

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar101271>

Научная статья

## Синдром гиперпролактинемии у женщин: диагностика и коррекция



И.С. Захаров, А.А. Шмидт, Ю.Л. Тимошкова, Е.А. Силаева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Статья посвящена современным взглядам на диагностику и лечение синдрома гиперпролактинемии у женщин. Ведущее место среди причин развития синдрома гиперпролактинемии занимают пролактиномы. Основными клиническими проявлениями патологического повышения уровня пролактина являются гипогонадизм и галакторея, в ряде случаев отмечается неврологическая симптоматика, а также психоэмоциональные и астеновегетативные нарушения. В публикации рассматривается тактика ведения пациенток с пролактиномами и патологическими состояниями, вторично вызывающими повышение уровня пролактина. Описаны как консервативные подходы к коррекции гиперпролактинемии, так и методы хирургического лечения. Отмечено, что в настоящее время медикаментозная терапия имеет приоритет по сравнению с оперативным вмешательством. При медикаментозном лечении гиперпролактинемии применяются агонисты дофаминовых рецепторов. Продолжительность терапии препаратами данной группы составляет не менее 2 лет. При этом целевыми показателями должны быть длительная нормализация уровня пролактина и значительное уменьшение размеров опухоли или ее отсутствие согласно результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга. Женщинам с пролактиномами при резистентности к медикаментозному лечению перед решением вопроса об оперативном вмешательстве рекомендуется увеличить дозу агонистов дофаминовых рецепторов до максимально переносимой. Отдельное внимание уделено вопросам ведения пациенток, беременность которых возникла на фоне патологического повышения уровня пролактина. Кроме того, рассматриваются способы коррекции лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии. Длинный перечень лекарственных препаратов, способных вызвать повышение уровня пролактина, свидетельствует о том, что с проблемой гиперпролактинемии могут сталкиваться врачи различных специальностей. Данные, представленные в публикации, основаны на клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, и соответствуют принципам доказательной медицины.

**Ключевые слова:** агонисты дофаминовых рецепторов; аменорея; бесплодие; галакторея; гипогонадизм; микро- и макропролактиномы; пролактин; синдром гиперпролактинемии у женщин.

### Как цитировать:

Захаров И.С., Шмидт А.А., Тимошкова Ю.Л., Силаева Е.А. Синдром гиперпролактинемии у женщин: диагностика и коррекция // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 1. С. 83–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar101271>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar101271>

Research Article

# Hyperprolactinemia syndrome in women: diagnosis and correction

Igor' S. Zakharov, Andrey A. Shmidt, Yulia L. Timoshkova, Elena A. Silaeva

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The article is devoted to modern views on the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia syndrome in women. Prolactinomas are the leading cause of hyperprolactinemia syndrome. The main clinical manifestations of a pathological increase in the level of prolactin are hypogonadism and galactorrhea, in some cases there are neurological symptoms, as well as psycho-emotional and asthenovegetative disorders. The publication reviews management tactics of patients with prolactinomas and pathological conditions secondary to elevated prolactin levels. Both conservative approaches to the correction of hyperprolactinemia and surgical treatment methods are described. It is noted that at present, drug therapy has priority over surgery. In the medical treatment of hyperprolactinemia, dopamine receptor agonists are used. The duration of therapy with this group of drugs is at least 2 years. The targets should be long-term normalisation of prolactin levels and a significant reduction in the size of the tumour or its absence according to the results of magnetic resonance imaging of the brain. Women with drug-resistant prolactinomas are advised to increase the dose of dopamine receptor agonists to the maximum tolerated dose before considering surgical intervention. Special attention is paid to the management of patients whose pregnancy occurred amid a pathological increase in the level of prolactin. In addition, methods for correcting drug-induced hyperprolactinemia are considered. The long list of drugs that can cause increased prolactin levels shows that the problem of hyperprolactinemia may be encountered by doctors of various specialties. The data presented in the publication are based on clinical guidelines approved by the Russian Ministry of Health and comply with the principles of evidence-based medicine.

