



ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

Г. Ф. Рощина

Кафедра акушерства и гинекологии №1 Национальной академии последилового образования им. П. Л. Шупика, г. Киев

«Жіночий лікар», 2013, №6 (50)

Гиперпролактинемия (ГПР) — одно из частых нейроэндокринных расстройств, представление о котором необходимо иметь эндокринологу общей практики, гинекологу, андрологу/урологу, семейному врачу, нейрохирургу/невропатологу и даже психиатру, поскольку рецепторы к пролактину (Пр) представлены во многих органах и тканях, а потому могут иметь различные клинические проявления у лиц обоего пола.

Междисциплинарный интерес к ГПР обусловлен также тем, что 25–40 % всех случаев женского и до 30 % мужского бесплодия связывают с гиперпродукцией Пр. Если причина бесплодия – ГПР, то в современных условиях она может быть успешно устранена. Пролактин впервые был выделен White et al. в 1937 г. из гипофиза овец. Человеческий гормон был идентифицирован только в 1970 г., а в 1977 г. была установлена последовательность аминокислот в человеческом Пр. Историческая справедливость требует отметить тот факт, что клиническая картина синдрома персистирующей лактации и аменореи с атрофией внутренних половых органов впервые описана J. Chiari в 1855 г. и подробно изучена R. Frommel в 1882 г.

ПРОЛАКТИН – СЕКРЕЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ

Пролактин – один из пептидных гормонов гипофиза – состоит из 199 аминокислотных остатков и вырабатывается лактотропными клетками передней доли. Выделяют семейство пролактиноподобных гормонов, к кото-

рому, кроме пролактина, относятся соматотропин (гормон роста), пролиферин и плацентарный лактоген. Гипофизарная продукция пролактина и соматотропина находится под непосредственным гипоталамическим контролем и не регулируется по механизму обратной связи. Ингибирующее действие гипоталамуса обусловлено дофамином (пролактинингибирующая субстанция) посредством стимуляции дофаминовых рецепторов, локализованных на лактотропных клетках. Идентифицированы 2 типа дофаминовых рецепторов (D1 и D2). Дофамин и его агонисты стимулируют D2-рецепторы, что приводит к снижению секреции и высвобождению Пр. Дофамин образуется в нейронах паравентрикулярных и серобугорных ядер, в нейронах ядра воронки и дугообразных ядер гипоталамуса, затем через воротную систему гипофиза достигает рецепторов лактотропных клеток.

У человека секреция пролактина на протяжении суток имеет четко выраженный пульсирующий характер (до 15 раз за 24 часа). В период сна амплитуда секреции Пр увеличивается и снижается в течение светового дня (см. рис. 1). Имеется гендерное

различие во времени максимального пика уровня Пр (у мужчин – в 5 утра, у женщин – между 1 и 5 часами утра). При пролактинемии суточный ритм секреции Пр исчезает, но пульсирующее высвобождение остается.

Существует ряд физиологических факторов, оказывающих влияние на секрецию пролактина, о которых необходимо знать всем заинтересованным практикующим врачам. Среди них наиболее значимое влияние имеют беременность и послеродовой период (в течение 3–4 недель концентрация Пр остается стабильно повышенной). При кормлении грудью в ответ на раздражение сосков происходит однократный выброс Пр, поэтому частота прикладывания к груди однозначно будет стимулировать лактацию. В менструальном цикле растет концентрация Пр в позднюю фолликулярную/преовуляторную фазу и практически в течение всей лютеиновой фазы. Именно последний факт может обусловить явления циклической мастодинии/масталгии у части пациенток. Во время полового акта происходит значительное увеличение уровня Пр у женщин, связанное со стиму-

ляцией сосков молочных желез и оргазмом, что необходимо учитывать при направлении пациентки на исследование уровня Пр. То же касается и утренней физической нагрузки в день обследования, хотя механизмы повышения Пр при физической нагрузке неизвестны. Белковая пища и кофе содержат нейротрансмиттеры, они оказывают влияние на биосинтез катехоламинов и серотонина, которые вызывают повышение уровня Пр. Те же механизмы участвуют в развитии транзитной гиперпролактинемии при стрессах. И, наконец, сон – это уже установленный период нейроэндокринного ритма с повышением уровня Пр.

Физиологическая роль Пр при беременности неоспорима – именно он стимулирует рост и развитие молочных желез, подготавливает их к лактации, после родов стимулирует секрецию молока. Концентрация Пр в крови значительно повышается, достигая уровня 200–320 нг/мл. Подъем этот начинается с восьмой недели беременности, совпадая с периодом снижения уровня прогестерона, который вырабатывается желтым телом беременности в яичниках. Пик выработки Пр достигается в 20–25 недель беременности, снижаясь непосредственно перед родами. Пр во время беременности синтезируется также клетками децидуальной оболочки плаценты – локальный синтез начинается с момента децидуализации эндометрия, нарастает после имплантации, и его содержание в амниотической жидкости достигает высоких цифр. Увеличение синтеза пролактина децидуальной оболочкой при прогрессировании беременности совпадает с ростом концентрации релаксина, вырабатываемого там же, снижаясь непосредственно перед родами. Оба гормона, совместно с прогестероном, являются основными протекторами беременности. Децидуальный Пр по своим химическим, иммунологическим и биологическим свойствам идентичен гипофизар-

ному, его главным стимулятором является прогестерон, и классические регуляторы гипофизарного Пр в данном случае реального влияния не имеют. Роль пролактина в гомеостазе амниотической жидкости – контроль транспорта воды и ионов через амнион, регуляция объема и состава амниотической жидкости. При развитии многоводия уровень рецепторов к Пр снижается.

