактинемия угнетает секрецию гонадотропинов, снижает их базальный уровень, что приводит к снижению секреции половых гормонов. В этой ситуации подавляется фолликулогенез, уменьшается количество гранулезных клеток в фолликулах, снижается рецепция к ФСГ, подавляется продукция 17β-эстрадиола. Гиперпролактинемия блокирует рецепторы ЛГ в яичниках, вызывает преждевременный

регресс желтого тела и супрессию высвобождения ГнРГ, снижает синтез прогестерона. Иными словами, гиперпролактинемия вызывает снижение секреции половых гормонов, поэтому такое состояние называется гиперпролактинемическим гипогонадизмом.

На гиперпролактинемический гипогонадизм указывает сочетание клинических признаков, таких как аменорея с галактореей, аменорея с эстрогенной недостаточностью и гиперплазией молочных желез, вызванная прекращением менструаций у женщин детородного возраста, имеющих нормальный менструальный цикл без выпадения функции яичников (отсутствие «приливов»), аменорея с гипоплазией матки и эстрогенной недостаточностью, удлиненный менструальный цикл с хорошим развитием молочных желез и гипоплазией матки, появлением галактореи после применения прогестинов или отсутствие менструальноподобной реакции на прогестины (синдром гипертормозения).

Гиперпролактинемия и беременность

Во время беременности уровень ПРЛ значительно повышается — до 200—400 нг/мл, т.е. в 10—20 раз. В связи с этим имеется определенный риск симптоматического увеличения содержания ПРЛ во время беременности. Проведенные исследования последних лет показали, что он низкий для микропролактином — 2,6—4,5% и высокий для макропролактином — 15—35% [16].

Беременность у больных с гиперпролактинемией протекает с характерными осложнениями и имеет свои особенности. В I триместре высока угроза прерывания беременности (48,4%, у здоровых 15%), самопроизвольного ее прерывания (16,1%). Неразвивающаяся беременность составляет 80% от общего числа прерывающихся беременностей в ранние сроки. У больных беременных прекращение развития эмбриона отмечается в 6—7 нед гестации [17].

Во II триместре беременности также возрастает частота угрозы прерывания в различные сроки (40,3%). Высокая частота самопроизвольного прерывания беременности в различные сроки объясняется снижением секреции прогестерона при гиперпролактинемии [18].

В III триместре отмечается высокая частота отеков (45%), преждевременных родов (11,8%), плацентарной недостаточности. По данным УЗИ у 47% пациенток с гиперпролактинемией отмечаются признаки преждевременного созревания плаценты, нарушения гемодинамики в аорте и средней мозговой артерии плода. Признаки хронической гипоксии плода выявляются по данным кардиотокографии в 39% случаев.

Течение родового акта имеет следующие особенности: несвоевременное излитие околоплодных вод (47,4%), слабость родовой деятельности (36,8%), острая гипоксия плода (7,9%). Гиперпролактинемия не является самостоятельным показанием к кесареву сечению, поэтому роды у этого контингента беременных оптимально проводить через естественные родовые пути. Однако высокая частота акушерских осложнений приводит к оперативному родоразрешению в 33,3% случаев [19].

Анализ перинатальных исходов показал высокую частоту асфиксии новорожденных (47%) и незначительную частоту синдрома задержки роста плода (7,8%).

Гиперпролактинемия и лактация

Во время беременности лактогенез минимален из-за высоких концентраций эстрогенов и прогестерона, которые блокируют рецептор ПРЛ. После родов на фоне снижения уровня этих гормонов увеличивается количество пролактиновых рецепторов и повышается лактация. Во время лактации содержание ПРЛ незначительно увеличивается, а к 3—4-й неделе послеродового периода снижается до верхних границ нормы. Во время сосания ПРЛ периодически выбрасывается, достигая максимума к 30-й минуте после начала сосания. К 70—80-му дню после родов акт сосания уже не вызывает значительного

повышения уровня ПРЛ. Характер лактации зависит не столько от длительности сосания, сколько от его частоты [19].

Известно, что процесс грудного вскармливания стимулирует секрецию ПРЛ, и его гиперпродукция может быть фактором риска роста пролактиномы. Однако убедительных доказательств негативного влияния естественного вскармливания на течение гиперпролактинемии, в том числе на размер пролактиномы, не найдено. Данные литературы подтверждают, что при комплексном компьютерно-рентгенологическом обследовании пациенток с гиперпролактинемией, с наличием макропролактином не выявлено отрицательного влияния естественного вскармливания на динамику заболевания. Ни у одной пациентки во время беременности и после родов выявлено прогрессирования пролактиномы по данным МРТ. Следовательно, у родильниц с пролактиномами возможно сохранение лактации. Однако пациенткам с гиперпролактинемией целесообразно ограничить период кормления ребенка до 6—12 мес, а в некоторых случаях от него отказаться. Вопрос о грудном вскармливании у пациенток с макропролактинемией должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае [20].