**Keywords:** amenorrhea; dopamine receptor agonists; galactorrhea; hypogonadism; infertility; micro- and macroprolactinomas; prolactin; syndrome of hyperprolactinemia in women.

#### To cite this article:

Zakharov IS, Shmidt AA, Timoshkova YuL, Silaeva EA. Hyperprolactinemia syndrome in women: diagnosis and correction. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(1):83–91. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar101271>

Received: 01.03.2022

Accepted: 21.03.2022

Published: 29.03.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В практике врачей различных специальностей нередко встречаются состояния, сопровождающиеся гиперпролактинемией [1, 2]. Под этим термином понимается состояние, сопровождающееся превышением уровня пролактина (Прл) в сыворотке крови более 20 нг/мл. При этом необходимо отметить, что верхняя граница нормы показателей Прл может колебаться в зависимости от используемых тест-систем.

Уровень Прл регулируется рядом агентов [3]. К стимулирующим факторам относятся тереолиберин, окситоцин, серотонин и вазоактивный интестинальный пептид. К снижению продукции Прл приводит воздействие дофамина, который продуцируется в гипоталамусе, а затем поступает в гипофиз через порталный кровеносный гипоталамо-гипофизарный тракт, тормозя секрецию Прл, связываясь с D<sub>2</sub>-рецепторами. Выделяют два вида дофаминовых рецепторов: D<sub>1</sub>-рецепторы стимулируют аденилатциклазу и способствуют увеличению выработки Прл; D<sub>2</sub>-рецепторы ингибируют аденилатциклазу, что ведет к уменьшению циклического аденозинмонофосфата и снижению высвобождения Прл.

Прл секретируется периодически с интервалами между пиками 30–90 мин. Кроме того, концентрация данного гормона в плазме крови подвержена суточным колебаниям и достигает максимальных значений через 6–8 ч после начала сна. Прл участвует в большом количестве физиологических и патологических процессов в организме. Важным биологическим свойством данного гормона являются инициация и поддержание лактации и функционирования желтого тела.

Кроме того, Прл снижает чувствительность яичников к гонадотропинам; тормозит секрецию фолликулостимулирующего (ФСГ) и блокирует спонтанный пик секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ); усиливает отрицательное влияние эстрадиола на секрецию ФСГ; уменьшает степень кальцификации костей; стимулирует кардиальные рецепторы, оказывая аритмогенный эффект, синтез белка, секрецию поджелудочной железы и желудка, синтез и выделение катехоламинов; принимает участие в жировом обмене; потенцирует эффекты антидиуретического гормона, альдостерона; вызывает подъем концентрации кортикостероидов в крови, способствуя повышению артериального давления; ингибирует инсулярный аппарат, снижая толерантность к глюкозе; усиливает миграцию лейкоцитов, активирует фибробласты; тормозит функцию щитовидной железы; формирует материнский инстинкт; оказывает морфиноподобный эффект [4].

### Историческая справка

Впервые клинические проявления гиперпролактинемии были описаны в Талмуде (галактария у мужчины). Известно, что Гиппократ описывал картину высокого уровня Прл, отмечая, что «если небеременная

женщина лактирует, у нее прекращаются менструации». В XIX в. J. Chiari, а затем R. Frommel отметили, что если у женщины на протяжении нескольких лет после родов выделяется молозиво, то у нее в этот период отсутствуют менструации, могут наблюдаться депрессия, снижение массы тела и атрофические изменения внутренних половых органов. Данные клинические проявления были объединены в синдром Киари–Фроммеля.

В 1937 г. из гипофиза овец впервые был выделен гормон, выполняющий лактотропную функцию. Первоначально существовало мнение, что данную функцию выполняет гормон роста.

В 1954 г. была определена связь синдрома аменореи-галактореи с аденомой гипофиза. В 1970 г. Прл был идентифицирован отдельно. В 1971 г. предложили радиоиммунологический метод определения Прл, а в 1977 г. была установлена последовательность аминокислот в молекуле данного гормона.