Установлены интересные факты в отношении колебаний уровней пролактина у плода в период его пренатальной и постнатальной жизни. Секреция Пр в гипофизе плода выявляется на 5–7 неделе эмбрионального развития (так же, как и гонадотропины), прогрессивно увеличивается к 20-й неделе беременности. К концу беременности и у новорожденных уровень Пр в 10 раз выше, чем у взрослых, его нормализация происходит к концу первой недели жизни. Пролактин играет важную роль в выживании человека как вида, не только за счет обеспечения лактации, но и путем влияния на другие важные процессы, обусловленные его эффектами на метаболизм и репродуктивную систему, формирование пищевого и материнского поведения.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СИНТЕЗ ПРОЛАКТИНА

Стимулируют секрецию Пр:

- комбинированные оральные контрацептивы (КОК) при длительном приеме, эстрогены;
- препараты, влияющие на секрецию и обмен дофамина (дофаминовые антагонисты), – фенотиазины, галоперидол, мотилиум, домперидон, пимозид, сульпирид, трициклические антидепрессанты, нейролептики,

- метоклопрамид (церукал);
- препараты, истощающие запасы дофамина в ЦНС, – резерпин, алфа-метилдофа, ингибиторы моноаминоксидазы, опиоиды;
- стимуляторы серотонинергической системы – амфетамины, галлюциногены;
- блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов – симетидин/циметидин.

К пролактинстимулирующим факторам относятся – тиреотропин-рилизинг гормон и гонадотропин-рилизинг гормон гипоталамуса, нейротензин, ангиотензин, окситоцин, гистамин, ацетилхолин, меланостимулирующий гормон, вазоинтестинальный пептид, опиаты, бомбензин, морфин или бета-эндорфин.

К пролактинингибирующим факторам относятся – дофамин, соматостатин, гастрин, гастрин-рилизинг гормон, гонадотропинсвязывающий белок.

Периферические гормоны также оказывают эффекты на секрецию Пр.

Повышают секрецию Пр предшественники синтеза андрогенов.

Снижают секрецию Пр тиреодные гормоны (эндоилы экзогенного происхождения), глюкокортикоиды и дексаметазон.

Не влияют на секрецию Пр прогестерон и его синтетические аналоги.

До недавнего времени считалось, что пролактин синтезируется исключительно в гипофизе, пока в 1991 г. Nagy и Bergzi не обнаружили, что у гипофизэктомированных животных сохранялся уровень Пр всего на 10–20 % меньше по сравнению с контролем. Это побудило выявить возможные источники продукции Пр вне гипофиза.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛАКТИНА

Были установлены многочисленные структуры, где происходит синтез пролактина, – нейроны головного мозга, тимоцит вилочковой



Рис. 1. Суточный ритм секреции пролактина.

железы, лимфоцит селезенки, лимфоидная клетка костного мозга, трофобласт кожи, эпителий слезных желез, потовых желез и лимфоузлов, миоцит миометрия, строма децидуальной оболочки. Это позволяет определять Пр в различных биологических жидкостях организма: спинномозговая жидкость, сыворотка крови, слезы, молоко, моча, фолликулярная и амниотическая жидкость.

Наличие Пр в спинномозговой жидкости – это влияние на многие функции ЦНС: постоянство состава ликвора, митогенное действие на астроциты, регуляция смены сна и бодрствования, модификация пищевого поведения. В коже и ее придатках Пр регулирует концентрацию соли в потовых и слезных железах, стимулирует пролиферацию эпителия и усиливает рост волос.

Пролактин обладает иммуномодулирующими свойствами. Практически все иммунокомпетентные клетки (тимоциты и лимфоциты) синтезируют и секретируют Пр. Гиперпролактинемия сопровождается такими аутоиммунными заболеваниями, как: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, первичный гипотиреоз, рассеянный склероз, острый миелолейкоз, лимфоцитарный гипопизит.

Гиперпролактинемия, вероятнее всего, внегипофизарного происхождения констатируется при ряде онкозаболеваний: раке прямой кишки, языка, шейки матки, легких.

Вовлечение нервно-рефлекторных механизмов при операциях на грудной клетке, позвоночнике, в области шеи и таза, при опоясывающем лишае также может привести к гиперпролактинемии. Гиперпролактинемия отмечена при таких хронических соматических заболеваниях, как почечная недостаточность, гипернефрома и заболевания печени, врожденная дисфункция коры надпочечников. Врачи акушеры-гинекологи могут констатировать гиперпролактинемия у пациенток с гиперплазией эндометрия, при синдроме склерополикистозных яичников, при частых выскливаниях эндометрия, после ручной ревизии стенок полости матки, при прерывании беременности с помощью простагландинов.