После родов у 1/3 пациенток с гиперпролактинемией уровень ПРЛ в сыворотке крови нормализуется, и наблюдается спонтанная ремиссия заболевания. Такие пациентки не нуждаются в возобновлении лечения. У пациенток с микропролактиномами также возможна отмена терапии. Однако все эти пациентки требуют дальнейшего динамического наблюдения в течение 5 лет.

Гиперпролактинемия и метаболические нарушения

Гиперпролактинемия, проявляясь прежде всего нарушениями репродуктивной системы, нередко сопровождается метаболическими сдвигами, в том числе избыточной массой тела (ИМТ), ожирением, метаболическим синдромом. ИМТ и ожирение выявляются у 65% пациенток с гиперпролактинемией. ИМТ отмечается у трети женщин независимо от формы заболевания. Ожирение II—III степени чаще встречается при пролактиномах, чем при идиопатической гиперпролактинемии [21]. По данным отечественных ученых, ожирение отмечается у 40—60% пациенток с гиперпролактинемией, при этом распространенность ожирения при макропролактиномах превышает показатели в популяции [22].

Гиперпролактинемия также влияет на состояние углеводного обмена, способствуя нарушениям метаболизма глюкозы, вызывая инсулинорезистентность. По сравнению с контролем у пациенток с гиперпролактинемией выявлен более высокий индекс НОМА, у них имеется более высокий уровень как базального, так и стимулированного инсулина. Возможно, это объясняется тем, что пролактин подавляет продукцию адипонектина — специфического протеина жировой ткани, положительно корригирующего с чувствительностью к инсулину.

Гиперпролактинемия часто сопровождается инсулинорезистентностью, гиперандрогенией, артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением эндотелиальной функции, активацией маркеров воспаления (С-реактивный белок, ИЛ-6, ФНО и т.д.) [23]. Метаболический эффект пролактина объясняет повышенную частоту метаболического синдрома у пациенток с гиперпролактинемией. Ожирение как основной компонент метаболического синдрома указывает на участие пролактина в регуляции массы тела и энергетического обмена.

Физиологическая гиперпролактинемия в период беременности и лактации лучше всего позволяет выявить влияние пролактина на эти процессы.

Пролактин — пептидный орексигенный гормон, имеющий рецепторы в ЦНС, связанные с регуляцией аппетита. Влияние пролактина на увеличение аппетита обусловлено изменением содержанием в ЦНС нейропептида Y и агутиноподобного белка [24]. Гиперфагия, индуцированная про-

лактином в ранних сроках беременности, обусловлена половыми стероидами, так как пролактин повышает секрецию прогестерона, дающего орексигенный эффект, и угнетает циклическую продукцию эстрадиола. В свою очередь эстрадиол снижает аппетит из-за активации нейронов дугообразных ядер и повышает энергозатраты. Гиперфагия, характерная для более поздних сроков беременности, обусловлена лептинорезистентностью, что является физиологическим механизмом, обеспечивающим повышение аппетита и тем самым поступление дополнительной энергии.

После родов при лактационной гиперфагии пролактин влияет на энергоемкие процессы лактогенеза. Эти процессы вызывают снижение энергетического баланса, что приводит к повышению аппетита у кормящих и тем самым к увеличению массы тела.

Пролактин участвует в адипогенезе. Пролактин блокирует секрецию адипонектина, концентрация которого резко снижена при беременности и лактации. В жировой ткани под влиянием пролактина подавляется липогенез. Пролактин синтезируется в адипоцитах, однако вклад адипоцитарного пролактина в общую концентрацию недостаточно ясен.

Дофамин также участвует в гиперфагии. Определенно, что при морбидном ожирении количество D₂-рецепторов в области полосатого ядра обратно пропорционально ИМТ [25]. Было подтверждено, что при ожирении наблюдается явное снижение дофаминергической активности, а клинически отмечается усиление аппетита, переедание как компенсаторная реакция, преодолевающая дефицит дофамина. Взаимодействуя с D₂-рецепторами, дофамин ингибирует синтез пролактина адипоцитами.

Таким образом, при гиперпролактинемии увеличение массы тела может быть обусловлено повышением аппетита, изменением содержания гормонов, активацией адипогенеза, ингибированием липогенеза, повышением секреции адипонектина, лептинорезистентностью, снижением энергозатрат из-за нарушения трансдифференциации белых адипоцитов в бурые, снижение дофаминергической активности.