**Причины гиперпролактинемии** можно разделить на три группы: физиологические; фармакологические (лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия); патологические.

К состояниям, которые приводят к физиологической гиперпролактинемии, относятся: сон (независимо от времени суток); прием пищи, богатой белками; повышенная физическая нагрузка; половой акт; поздняя фолликулярная и лютеиновая фазы менструального цикла.

Хорошо известно, что при беременности и лактации уровень Прл увеличивается в несколько раз. Также он повышается при различных стрессовых ситуациях.

Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия чаще всего ассоциирована с приемом препаратов, относящихся к следующим группам: нейролептики (фенотиазины, бутерофеноны, тioxсантены); антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин и др.); анестетики; блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (циметидин); прокинетики (метоклопрамид); антиадренергические препараты центрального действия (метилдопа); блокаторы кальциевых каналов (верапамил); опиаты (кодеин, морфин); антиконвульсанты; эстрогены (в том числе входящие в комбинированные гормональные контрацептивы).

Приведенный выше длинный перечень препаратов свидетельствует о том, что с проблемой гиперпролактинемии могут сталкиваться врачи различных специальностей.

Основными причинами патологической гиперпролактинемии являются нарушения гипоталамо-гипофизарной области.

Патологическая гиперпролактинемия диагностируется у 5 % женщин репродуктивного возраста [2]. По данным литературы, не менее 60 % случаев синдрома гиперпролактинемии вызывается пролактиномами. Причем на долю пролактином приходится около 30–40 % всех аденом гипофиза [5].

Данный вид опухоли главным образом состоит из лактотропных клеток. В зависимости от размера

пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (от 10 мм и более). Имеются гендерные особенности распространенности пролактином. Микропролактиномы диагностируются в соотношении 1 : 20 (муж./жен.), в то время как макропролактиномы — 1 : 1.

Риск возникновения злокачественной пролактиномы очень низок (в литературе описано около 50 случаев). О наличии злокачественного процесса могут свидетельствовать множественные митозы, ядерная атипия, положительная реакция на иммуномаркеры p53, Ki-67. Отмечается высокая смертность, превышающая 40 % в течение первого года с момента диагностики, у пациентов, имеющих метастазирующие пролактокарциномы.

Наряду с пролактиномами к синдрому гиперпролактинемии приводят другие поражения гипоталамо-гипофизарной области: гранулематозные инфильтративные процессы, облучение, киста кармана Ратке, лимфоцитарный гипофизит, опухоли вблизи турецкого седла, хирургические вмешательства, травмы гипофиза.

Кроме того, патологической гиперпролактинемии способствует ряд системных нарушений: хроническая почечная недостаточность, цирроз печени. Уровень Прл увеличивается при травме грудной стенки, опоясывающем лишае, при эпилептическом приступе. По данным литературы, патологическая гиперпролактинемия отмечается у 17 % женщин с синдромом поликистозных яичников [6]. В ряде случаев диагностируется так называемая идеопатическая гиперпролактинемия.

Под **синдромом гиперпролактинемии** понимается симптомокомплекс, возникающий на фоне повышенного уровня Прл, при этом наиболее характерными признаками являются нарушения функции репродуктивной системы.

Несмотря на то что синдром гиперпролактинемии ассоциируется прежде всего с репродуктивными нарушениями, многочисленные исследования продемонстрировали влияние высокого уровня Прл на другие системы организма. Так, патологическая гиперпролактинемия повышает кардиоваскулярные риски, что связано с увеличением толщины эпикардальной жировой ткани и толщины интима-медиа сонной артерии — маркеров, которые считаются индикаторами сердечно-сосудистой патологии, приводит к остеопоротическим изменениям [7–9].

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика синдрома гиперпролактинемии включает оценку клинических проявлений, сбор анамнеза, физикальное исследование, лабораторную и лучевую диагностику.