Биологическую активность пролактина в организме женщины можно описать многочисленными эффектами.

1. Эффекты влияния гиперпролактинемии на репродуктивную систему:

- ингибирование высвобождения гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ),
- торможение секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), блокирование выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ),
- блокирование положительной обратной связи влияния Е2 на секрецию ЛГ,
- конкурентное связывание с рецепторами гонадотропинов, торможение их влияния на стероидогенез в яичниках за счет уменьшения чувствительности к ним,
- ингибирование продукции прогестерона в желтом теле и его преждевременное угасание – недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ),
- снижение продукции эстрогенов,
- повышение продукции андрогенов в над-

почечниках (дегидроэпандростерон и его сульфат) и яичниках,

•влияние на молочную железу – рост протоков, развитие альвеол и секреция молока.

2. Метаболические эффекты – влияние на обмен веществ и пищевое поведение:

•повышение активности β-клеток поджелудочной железы за счет активации инсулиноподобного фактора роста-1, следствие – развитие инсулинорезистентности и нарушение метаболизма глюкозы,

•снижение минеральной плотности костной ткани – риск развития остеопороза за счет активации непосредственного угнетения секреции кальцитонина на фоне подавления выработки эстрогенов.

•снижение синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, следствие – повышение уровня активного тестостерона.

3. Анаболический эффект – влияние на морфогенез и рост.

4. Иммунное действие – влияние на иммунорегуляцию, усиление миграции лейкоцитов, активация фибробластов.

5. Психика и нервная система: влияние на поведенческие реакции – участие в формировании материнского инстинкта, долговременной памяти. Гиперпролактинемия может вызывать мигрени, усугубляет суицидальное поведение, продуктивные психозы, галлюцинации при шизофрении.

Пролактину принадлежит более 80 различных биологических эффектов и более 300 биологических функций. Пр характеризуется большим количеством действий, чем все гипофизарные гормоны в совокупности.

Особо следует отметить гормональное влияние Пр на молочную железу (МЖ) – это стимуляция секреторных процессов в протоках и альвеолах, усиление васкуляризации, задержка жидкости в междольковой соединительной ткани, увеличение количества эстрогеновых рецепторов. В МЖ при лактации Пр увеличивается производство молочных белков, лактозы и липидов. После родов уровень Пр в сыворотке крови резко повышается, но с установлением стабильной лактации, к 4–6 неделе после родов, концентрация Пр достигает нормальных значений. Кроме того, Пр определяется в молоке, что обусловлено транспортом из окружающих альвеолярных тканей, а также локальной продукцией. Именно

локальной продукции Пр отводят возможную роль в развитии рака МЖ.

Имеются многочисленные литературные данные о влиянии пролактина на энергетический баланс, жировой и углеводный обмен. ГПр, ведущая к гипоэстрогемии, может вызывать изменения липидного спектра, аналогичные нарушениям у здоровых женщин в перименопаузальный период, увеличивая уровень общего холестерина, повышая концентрацию липидов низкой и очень низкой плотности с одновременным снижением фракции липопротеинов высокой плотности. Перечисленные нарушения способствуют атерогенности плазмы крови, увеличивая риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета 2-го типа. Особенно это касается женщин с длительными нарушениями менструального цикла и периода менопаузы.

Появление избыточной массы, а затем и ожирения на фоне длительно существующей ГПр может свидетельствовать о влиянии пролактина на процессы депонирования жировой ткани. После успешного лечения и нормализации уровня пролактина у 70 % пациенток зарегистрировано снижение массы тела. Та же проблема отмечена и у пациенток, получавших антипсихотические препараты, что приводит к ограничению возможностей применения данной терапии.

Имеются данные о том, что непосредственно сама секреция Пр значительно увеличена у пациенток с ожирением, достоверно связана со значением индекса массы тела и количеством висцерального жира.

Пролактин обладает более широким, чем все остальные гипофизарные гормоны, спектром биологических действий, регулируя ключевые ферменты и транспортеры, связанные с глюкозой, поддерживает рост панкреатических островков и стимулирует секрецию инсулина, способствует развитию инсулинорезистентности.

Достаточно большое количество публикаций, посвященных вопросам длительно существующей ГПр, делают акцент на тех фактах, что это состояние представляет большие риски развития остеопении/остеопороза, ишемической болезни сердца, импотенции, бесплодия, а также онкопатологии гипофиза и яичников.