Ожирение как один из компонентов метаболического синдрома не способствует высокому росту развития сердечно-сосудистой патологии и общей смертности. Было выявлено, что пролактин продуцируется не только адипоцитами, но и макрофагами атеросклеротических бляшек [26], что может указывать на связь с сахарным диабетом и атеросклерозом.

В исследованиях [27], включающих 4000 пациентов, наблюдавшихся 10 лет, показано, что верхний уровень пролактина, даже в пределах референсных значений, связан с увеличением риска общей смертности, из-за сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи с этим следует учитывать отдаленные последствия метаболических эффектов пролактина, своевременно диагностировать и проводить лечение этой патологии, что будет способствовать уменьшению риска кардиоваскулярных нарушений.

Лечение гиперпролактинемии

При гиперпролактинемии лечение проводится не во всех случаях. При истинной стойкой гиперпролактинемии без клинических проявлений (нарушения менструального цикла, бесплодие, галакторея и т.д.) лечение не требуется. Активное лечение необходимо при сочетании гиперпролактинемии с клиническими симптомами (нарушение менструального цикла, галакторея и т.д.) или с наличием микро- и макропролактиномы гипофиза на МРТ.

Метод лечения пациентов с гиперпролактинемией определяется характером заболевания. Приоритетным методом лечения пациентов с любой формой гиперпролактинемии является медикаментозный — лечение агонистами дофамина. Такая терапия является патогенетически обоснованной и имеет много преимуществ перед хирургическими методами лечения и лучевой терапией. При применении агонистов до-

фамина снижается синтез и секреция ПРЛ, уменьшается размер аденомы [28].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и используются следующие препараты агонистов дофамина:

- каберголин — эрголиновый селективный агонист D₂-дофаминовых рецепторов с длительным периодом полувыведения, что позволяет применять его 1—2 раза в неделю. Начальная доза составляет 0,25—0,5 мг/нед с последующим увеличением дозы до нормализации уровня ПРЛ. Средняя доза может быть до 1 мг/нед, хотя в некоторых случаях может быть и больше — 3—4,5 мг/нед;
- бромкриптин — эрголиновый неселективный агонист дофаминовых рецепторов, что определяет большое количество побочных эффектов. Начальная доза 1,25 мг/сут, терапевтический диапазон 2,5—7,5 мг/сут;
- хинаголид — неэрголиновый селективный агонист дофаминовых рецепторов. Начальная доза 25 мкг/сут с постепенным повышением каждые 3—5 дней на 25 мкг. Средняя доза 75 мкг/сут, максимальная — 300 мкг/сут.

Побочные явления при приеме агонистов дофамина чаще возникают в начальном периоде терапии. Наиболее часто отмечаются нарушения сердечно-сосудистой системы — постуральная гипотензия, ортостатический коллапс, нервной системы — головная боль, сонливость, бессонница, слабость, желудочно-кишечного тракта — снижение аппетита, тошнота, рвота, диспепсия, запоры. При правильной терапии и прежде всего низкой начальной дозе побочные явления минимальны [28].

Длительность лечения определяется характером заболевания, обусловленного гиперпролактинемией.

Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза

Целью лечения данной патологии является нормализация уровня ПРЛ, уменьшение размеров опухоли, устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма, восстановление фертильности, предотвращение рецидивов роста опухоли. У пациенток с гиперпролактинемией опухолевого генеза методом выбора является терапия агонистами дофамина. Каберголин наиболее эффективный препарат для нормализации ПРЛ и уменьшения размеров опухоли [29].

Контроль за эффективностью лечения индивидуален в каждом конкретном случае (размеры опухоли, ее рост, ответ на лечение). Но в основном наблюдение за пациентками включает:

- мониторинг уровня ПРЛ в крови, первично через 1 мес после начала терапии для ее коррекции;
 - МРТ головного мозга через 1 год или 3 мес у пациентов с макропролактиномой (повышение уровня ПРЛ на фоне лечения агонистами дофамина, появление новой симптоматики — поражение зрения, галакторея, головная боль, гормональные нарушения и т.д.);
 - диагностика сопутствующих заболеваний (остеопороз, галакторея на фоне нормального уровня ПРЛ, нарушения других гормонов гипофиза);
 - консультация офтальмолога пациентов с макропролактиномами при риске повреждения зрительного перекреста.
- Эффективность медикаментозной терапии подтверждена у пациентов с микропролактиномой гипофиза, получавших лечение агонистами дофамина непрерывно не менее двух лет. Поэтому снижать дозу применяемого препарата или отменять его рекомендуется не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня ПРЛ и значительного уменьшения или отсутствия опухоли по данным МРТ головного мозга.