При опросе пациентки особое внимание следует уделять изучению анамнеза. Стоит провести оценку образа жизни, особенностей питания, наличия вредных привычек (курение, употребление алкоголя, наркотических веществ). Необходимо учитывать не только заболевания,

приводящие к гиперпролактинемии (эндокринные, системные, патологии печени, почек, молочных желез), но и прием лекарственных средств, стимулирующих выработку Прл, а также перенесенные травмы и хирургические вмешательства.

Физикальное обследование женщин при подозрении на гиперпролактинемию должно включать оценку общего физического состояния, роста-весовых показателей, вторичных половых признаков, исследование щитовидной железы, неврологического состояния, молочных желез.

## Клинические проявления

Одним из ключевых клинических проявлений у женщин является гипогонадизм. Патогенез гипогонадизма следующий: повышенный уровень Прл подавляет продукцию гонадолиберина, что, в свою очередь, приводит к нарушению циклической выработки фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Как правило, пациентки предъявляют жалобы на нарушение менструального цикла (у 70–90 % отмечается аменорея, у 15–20 % — олиго-, опсоменорея). У 20–60 % диагностируется бесплодие (при этом у 5–10 % обратившихся циклы являются ановуляторными), отмечается недостаточность лютеиновой фазы. Кроме того, у женщин снижается либидо, нередко патологическая гиперпролактинемия сопровождается ожирением (у 40–60 % пациенток), у 15–20 % присутствует гирсутизм. В литературе имеются данные о том, что у 41 % девушек с гиперандрогемией диагностируется стабильное или транзиторное повышение уровня Прл [10].

Другой частой жалобой является галакторея (диагностируется у 67 % лиц с гиперпролактинемией). Выделяют несколько степеней выраженности галактореи: (+) — единичные капли при сильном надавливании; (++) — обильные капли при сильном надавливании; (+++) — спонтанное отделение молока.

Ряд авторов отмечают корреляцию между тяжестью гипогонадизма и уровнем гиперпролактинемии. Легкая степень гиперпролактинемии (20–50 нг/мл) обычно проявляется недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла; ее умеренная степень (50–100 нг/мл) сопровождается олигоменореей; при выраженной степени гиперпролактинемии (более 100 нг/мл) возникают аменорея, дефицит секреции эстрогенов (как следствие — приливы, сухость во влагалище, остеопоротические изменения) [11].

Существует связь между уровнем гиперпролактинемии с размером опухоли гипофиза. Так, при микропролактиномах показатели Прл чаще всего не превышают 200 нг/мл; при размерах опухоли 1–2 см уровень Прл находится в пределах 200–1000 нг/мл; если же опухоль превышает 2 см — показатели Прл как правило превышают 1000 нг/мл.

У пациенток с макропролактиномами часто отмечаются неврологическая симптоматика: головная боль,

повышение внутричерепного давления, сужение полей зрения (битемпоральная гемианопсия). В редких случаях — судорожные приступы, а также инфаркт гипофиза.

Гиперпролактинемия часто сопровождается психоэмоциональными расстройствами и астеновегетативными нарушениями.

### Лабораторная диагностика

Ключевую роль в диагностике гиперпролактинемии играют лабораторные методы, а именно определение уровня Прл в сыворотке крови. При этом ведется дискуссия относительно правил забора крови для исследования. В зарубежных публикациях отмечена возможность формирования заключения о наличии гиперпролактинемии на основании однократно выявленного повышенного уровня сывороточного Прл. Некоторые авторы указывают на необходимость повторного исследования лишь при уровне Прл 21–40 нг/мл и отмечают, что повышение показателей может быть связано со стрессовыми ситуациями, тяжелыми физическими нагрузками, высоким потреблением белка. С целью исключения стрессовой гиперпролактинемии (включая реакцию на венепункцию) рекомендуется установить венозный катетер и провести повторный забор крови не ранее чем через 60 мин.

Для исключения лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии необходимо выполнить повторное исследование уровня Прл через 72 ч после отмены лекарственного препарата. Однако необходимо учитывать риск для жизни и здоровья пациентки в случае отмены препарата.