Препарат	Бромкриптин	Норпролак	Каберголин
Механизм действия	Неселективный агонист/антагонист дофаминовых рецепторов	Селективный D2 агонист дофаминовых рецепторов	Селективный D2 агонист дофаминовых рецепторов
Длительность действия	8–12 часов	24 часа	7–14 дней
Период полувыведения	3,3 часа	11,5 часов	79–115 часов

Рис. 2 Характеристика препаратов для лечения гиперпролактинемии

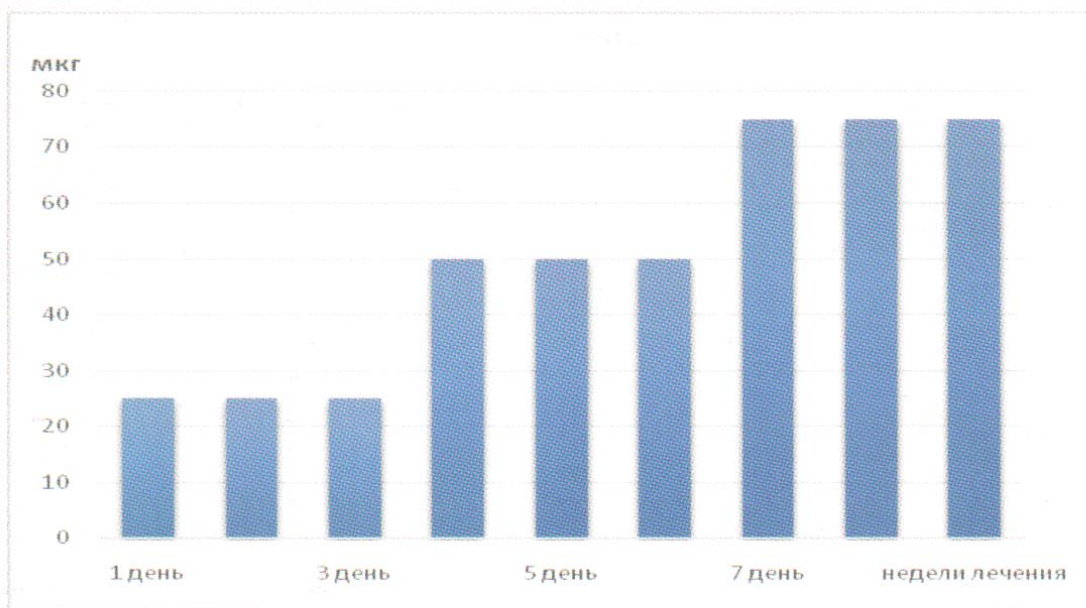


Рис. 3 Схема приема препарата Норпролак

КЛАССИФИКАЦИЯ

В генезе возникновения гиперпролактинемии различают первичные и вторичные причины.

Причины первичной гиперпролактинемии:

- первичные поражения гипоталамо-гипофизарной системы,
 - дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы и нарушение синтеза дофамина,
 - опухоли гипофиза:
 - гормонально-активные опухоли – микро- и макроаденомы, пролактиномы, смешанные опухоли, продуцирующие ПрЛ и адренорикотикотропный гормон,
 - гормонально-неактивные опухоли – краниофарингиома, глиома, гранулема,
 - повреждения ножки гипофиза (травма, хирургическое вмешательство, воздействие радиации) и артериовенозные аномалии.
 - сочетание с другими гипоталамо-гипофизарными поражениями: акромегалия, болезнь Кушинга – гиперкортицизм, болезнь Нельсона – хромофобная аденома гипофиза после адреналэктомии, лимфоцитарный гипопизит, нейроинфекции (менингит, энцефалит), на фоне хронической внутричерепной гипертензии и синдрома «пустого» турецкого седла.
- Причины вторичной гиперпролактинемии:**
- поражение периферических эндокринных желез (гипотиреоз, склерополикистоз яичников – СПКЯ, врожденная дисфункция – гиперплазия коры надпочечников, эстрогенпродуцирующие опухоли,
 - хронический психогенный стресс,
 - лекарственные препараты,
 - раздражение сосков молочных желез.

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Диагностика гиперпролактинемических состояний состоит из следующих этапов: оценка клинического симптомокомплекса, подтверждение и оценка выраженности ГПР, установление генеза и выявление эндокринно-обменных нарушений.

К клиническим проявлениям относятся:

- нарушение менструального цикла – олигоменорея, аменорея, ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы,
- бесплодие,
- умеренная гиперплазия и выделение молоковидной жидкости из молочных желез, циклическая мастодиния/масталгия, мастопатии,
- центральные проявления – головные боли, головокружения, нейропсихические реакции (эмоциональная лабильность, депрессия, раздражительность), снижение либидо, повышение артериального давления, тяжело протекающий климакс,
- метаболические нарушения – ожирение, остеопороз.

У девочек-подростков показанием к определению пролактина может послужить наличие признаков задержки полового созревания и ожирение.

Согласно классификации ВОЗ различают следующие **степени галактореи:**

- I степень** – единичные капли из сосков при сильном надавливании (+),
- II степень** – струйное выделение из сосков при сильном надавливании (++),
- III степень** – спонтанное выделение молока (+++).