Отмена медикаментозной терапии агонистами дофамина возможна при продолжительном непрерывном лечении более двух лет, нормализации уровня ПРЛ, отсутствии аденомы по данным МРТ, значительном уменьшении размера

опухоли — более 50% от исходного, уменьшении размера микроаденомы менее 10 мм, при беременности, постменопаузе, возможности дальнейшего медицинского наблюдения.

К отмене медикаментозного лечения необходимо подходить индивидуально. Не следует отменять агонисты дофамина при пролактиномах, граничащих со зрительным перекрестом или кавернозным синусом [30].

После отмены препарата динамический контроль уровня ПРЛ проводится 1 раз в 3 мес в течение года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет. МРТ головного мозга показано при симптомах роста опухоли. Риск рецидива болезни наиболее вероятен в течение первого года после отмены лечения. В случае рецидива гиперпролактинемии, увеличения размеров опухоли ведение пациентки осуществляется по стандартной схеме.

У некоторых пациенток с микроаденомами гипофиза и бессимптомным течением болезни из-за минимального риска роста опухоли лечение можно не проводить. К таким пациенткам относятся женщины в пременопаузальном периоде при сохраненном менструальном цикле, отсутствии или наличии только I степени галактореи, а также пациентки в пери- и постменопаузе, когда повышенный уровень ПРЛ не вызывает развития гипогонадизма.

Среди пациенток с пролактиномами имеется определенное количество больных с резистентностью опухоли к агонистам дофамина. Клинически это проявляется сохранением повышенного уровня биоактивного ПРЛ на фоне максимально переносимых доз агонистов дофамина и отсутствием уменьшения размера опухоли на 50% от исходного. Резистентность к терапии агонистами дофамина может быть полная (отсутствие эффекта от терапии) и частичная (снижение уровня ПРЛ без его нормализации). У пациенток с резистентными пролактиномами рекомендуется увеличить дозу препарата до максимально переносимой. При непереносимости бромкриптина следует его заменить на каберголин или другой агонист дофамина [30, 31].

При лечении начальными высокими дозами агонистов дофамина (более 2 мг/нед) или стандартными дозами при длительности терапии более 5 лет показано проведение эхокардиографии для уточнения состояния клапанного аппарата сердца.

При неэффективности проводимой терапии агонистами дофамина гиперпролактинемии опухолевого генеза показано хирургическое лечение. Хирургическое лечение необходимо небольшому количеству больных, у которых отмечается непереносимость высоких доз каберголина или резистентность к другим препаратам агонистов дофамина. Показаниями к хирургическому лечению являются: увеличение размера опухоли при адекватном лечении, апоплексия гипофиза, непереносимость терапии агонистами дофамина, макропролактинома, резистентная к терапии агонистами дофамина, микропролактинома, резистентная к терапии агонистами дофамина при планировании беременности, компрессия зрительного перекреста при лечении, пролактинома с клеточным компонентом и резистентная к лечению, ликворея на фоне лечения, макропролактинома у больных с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к терапии агонистами дофамина [32].

Трансфеноидальные аденомэктомии могут выполнять только высококвалифицированные специалисты в специализированных лечебных учреждениях. Безрецидивный период может достигать трех лет. При макропролактиномах рецидив опухоли после хирургического лечения встречается в 80% случаев, при микропролактиномах — значительно реже. После оперативного лечения проводится контроль над уровнем ПРЛ 1 раз в 3 мес в течение первого года, далее ежегодно в течение 5 лет. Если же после оперативного лечения продолжается гиперпролактинемия, целесообразно проведение лучевой терапии [33].

Лучевая терапия не является методом выбора лечения при гиперпролактинемии опухолевого генеза, так же как и хирургическое лечение. Лучевая терапия применяется при необходимости воздействия на остатки опухолевой ткани при невозможности проведения радикальной операции, при непереносимости или резистентности к терапии агонистами дофамина, а также при агрессивных и злокачественных пролактиномах.

Лечение злокачественных пролактином

Злокачественная пролактинома — редкая патология, в литературе описано около 50 случаев. Эта опухоль характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами. В настоящее время маркеров, указывающих на злокачественный характер пролактиномы, нет. Однако агрессивность опухоли, подтвержденная наличием множественных митозов, ядерной атипии, положительной реакции на иммуномаркеры p53, Ki-67, указывает на ее злокачественный характер [34].