В российских клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, говорится о как минимум двукратном проведении лабораторного исследования уровня Прл. Показатели Прл колеблются в зависимости от возраста пациентки, дня менструального цикла и времени суток. В связи с этим забор крови необходимо проводить не позднее 7-го дня менструального цикла, утром в 9–11 ч, не менее чем через час после пробуждения и приема пищи. В течение суток должен быть половой покой, необходимо исключить тяжелые физические нагрузки. В день забора крови не следует проводить гинекологический осмотр и исследования молочных желез.

В случае несоответствия, характеризующегося наличием макропролактиномы и относительно невысоким уровнем Прл, необходимо выполнять последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов [12, 13]. Данное несоответствие может быть связано с так называемым «НООК»-эффектом — артефактом при проведении лабораторных исследований, либо наличием объемного образования sellarной области, которое приводит к компрессии гипофизарной ножки [14].

При бессимптомной гиперпролактинемии нужно провести исследование на определение уровня макропролактина. Макропролактинемия характеризуется

доминированием в крови полимерных димеров или комплексов пролактин-ммуноглобулин G (Прл-IgG), которые обладают большим молекулярным весом и отличаются отсутствием биологических эффектов.

Наряду с определением показателей содержания Прл в сыворотке крови рекомендуется исследование тиреотропного гормона, ФСГ и ЛГ, свободного тестостерона, дигидроэпиандростерона.

Приотягощенном семейном анамнезе, где наличие пролактиномы сочетается с другими эндокринными патологиями, рекомендуется проводить генетическое исследование для исключения наследственных синдромов, связанных с мутациями генов *MEN1*, *PRKAR1A*, а также гена-супрессора *AIP*.

### Лучевая диагностика

При подозрении на опухолевый генез гиперпролактинемии (опухоль гипоталамо-гипофизарной области) наибольшую информативность представляет магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с применением контрастного вещества.

В зарубежных публикациях существуют рекомендации о выполнении МРТ при уровне Прл от 40 нг/мл и выше. Кроме того, проведение МРТ необходимо лицам со стойкой гиперпролактинемией для исключения опухолей гипоталамо-гипофизарной области при приеме пролактининдуцирующих лекарственных препаратов и отсутствии возможности полной их отмены.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Медикаментозная терапия

В лечении гиперпролактинемии используется несколько подходов.

При этом консервативная терапия может проводиться пациентам как с симптоматической гиперпролактинемией, так и с микро- или макропролактиномией.

Целями проведения консервативной терапии при синдроме гиперпролактинемии являются: нормализация уровня Прл; уменьшение размеров опухоли; устранение психовегетативных, эндокринно-обменных и психоэмоциональных нарушений, связанных с повышенным уровнем Прл; устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма; нормализация менструального цикла и восстановление фертильности; предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли. Отмечено, что в лечении пролактиномы медикаментозная терапия должна иметь приоритет перед хирургическими методами и лучевой терапией [15–17].

В лечении гиперпролактинемии применяются агонисты дофамина. В настоящее время препаратом первой линии является каберголин, который считается наиболее эффективным в отношении коррекции уровня Прл и уменьшения размеров пролактиномы. Каберголин (достинекс, агалатес, берголак) является эрголиновым селективным

агонистом D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов. Он имеет длительный период полувыведения, что позволяет использовать этот препарат 1–2 раза в нед. Начинают терапию с дозировки 0,25–0,5 мг, в дальнейшем доза каберголина может быть увеличена до нормализации показателей Прл в крови. Средняя доза, как правило, составляет 1 мг в нед.

К препаратам более старого поколения, используемым в лечении гиперпролактинемии, относится бромокриптин — эрголиновый неселективный агонист дофаминовых рецепторов. Учитывая отсутствие селективности бромокриптина, при его применении нередко отмечаются побочные эффекты. Начальная дозировка бромокриптина составляет 0,625–1,25 мг в сут, но она может быть увеличена до 2,5–7,5 мг.

Кроме того, в России зарегистрирован неэрголиновый селективный агонист дофаминовых рецепторов — хинаголид. Терапию этим препаратом начинают с 25 мкг в сут с постепенным увеличением каждые 3–5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза составляет 75 мкг.