Алгоритм диагностики гиперпролактинемии у женщин состоит из следующих этапов:

- 1) гинекологический осмотр,
- 2) рентгенологическое исследование или магнитно-резонансная томография (МРТ) – возможность диагностики микро-/макроаденомы гипофиза или «пустого» турецкого седла,
- 3) исследование гормонов – ФСГ, Л, Пр, эстрадиол, андрогены, тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4),
- 4) проведение функциональных проб – диагностические тесты с агонистами и антагонистами дофамина,
- 5) ультразвуковое вагинальное исследование – картина мультифункциональных яичников, выявление сопутствующей гинекологической патологии,
- 6) исследование глазного дна и полей зрения: для опухоли гипофиза характерно изменение сосудов глазного дна, битемпоральное сужение полей зрения на белый, красный, зеленый и синий цвета.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ

Установлена возможность существования нескольких изоформ Пр:

- мономерная – молекулярная масса 23 кДа (85 %),
- димерная – молекулярная масса 48–53 кДа (big-prolactin) – 10–15 %,
- макрополимерная – молекулярная масса

150 кДа (big-big-prolactin – очень малое количество), биологической активностью не обладает,

- микроформа – молекулярная масса 16 кДа (little-prolactin), эта форма образуется в молочных железах и имеет большое сходство к пролактиновым рецепторам – в 30 раз больше, чем мономерная изоформа.
- гликолизированная – молекулярная масса 25 кДа, биологическая активность составляет 20–24 % от биоактивности мономерной изоформы.

Иммуноанализ, как метод определения Пр, направлен на определение мономерной изоформы. Представлены два варианта единиц измерения Пр – в мМЕ/л и нг/л. Коэффициент перерасчета: $1 \text{ нг/л} \cdot 21 = 1 \text{ мМЕ/л}$.

При отсутствии клинических проявлений и определении высоких уровней Пр можно думать о циркуляции макрополимерной изоформы Пр, чье присутствие можно определить, используя реакцию осаждения иммунных комплексов с помощью полиэтиленгликоля. Существуют рекомендации, согласно которым необходимо исследование на наличие макрополимерной изоформы Пр при определении его уровней выше 700 мМЕ/л.

Повышение уровней пролактина можно разделить на гиперпролактинемии функциональную (неопухолового генеза) и гиперпролактинемии, связанную с опухолью гипофиза. Все остальные возможности развития ГПр были изложены в начале лекции. Отдельно будет изложен синдром нейролептической гиперпролактинемии (СНГПр) как результат медикаментозного воздействия антипсихотических препаратов.

Некоторые случаи в процессе диагностики требуют проведения функциональных проб, стимулирующих или подавляющих выработку пролактина.

Проба с тиролиберном проводится в условиях лаборатории, где будет выполняться исследование уровня пролактина. Внутривенно вводят 200–500 мкг тиролиберина. В норме происходит удвоение уровня Пр через 15 минут. При наличии опухоли гипофиза уровень Пр не меняется. При ГПр неопухолового генеза (функциональная ГПр) реакция ослаблена – наблюдается незначительное повышение уровня Пр.

Проба с церукалом (метоклопрамид) внутривенно вводят 10 мг препарата. В норме отмечается повышение уровня Пр через 1–2 часа в 7–10 раз. При опухоли гипофиза уровень Пр не меняется. При ГПр неопухолового генеза реакция ослаблена – наблюдается незначительное повышение уровня Пр.

При пробе с парлоделом утром натощак принимают 2,5–5 мг препарата. В норме происходит резкое снижение уровня Пр в первые 2–4 часа. При опухоли гипофиза уровень Пр не меняется. При ГПр неопухолового генеза реакция ослаблена – наблюдается незначительное повышение уровня Пр.

При определении **суточного ритма** секреции Пр в норме происходит увеличение уровня Пр на 50 % и более после

3 часов и возвращение к исходным уровням после 9 часов. При опухоли гипофиза уровень ПрЛ не меняется, пик секреции Пр отсутствует. При ГПр неопухолового генеза (функциональная ГПр) отмечается длительное повышение уровня Пр в утренние часы.

Рекомендуется определять индивидуальные колебания уровня пролактина для более точной трактовки результатов исследований. Это расчет среднеквадратичного отклонения Q. Формула позволяет прогнозировать колебания гормона при многократных исследованиях.

$Q = 0,2 \text{ Пр} + 8$, где Пр – однократное измерение уровня Пр в нг/мл.

ЛЕЧЕНИЕ

Все методы лечения ГПр имеют следующие цели: стойкая нормализация уровня пролактина, восстановление физиологической секреции гонадотропинов и репродуктивной функции, излечение пролактином гипофиза и предотвращение симптомов сдавливания окружающих тканей, профилактика рецидива/прогрессирования заболевания.

Основной метод лечения – лекарственная терапия агонистами дофамина.

Хирургическому лечению подлежат макроаденомы гипофиза с экстрацеллюлярным ростом, опухоли, резистентные к лекарственной терапии, при непереносимости лекарственных препаратов.

К препаратам для лечения гиперпролактинемии выдвигаются следующие требования: усиление синтеза и торможение распада дофамина, высокая селективность к D2 рецепторам аденогипофиза, хорошая переносимость.