Смертность пациентов со злокачественными пролактиномами после выявления метастазов составляет 40% в течение первого года. Как правило, этим пациентам проводится лечение всеми доступными методами, но улучшения не происходит. Химиотерапия большинством препаратов (винкристин, прокарбазин, цисплатин, этопозид и др.) малоэффективна. Положительный эффект отмечен только при применении темозоломида, который снижает уровень ПРЛ и уменьшает размер опухоли. Темозоламид — препарат выбора при этой патологии.

Лечение бесплодия при гиперпролактинемии

Применение патогенетической терапии — агониста дофамина каберголина при гиперпролактинемии эффективно восстанавливает фертильность: у 72% при лечении этим препаратом в течение 24 нед восстанавливается овуляция и наступает беременность, а у 90% — при терапии до 40 нед. У пациенток с функциональной гиперпролактинемией наступление беременности возможно на фоне лечения агонистами дофамина в любом цикле приема препарата. При пролактиномах длительность терапии агонистами дофамина составляет 2 года. У пациенток с пролактиномами увеличение сроков лечения обусловлено достижением максимального уменьшения опухоли перед наступлением беременности. Эффективность лечения в отношении наступления беременности ниже у женщин с гиперпролактинемией, длящейся более 10 лет [35].

При нормализации содержания ПРЛ в крови, но отсутствии овуляции проводится индукция овуляции — кломифен по 50—100 мг с 5-го по 9-й день менструального цикла. При отсутствии овуляции дополнительно назначается овуляторная доза человеческого хорионического гонадотропина — 7500—10000 ед. при наличии доминантного фолликула 18—20 мм. Учитывая снижение уровня прогестерона при гиперпролактинемии, целесообразно назначать гестагены во II фазу цикла (дюфастон 20 мг/сут или утрожестан 200 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла).

При отсутствии беременности показана оперативная лапароскопия (СПКЯ, эндометриоз).

Эффективность лечения бесплодия при гиперпролактинемии определяется уровнем гонадотропинов. Максимальный эффект лечения бесплодия получен при низком уровне гонадотропинов — 80,6%, у пациенток с высоким уровнем гонадотропинов репродуктивная функция не восстанавливается.

Лечение гипогонадизма при гиперпролактинемии

Основу лечения гиперпролактинемического гипогонадизма составляют агонисты дофамина. Если нормализация

уровня ПРЛ не сопровождается восстановлением менструального цикла, что чаще бывает при макропролактиномах, целесообразно назначение женских половых гормонов.

При назначении половых стероидов должна соблюдаться адекватность дозировки эстрогенов, при сохраненной матке сочетание с гестагенами, обязательный контроль за состоянием пациентки при лечении.

До проводимого лечения половыми гормонами и при дальнейшем наблюдении за терапией проводится обследование, которое включает:

- ♦ определение состояния молочных желез 1 раз в год;
- ♦ УЗИ органов малого таза с определением толщины эндометрия 2 раза в год;
- ♦ цитологическое исследование мазка из шейки матки 1 раз в год;
- ♦ биохимический анализ крови с определением липидного спектра, трансаминаз 2 раза в год;
- ♦ проведение остеоденситометрии 1 раз в год.

До 45—52 лет рекомендуется назначать лекарственные средства, содержащие 2 мг эстрадиола, после 50—52 лет — 1 мг эстрадиола. У пациентов старше 45 лет половые стероиды с низким содержанием эстрогенов целесообразно назначать в непрерывном режиме, не дающим кровотечения. Прекращение лечения половыми стероидами целесообразно проводить до 55 лет.

Планирование беременности у пациенток с гиперпролактинемией

У больных с гиперпролактинемией детородного возраста, получающих терапию агонистами дофамина и желающих осуществить детородную функцию, должно проводиться планирование беременности.

При предгравидарной подготовке к беременности всем женщинам, планирующим беременность, следует провести визуализацию гипофиза (МРТ или КТ), а также оценку полей зрения. При проведении лечения агонистами дофамина рекомендуется контрацепция барьерными средствами, так как при нормализации уровня ПРЛ достаточно быстро восстанавливается фертильность.

У пациенток с микро- и макропролактиномами, резистентными к агонистам дофамина или при непереносимости этого лечения, целесообразно до беременности рассмотреть возможность хирургического лечения. Рост макропролактином во время беременности имеет место в 31% случаев, а после предгестационного оперативного лечения снижается до 2,8—4,3%. Оптимальным для зачатия является стойкая нормализация уровня ПРЛ в крови и уменьшение размеров опухоли (менее 10 мм). В этой ситуации отменяется контрацепция, и проводится планирование беременности. Если у таких пациенток выявляются нарушения менструального цикла или отмечаются явления гипогонадизма на этапе предгравидарной подготовки, проводится лечение этой патологии [36].