Через 1 мес после начала терапии агонистами дофамина необходимо определить уровень Прл в крови с целью решения вопроса о необходимости коррекции лечения.

Пациенткам, находящимся в периоде менопаузального перехода, при галакторее не выше I степени, а также лицам в постменопаузе, имеющим микроаденомы либо бессимптомное течение гиперпролактинемии, назначение медикаментозной терапии не рекомендуется в связи с малой вероятностью роста опухоли [18]. При этом необходимо динамическое наблюдение не менее 5 лет.

Продолжительность терапии агонистами дофаминовых рецепторов составляет не менее 2 лет. При этом целевыми показателями должны быть длительная нормализация уровня Прл и значительное уменьшение размеров опухоли или ее отсутствие согласно результатам МРТ головного мозга. В то же время при наличии опухоли гипофиза, локализованной на границе со зрительным перекрестом или кавернозным синусом, отмена агонистов дофамина не рекомендована.

Критериями прекращения консервативной терапии являются: длительность лечения свыше двух лет; нормализация уровня Прл; отсутствие пролактиномы по данным МРТ либо существенное уменьшение размеров опухоли (более 50 % от исходного размера или уменьшение размера макроаденомы менее 10 мм); беременность; постменопауза.

После отмены медикаментозной терапии необходимо осуществлять динамический контроль показателей Прл — в первый год после отмены препарата контроль выполняется 1 раз в 3 мес, затем ежегодно в течение как минимум 5 лет.

Для контроля эффективности лечения МРТ головного мозга должна быть проведена в следующих случаях: через 1 год после начала приема агонистов дофамина;

через 3 мес у лиц с диагностированными макропролактиномами при сохраняющихся высоких показателях Прл на фоне медикаментозной терапии; при присоединении новой симптоматики на фоне проводимого лечения; при подозрении на рост пролактиномы.

Лицам, принимающим высокие начальные дозы агонистов дофаминовых рецепторов (более 2 мг в нед) или стандартные дозы длительностью более 5 лет, рекомендуется эхокардиография для исключения патологии клапанного аппарата.

## Хирургическое лечение

Как уже отмечалось, медикаментозная терапия имеет приоритет по сравнению с оперативным лечением.

В настоящее время четко определены показания к хирургическому лечению пролактином [19]: непереносимость медикаментозной терапии; увеличение размеров опухоли, несмотря на оптимальную схему лечения; макропролактинома, резистентная к лечению агонистами дофаминовых рецепторов; микроаденома, резистентная к медикаментозному лечению, у пациентов, планирующих беременность; апоплексия гипофиза; компрессия зрительного перекреста, сохраняющаяся на фоне медикаментозной терапии; опухоль гипофиза с кистозным компонентом, резистентная к лечению; ликворея на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов; макроаденома у пациентов с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к назначению агонистов дофаминовых рецепторов.

Хирургическое лечение необходимо выполнять только в специализированных лечебных учреждениях с хирургическим персоналом, имеющим высокий уровень квалификации. Необходимо обратить внимание на то, что рецидив после трансфеноидальной аденомэктомии при макропролактиномах может достигать 80 %, а длительность безрецидивного периода в большинстве случаев не превышает трех лет [20–22].

После удаления опухоли требуется динамическое наблюдение за показателями Прл 1 раз каждые 3 мес в течение 1 года, затем ежегодно в течение 5 лет.

Необходимо обратить внимание, что у женщин с пролактиномами при резистентности к медикаментозному лечению перед решением вопроса об оперативном вмешательстве рекомендуется увеличить дозу агонистов дофаминовых рецепторов до максимально переносимой. При лечении бромокриптином и выявлении его непереносимости необходима замена данного препарата на каберголин.

Лучевая терапия выполняется лишь при необходимости устранения остаточной ткани опухоли, когда радикальная операция невозможна, а также при непереносимости медикаментозной терапии или резистентности к препаратам [23]. При этом рекомендуется на период проведения лучевой терапии временно прекратить прием агонистов дофаминовых рецепторов.