Врачи в своем арсенале имеют три поколения препаратов для лечения ГПр – бромкриптин, каберголин и хинаголид (Норпролак) (см. рис. 2).

Препарат **Норпролак** не относится к производным алкалоидов спорыньи, впервые появился на фармацевтическом рынке Европы в 1993 г. Огромный клинический опыт его применения в мире приближается к 20 годам. В Украине препарат применяется с января 2010 г. Одним из преимуществ препарата является то, что он выпускается в таблетках различной дозировки – по 25, 50, 75 и 150 мкг, что позволяет индивидуализировать лечение и дает возможность однократного приема – 1 раз на ночь.

Показания к приему препарата: функциональная гиперпролактинемия, гиперпролак-

тинемия, вызванная пролактинсекретирующей микроаденомой или макроаденомой гипофиза.

Характерные признаки функциональной гиперпролактинемии:

- часто констатируются сопутствующие гинекологические заболевания – СПКЯ, наружный эндометриоз, воспалительные заболевания и спаечный процесс в малом тазу, гиперпластические процессы эндометрия и в молочной железе (до 80 % пациенток),
- менструальный цикл у 1/3 пациенток регулярный, у 2/3 – отмечается олигоменорея,
- галакторея присутствует у 30 % пациенток,
- уровень Пр повышен на 30 %,
- функциональные пробы положительные,
- отсутствуют изменения в области турецкого седла.

Лечение функциональной гиперпролактинемии

- Парлодел – 2,25–5 мг/день. Беременность разрешена, возможно спонтанное вступление в беременность, при необходимости производится стимуляция овуляции на фоне лечения парлоделом.

- Норпролак (хинаголид) – согласно рекомендациям производителя прием препарата надо начинать с 25 мкг, постепенно увеличивая дозу до 75 мкг/1 раз в сутки на ночь (см. рис. 3). На основе собственной практики рекомендуем общепринятый метод подавления повышенной продукции Пр – начинать с высокой дозы 75 мкг с последующим ступенчатым ее снижением на фоне контроля уровня Пр. Курс лечения – до 24 недель. В течение всего курса лечения обязательна контрацепция.

- Каберголин – 0,25 мг (1/2 табл.) 2 раза/неделю, увеличение дозы возможно через 4 недели лечения при сохранении высокого уровня Пр. Курс лечения 24 недели. В течение всего курса лечения обязательна контрацепция.

- Метерголин – от 4–8 до 12–24 мг/сутки (эффективен только при функциональной гиперпролактинемии).

Характерные признаки микроаденомы гипофиза:

- присутствуют изменения в области турецкого седла при рентгенологическом исследовании/MPT в диаметре менее 10 мм,
- резко повышен уровень ПрЛ,
- отрицательные функциональные пробы,
- менструальный цикл: у 80 % пациенток – аменорея, у 20 % – олигоменорея,
- галакторея – у 70 % пациенток,
- имеют место сопутствующие гинекологические заболевания – СПКЯ, наружный эндо-

ТАБЛИЦА 1

СХЕМА ПРИЕМА БРОМКРИПТИНА ПРИ ЦИКЛИЧЕСКОЙ МАСТАЛГИИ

Длительность приема дней	Режим приема, таб.	
	утро	вечер
3	-	1/2
3	1/2	1/2
3	1/2	1
3	1	1

метриоз, воспалительные заболевания и спаечный процесс в малом тазу, гиперплазия эндометрия и гиперпластические процессы в молочной железе (у 15 % пациенток).

Лечение микроаденомы гипофиза:

- длительное применение дофаминэргических препаратов (1 год и более) – до полного исчезновения опухоли, нормализации уровня ПрЛ, восстановления фертильной функции, диспансерное наблюдение (исключение рецидивов):

- парлодел – 1,25–7,5 мг/день,
- норпролак – 150 мкг (1 табл.) на ночь. Курс лечения 24 недели,

- достинекс – 0,5 мг (1/2 табл.) 2 раза/неделю, увеличение дозы на 0,5 мг; максимальная доза 2 мг/день. Курс лечения 24 недели.

- контрацепция,

- на фоне беременности – наблюдение у невропатолога и окулиста.

Характерные признаки макроаденомы гипофиза

Диагностируются резко выраженные изменения в области турецкого седла – увеличение размеров (более 10 мм в диаметре), двухконтурное дно, признаки склерозирования, нарушение целостности контуров и/или расширение входа в турецкое седло. Наблюдается резко повышенный уровень Пр, функциональные пробы – отрицательные, у 100 % пациенток – аменорея, у 96 % пациенток – галакторея.

Лечение макроаденомы гипофиза:

Основное лечение заболевания – нейрохирургическое вмешательство. При медикаментозном лечении можно использовать:

- норпролак – 150 мкг (1 табл.) на ночь, курс лечения 24 недели,

- достинекс – 1 мг (1 табл.) 2 р./неделю, увеличение дозы на 0,5 мг через 4 недели при сохранении высокого уровня ПрЛ,

- парлодел в дозе до 15 мг/сутки,

- введение депобромкриптина – 50 мг в/м.