Ведение беременности у пациенток с гиперпролактинемией

При подозрении на беременность агонисты дофамина медленно отменяются. Во время беременности после отмены агонистов дофамина уже с I триместра начинает повышаться уровень ПРЛ в крови. Учитывая, что во время беременности содержание ПРЛ объективно не отражает размер опухоли и ее активность, контроль уровня ПРЛ в крови не проводится.

У пациенток с макропролактиномами возможно применение агонистов дофамина при беременности, если опухоль располагается рядом с хиазмой или кавернозным синусом. Во время беременности рекомендуется применять бромкриптин или каберголин, которые, проходя через плаценту, не приводят к склеротическим осложнениям (пороки развития, самопроизвольный аборт и т.д.). Хинаголид имеет низкий уровень безопасности, поэтому его не следует использовать во время беременности [37].

Оптимальные условия для зачатия — стойкая нормализация уровня ПРЛ в крови и размер опухоли менее 10 мм. В этой ситуации отменяется контрацепция и проводится планирование беременности.

При росте объемного образования во время беременности рекомендуется проведение МРТ головного мозга без контрастирования. При выявлении роста опухоли или прогрессирования симптоматики необходимо возобновление терапии агонистами дофамина. При отсутствии ответа на медикаментозное лечение и прогрессировании симптомов трансфеноидальную аденоэктомию целесообразно проводить во II триместре беременности [38].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рогожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2013; (6): 19—26.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. *Синдром гиперпролактинемии*. М.: Триада; 2004.
3. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Камиллова Д.П., Хачатрян А.М. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению. *Гинекология*. 2011; (6): 4—7.
4. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. *Ожирение и метаболизм*. 2014; (1): 5—18.
5. Калиниченко С.Ю. *Мифы и правда о гиперпролактинемии*. М.: Практическая медицина; 2014.
6. Дедов И.И., ред. *Клиническая нейроэндокринология*. М.; 2011: 109—36.
7. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., ред. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
8. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения*. М.; 2013.
9. Дедов И.И., ред. *Клиническая нейроэндокринология*. М.; 2011: 113—8.
10. Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов. *Акушерство и гинекология*. 2012; (1): 3—7.
11. Дзеранова Л.К., Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2012; (1): 28—32.
12. Манухин И.Б., Тумилевич Л.Г., Геворкян М.А. *Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции*. 3-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
13. Позднякова Н.М., Кузнецова И.В., Колода Ю.А. *Эндокринология бесплодия*. М.; 2015.
14. Быканова К.С., Пигарова Е.А. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011; (1): 16—8.
15. Ларина А.А., Григорян О.В., Андреева Е.Н., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия и беременность. *Проблемы репродукции*. 2013; (3): 13—7.
16. Быканова Н.С., Пигарова Е.А. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011; (1): 18—21.
17. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс. Интегративная роль пролактина. *Ожирение и метаболизм*. 2014; (1): 5—18.
18. Астафьева Л.И. *Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактин-секретирующих макроаденом гипофиза*: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2012.
19. Жукова Э.Ц., Мельниченко Т.А., Романцова Т.И., Дзеранова Л.К. Беременность и роды у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2009; (1): 20—5.