Беременные должны наблюдаться у нейрохирурга, невропатолога и окулиста.

Характерные признаки «пустого» турецкого седла

Различают два варианта «пустого» турецкого седла – обусловленное недостаточностью диафрагмы и/или повышением давления спинномозговой жидкости и связанное с наличием арахноидальных кист, инфарктами, некрозом гумм и гранулем гипофиза, после хирургического или лучевого лечения опухолей гипофиза. При «пустом» турецком седле наблюдается повышенный уровень Пр, отрицательные функциональные пробы, непостоянные нарушения менструального цикла и непостоянная галакторея.

При данной патологии производится лечение основного заболевания и медикаментозное лечение, при котором необходимо использование контрацепции:

- норпролак – 75 мкг (1 табл.)/1 р. на ночь, курс лечения 24 недели,

- парлодел – 1,25–2,5 мг/день,
- достинекс – 0,5 мг (1/2 табл.) 2 р./неделю, увеличение дозы на 0,5 мг через 4 недели при сохранении высокого уровня ПрЛ; максимальная доза 2 мг/день. Курс лечения 24 недели.

Характерные признаки гиперпролактинемии на фоне гипотиреоза:

ТАБЛИЦА 2

СХЕМА ПРИЕМА НОРПРОЛАК ПРИ ЦИКЛИЧЕСКОЙ МАСТАЛГИИ

День менструального цикла	Вечерняя дозировка хинаголида, мкг
14,15,16	50
17,18,19	25

- изменение обменных процессов в центральной нервной системе (ЦНС) – изменение поведенческих реакций: апатия, безразличие, ухудшение памяти > последствия снижения обменных процессов в ЦНС;

- изменение обменных процессов в организме – резкая слабость, утомляемость и снижение работоспособности, отеки, сухость кожи, ломкость ногтей и выпадение волос, запоры;

- галакторея и нарушения менструального цикла, вплоть до развития синдрома Ван-Вик-Геннес-Роуз – гипотиреоз-галакторея-аменорея;

- повышение уровня ТТГ и резкое снижение Т3 и Т4;

- повышенный или нормальный уровень Пр.

Прежде всего, проводится лечение основного заболевания – гипотиреоза совместно с эндокринологом (тиреоидин, L-тироксин, тиреокомб). При наступлении беременности обязателен прием тиреоидных препаратов (при отмене возможны пороки развития плода или прекращение развития беременности), коррекция дозы на фоне беременности в послеродовом периоде.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ИЗЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

При пролактиномах гипофиза необходим контроль области турецкого седла, рекомендации дает нейрохирург. Осмотр окулиста и невропатолога. Контроль уровня Пр необходимо проводить 2 раза в год.

У пациенток с ГПР могут использоваться следующие варианты методов контрацепции: хирургическая стерилизация, чистые гестагены (лютенил), пролонгированные гестагены (депопровера). Таким пациенткам противопоказаны эстрогенсодержащие КОК и внутриматочные спирали.

ЦИКЛИЧЕСКАЯ МАСТАЛГИЯ

Отдельно остановимся на таком понятии, как циклическая масталгия/мастодиния. Пациентки этой категории имеют болезненные ощущения в молочных железах во II фазу менструального цикла при отсутствии данных, свидетельствующих о наличии фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Учитывая вышеизложенные факты о возможности угнетения функции желтого

тела и выработки им прогестерона (т.е. развитие НЛФ) при повышенной секреции Пр во II фазу менструального цикла, можно совместить эти две проблемы при назначении лечебных препаратов. Для решения вопроса снижения выработки Пр во II фазу менструального цикла, коррекции циклической масталгии и НЛФ возможны два варианта лечения – бромкриптин и норпролак.

Прием бромкриптина начинается с 11 дня менструального цикла и продолжается до начала менструации по схеме, приведенной в таблице (см. табл. 1).

Прием препарата Норпролак с использованием конволюты 25 мкг хинаголида (3 табл.) и 50 мкг хинаголида (3 табл.) осуществляется по схеме, приведенной в таблице 2 (см. табл. 2). Начинается лечение с 14 дня менструального цикла (рекомендация кафедры акушерства и гинекологии №1 НМАПО им. П. Л. Шупика).

Длительность курса лечения в предложенных вариантах – до 3 месяцев, кроме констатации пациенткой субъективных ощущений в молочных железах, целесообразно измерение базальной температуры, особенно в случаях с наличием НЛФ.

И еще один важный аспект в работе акушеров-гинекологов – прекращение и предотвращение по необходимости послеродовой лактации.

На данную тему имеется множество публикаций. В таблице 3 (см. табл. 3) приведены исследования использования препарата Норпролак при решении проблемы прекращения послеродовой лактации.