REFERENCES

1. Mel'nichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Yu., Rogozhinskaya L.Ya., Dedov I.I. Federal clinical recommendation for the hyperprolactinemia: clinics, diagnostics and methods of treatment. *Problemy endokrinologii*. 2013; (6): 19—26. (in Russian)
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romantsova T.I. *Syndrome of Hyperprolactinemia [Sindrom giperprolaktinemii]*. Moscow: Triada; 2004. (in Russian)
3. Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Kamilova D.P., Khachatryan A.M. Hyperprolactinemia: diagnostics and treatment. *Ginekologiya*. 2011; (6): 4—7. (in Russian)
4. Romantsova T.I. Reproduction and energetic balance: integrative role of prolactin. *Ozhirenie i metabolizm*. 2014; (1): 5—18. (in Russian)
5. Kalinichenko S.Yu. *Myths and Truth about Hyperprolactinemia [Mify i pravda o giperprolaktinemii]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. (in Russian)
6. Dedov I.I., ed. *Clinical Neuroendocrinology [Klinicheskaya neuroendokrinologiya]*. Moscow; 2011: 109—36. (in Russian)
7. Grattan D.K., Kokay I.C. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J. Neuroendocrinol*. 2008; 20(6): 752—63.
8. Kulakov V.I., Manukhin I.B., Savelyeva G.M., eds. *Gynecology, National Management [Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
9. The Russian Association of Endocrinologists. *Clinical recommendations. Hyperprolactinemia: clinics, diagnostics and methods of treatment*. M.; 2013. (in Russian)
10. Manchini T., Casanueva F.F., Giastina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2008; 37(1): 67—99.
11. Dedov I.I., ed. *Clinical Neuroendocrinology [Klinicheskaya neuroendokrinologiya]*. Moscow; 2011: 113—8. (in Russian)
12. Ilovayskaya I.A. Diagnostics and treatment of hyperprolactinemia; recommendation of World society of endocrinologists and veiv of Russian experts. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; (1): 3—7. (in Russian)
13. Dzeranova L.K., Ilovayskaya I.A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: clinical guidelines of the International Society Endocrinology and Russian experts think. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; (1): 28—32. (in Russian)
14. Manukhin I.B., Tumulovich L.G., Gevorkyan M.A. *Gynecologic Endocrinology. Clinical Lecture [Ginekologicheskaya endokrinologiya. Klinicheskie lektsii]*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
15. Pozdnyakova N.M., Kuznetsova I.V., Koloda Yu.A. *Endocrine Infertility [Endokrinologiya besplodiya]*. Moscow; 2015. (in Russian)
16. Molitch M. Prolactinomas and pregnancy. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2010; 73(2): 147—8.
17. Bykanova K.S., Pigarova E.A. Hyperprolactinemia and pregnancy: main achievements and outstanding issues. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya*. 2011; (1): 16—8. (in Russian)
18. Larina A.A., Grigoryan O.V., Andreeva E.N., Dzeranova L.K. Hyperprolactinemia and pregnancy. *Problemy reproduktivnogo zdorov'ya*. 2013; (3): 13—7. (in Russian)
19. Bykanova N.S., Pigarova E.A. Hyperprolactinemia and pregnancy: main achievements and outstanding issues. *Vestnik reproductivnogo zdorov'ya*. 2011; (1): 18—21. (in Russian)
20. Bronstein M., Paraiba D., Jallad R.S. Management of pituitary tumors on pregnancy. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2011; 7(5): 301—10.
21. Pereira-Lima J.F., Leaes C.G., Neto F.M., Barbosa M.V., da Silva A.L., Oliveira M. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. *Res. J. Endocrinol. Metab*. 2013; 1. Available at: <http://www.hoajonline.com/journals/pdf/2053-3640-1-2.pdf>.
22. Romantsova T.I. Reproduction and energy balance. Integrative role of prolactin. *Ozhirenie i metabolizm*. 2014; (1): 5—18. (in Russian)
23. Boockenooghe T., Sisino G., Adrientis S., Chinetti-Gbaguidi G., Kerr-Conte J., Staels B. et al. Adipose tissue macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: A role for prolactin in diabetes? *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1842(4): 584—93.
24. Benthoud H.R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr. Opin. Neurobiol*. 2011; 21(6): 888—96.
25. Volkow N.D., Wang G.L., Baler K.D. Dopamine and the control of food take: implication for understanding obesity. *J. Addict. Med*. 2009; 3(1): 8—18.
26. Reuwer A.Q., van Eijk M., Houttuijn-Bloemendaal F.M., van der Loos C.M., Claessen N., Teeling P. et al. The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherosclerosis? *J. Endocrinol*. 2011; 208(2): 107—17.