Сотрудники кафедры акушерства и гинекологии №1 НМАПО им. П. Л. Шупика имеют опыт применения препарата Норпролак для прекращения лактации в послеродовом периоде с 1996 г.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

В аспекте медикаментозного влияния в развитии синдрома гиперпролактинемии необходимо остановиться на так называемом синдроме нейролептической гиперпролактинемии (СНГПР). Это широко распространенный побочный эффект антипсихотических препаратов. Природа данного синдрома связана с блокадой D₂-рецепторов в тубероинфун-

дигулярной зоне ЦНС и, как следствие, снижением синтеза дофамина в гипоталамусе. В результате этих процессов происходит повышенная секреция пролактина в лактофорах гипофиза.

Согласно данным литературы, частота встречаемости СНГПр при назначении нейролептиков различается в гендерном и возрастном аспекте и колеблется от 4 до 95 % (у женщин репродуктивного возраста – 42–95, у мужчин – 42–45 %). Такой разброс статистической оценки данного синдрома S. Madhusoodanan et al. объясняют несколькими факторами: трудности диагностики бессимптомных форм СНГПр, нежелание пациентов сообщать о симптомах, которым они не придают значения или которые их смущают (сексуальные расстройства), и низ-

кая осведомленность врачей в отношении различных аспектов СНГПр.

Следует отметить, что СНГПр является одной из патологических форм ГПр, характеризуется повышением Пр в крови выше нормативных показателей и сопровождается определенной клинико-эндокринной и/или соматической симптоматикой, напрямую зависящей от длительности существования ГПр. У пациенток репродуктивного возраста достаточно быстро и манифестно развиваются галакторея, увеличение молочных желез и мастодиния, различные варианты изменения менструального цикла (гипо- или гиперменорея, опсоменорея, олигоменорея, аменорея), снижение сексуальной активности. Достаточно часто и рано могут проявиться метаболические нарушения – повышение

массы тела, изменение пищевого поведения.

Необходимо подчеркнуть, что назначение агонистов дофамина для коррекции гиперпролактинемии при СНГПр не всегда находит должное понимание у врачей-психиатров, т. к. подобные препараты снижают эффективность основного лечения. Но согласованные действия врачей двух специальностей показывают, что умеренные дозы и постепенная титрация препаратов-корректоров ГПр не снижают эффективность проводимой нейролептической терапии и не приводят к обострению психо-патологической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение и развитие гиперпролактинемии в организме женщины – очень актуальная многовекторная проблема. В настоящее время имеются все возможности для своевременной диагностики и качественного лечения пациенток.

ТАБЛИЦА 3
ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕКРАЩЕНИЯ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОСЛЕРодОВОЙ ЛАКТАЦИИ

Автор	Год	Схема применения, мкг/день
Cuellar (Испания)	1998	1-й день – 50 2–7 дни 75
Steller V. (Франция)	1998	1–7 дни – 75
Van-der-Heljden P. (Швейцария-Нидерланды)	1991	1–7 дни – 75
Spathopoulos P. (Греция)	1997	1 день – 75
Van-der-Heljden P. (Нидерланды)	1991	1-й день – 50 2–4 дни 75

РЕКОМЕНДАЦИИ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

№1 НМАПО

им. П. Л. Шупика

по применению препарата

Норпролак для

прекращения лактации в

послеродовом периоде

Используется конволюта

с набором 25 мкг хинаголида

(3 табл.) и 50 мкг

хинаголида (3 табл.):

- 1–2 день – 75 мкг

хинаголида

(25 мкг + 50 мкг)

на ночь,

- 3 день – 50 мкг

хинаголида

(1 табл. 50 мкг) на ночь,

- 4 день – 25 мкг

хинаголида

(1 табл. 25 мкг) на ночь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л. Н. Сравнительная эффективность и переносимость коррекционной терапии синдрома нейролептической гиперпролактинемии у больных с психиатрическими расстройствами / Л. Н. Горобец, В. С. Буланов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 3–7.
2. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы / Л. К. Дзеранова [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 3–7.
3. Калиниченко С. Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии / С. Ю. Калиниченко. – Москва, 2010. – 54 с.
4. Кроненберг Г. М. Нейроэндокринология / Г. М. Кроненберг, Ш. Меламед, К. С. Полонски, Л. Ларсен. – Москва: Рид Элсивер, 2010. – 384 с.
5. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей / Е. И. Марова [и соав.]. – Москва, 2000. – 76 с.
6. Эндокринное бесплодие у женщин / Назаренко [и др.]. – Москва, 2004. – 84 с.
7. Шишкова В. Н. Ожирение и гиперпролактинемия / В. Н. Шишкова // Consilium medicum (эндокринология). – 2000. – № 3. – С. 3–6.
8. Advances in the treatment of prolactinomas / M. P. Gillan [et al.] // Endocr. Rev. – 2006. – № 27. – P. 485–534.
9. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / F. F. Casanueva [et al.] // Clin. Endocrin. – 2006. – № 65. – P. 265–273.
10. Molitch M. E. Pregnancy and the hyperprolactinemic women / M. E. Molitch // New Engl. J. Med. – 1985. – № 312. – P. 1364–1370.