27. Haring R., Friedrid N., Volzke H., Vasan R.S., Felix S.B., Dorr M. et al. Positive association of serum prolactine concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur. Heart J.* 2012; 35(18): 1215—21.
28. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A. et al. Diagnosis and treatment of hyeprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(2): 273—88.
29. Rabinovich I., Camara R., Garcia M., Ollero Garcia-Agulló D.; Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol. Nutr.* 2013; 60(6): 308—19.
30. Ciresi A., Amato M.C., Guarnotta V., Lo Castro F., Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactine levels. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2013; 79(6): 845—52.
31. Kars M., Pereira A.M., Smit J.M., Romijn J.A. Long-term outcome of patients with macroprolactinomas initially treated with dopamine agonists. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20(4): 387—93.
32. Babey M., Sahli K., Vajtai L., Andres R.H., Seiler R.W. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary.* 2011; 14(3): 222—30.
33. Astafeva L.I. *Clinico-Morphological Features and the Results of Medical and Surgical Treatments for Prolactin-Secreting Pituitary Macroadenomas*: Diss. Moscow; 2012. (in Russian)
34. Barber T.M., Kenkre J., Garnett C., Scott R.V., Byrne J.V., Wass J.A. Recurrence of hyperprolactinemia following discontinuation of dopamine agonist therapy with prolactinoma occurs commonly specially in macroprolactinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxford).* 2011; 75(6): 819—24.
35. Inancli S.S., Usluogullari A., Usti Y., Caner S., Tam A.A., Ersoy R. et al. Effect of calergoline on insulin sensivity, inflammation, and carotid intima media chickness in patient with prolactinoma. *Endocrine.* 2013; 44(1): 193—9.
36. Zhukova E.Ts., Mel'nichenko T.A., Romantsova T.I., Dzeranova L.K. Pregnancy and childbirth in patients with hypogonadism hyperprolactinemic. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya.* 2009; (1): 20—5.
37. Stalldecker G., Mallea-Gil M.S., Guitelman M., Alferi A., Ballarino M.C., Boero L. et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and review of the literature. *Pituitary.* 2010; 13(4): 345—50.
38. Molitch M.E. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25(6): 885—96.

Поступила 18.05.16
Принята к печати 24.05.16

© АНДРЕИЧЕВ Н.А., 2016
УДК 616.155.194-079.4

Андреичев Н.А.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ, НЕ СВЯЗАННЫХ С ОБМЕНОМ ЖЕЛЕЗА

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань, Россия

♦ Анемии остаются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Они встречаются почти у половины населения земного шара.

Анемии очень разнообразны по этиологии, патогенезу и клинико-гематологическим признакам. Для решения стратегических вопросов о выборе схем диагностики и лечения анемии различают по ведущему патогенетическому механизму развития, но для облегчения диагностики и проведения дифференциального диагноза учитывают морфологическую и классификацию по цветовому показателю (ЦП).

Представляется важным своевременный диагноз и дифференциальная диагностика анемий как связанных, так и не связанных с обменом железа.

Дифференциальный диагноз анемий основан на анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных. В анализе крови при анемии необходимо учитывать показатели Hb, размеры эритроцитов, их насыщение Hb, средний объем эритроцитов и среднее содержание Hb в эритроцитах, ЦП, количество ретикулоцитов и др., позволяющих судить о характере и активности эритропоэза.

В работе представлены: алгоритм обследования при наличии нормоцитарной анемии, анемии при дефектах питания, анемии при хронической почечной недостаточности, гемолитических анемий; диагностические критерии аутоиммунной гемолитической анемии, наследственной гемолитической микросфероцитарной анемии, дефицита пируваткиназы, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, анемии вследствие первичных нарушений костного мозга, апластической анемии, гиперхромных и макроцитарных анемий, дефицита витамина В₁₂ (пернициозная анемия), а также фолиевой кислоты.

Ключевые слова: лекция; анемия; эритроцит; нормоцитарная анемия; гемолитическая анемия; гиперхромная и макроцитарная анемия; диагноз; дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Андреичев Н.А. Дифференциальная диагностика анемий, не связанных с обменом железа. Российский медицинский журнал. 2016; 22(5): 259—266. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-259-266

Для корреспонденции: Андреичев Наиль Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, ассистент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Казань, E-mail: nail_andre@mail.ru

Andreichev N.A.

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF ANEMIA UNRELATED TO IRON METABOLISM

The Kazanskii state medical university, 420012, Kazan, Russia

♦ The anemia continue to be actual problem of health care all over the world, occurring in almost half of population of terrestrial globe. The anemias are very various by their etiology, pathogenesis and clinical hematological manifestations. They are differentiated by leading pathogenic mechanism of development with purpose of choosing schemes of diagnostic and treatment. However, morphological classification and classification by color index are considered for facilitating diagnostic and differentiated diagnosis.

The modern diagnosis and differentiated diagnostic of anemia bounded and unbounded with iron metabolism. The differentiated diagnosis of anemia is based on analysis of clinical, laboratory and instrumental data. In case of anemia, the blood analysis is to account indices of Hb, size of erythrocytes, their Hb saturation, average volume of erythrocytes and average content of hemoglobin in erythrocytes, color index, number of reticulocytes, etc., permitting judging about character and activity of erythropoiesis.

The article presents algorithm of examination in case of occurrence of normocytic anemia, anemia in case of deficiency of diet, anemia in case of chronic renal insufficiency, hemolytic anemia; diagnostic criteria of autoimmune hemolytic anemia, inherent hemolytic microspherocytic anemia, deficiency of pyruvate kinase, paroxysmal night hemoglobinuria, deficiency of glucose-