## Тактика при лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии

При лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии и отсутствии возможности отмены или замены лекарственного средства рекомендуется рассмотреть возможность назначения агонистов дофаминовых рецепторов после консультации с врачом-специалистом того направления, в рамках которого был назначен препарат, приводящий к гиперпролактинемии. В то же время при наличии асимптоматической лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии осуществление какого-либо специфического лечения не требуется.

## Гиперпролактинемия и беременность

В настоящее время считается, что для наступления беременности оптимальным вариантом являются полная нормализация показателей Прл и уменьшение размеров опухоли менее 10 мм. В случае если встает вопрос о необходимости хирургического лечения или лучевой терапии макропролактиномы, данные подходы необходимо осуществить еще до зачатия, так как при этом вероятность роста опухоли во время гестационного периода снижается до 2,8–4,3 % [21].

При наступлении беременности рекомендуется прекратить прием агонистов дофаминовых рецепторов. В то же время у женщин, имеющих макропролактиномы, беременность которых наступила на фоне медикаментозной терапии, рекомендуется рассмотреть вопрос о дальнейшем приеме агонистов дофамина. В настоящее время подтверждена безопасность в отношении риска формирования врожденных пороков развития или самопроизвольных выкидышей при использовании бромокriptина и каберголина, хинаголид же при планировании беременности использовать не рекомендуется [12, 24, 25].

Учитывая, что при беременности возникают гиперплазия и гипертрофия лактотрофов, показатели Прл начинают увеличиваться уже с первого триместра. В связи с этим у беременных с диагностированными пролактиномами проводить измерение уровня Прл не рекомендуется, так как эти данные не могут объективно характеризовать изменения размеров опухоли или ее активности.

Беременных с пролактиномами в течение гестационного периода помимо врача-акушера-гинеколога должны наблюдать эндокринолог, офтальмолог и при необходимости нейрохирург.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии // Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59, № 6. С. 19–26. DOI: 10.14341/probl201359619-26
2. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A., et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice

В случае подозрения на рост опухоли во время беременности необходимо провести МРТ головного мозга без контрастирования. Если по ее данным отмечено увеличение аденомы либо нарастание клинических проявлений, связанных с объемным образованием, рекомендовано возобновить терапию агонистами дофаминовых рецепторов (бромокriptин, каберголин) в течение беременности.

При возникновении необходимости в проведении хирургического лечения вопрос о его выполнении ставится во втором триместре беременности.

Согласно существующим клиническим рекомендациям женщинам с гиперпролактинемией необходимо предложить ограничить период грудного вскармливания до 6–12 мес. В то же время отмечено, что в литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о прогрессировании пролактиномы на фоне лактации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синдром гиперпролактинемии характерен для целого ряда патологических процессов, возникающих у женщин. Поскольку это междисциплинарная проблема, при ведении пациенток с данным синдромом требуется взаимодействие врачей различных специальностей: гинекологов, эндокринологов, нейрохирургов, онкологов, рентгенологов. В свою очередь, своевременная диагностика и адекватное лечение пациенток при выявлении признаков гиперпролактинемии оказывают влияние на качество жизни и фертильность пациенток.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Исследование не требует проведения этической экспертизы

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. No. 96. P. 273–288. DOI: 10.1210/jc.2010-169

3. Goffin V., Binart N., Touraine P., Kelly P.A. Prolactin: The new biology of old hormone // Annu. Rev. Physiol. 2002. Vol. 64. P. 47–67. DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.081501.131049

4. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия // Российский медицинский журнал. 2016. Т. 22, № 5. С. 250–259. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259

5. Навменова Я.Л., Захарко А.Ю. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // Вестник репродуктивного здоровья. 2009. № 2. С. 2–8. DOI: 10.14341/probl201359619-26
7. Yazici D., Sunbul M., Yasar M., Deyneli O., Yavuz D. Is there an increased cardiovascular risk in patients with prolactinoma? A challenging question // J. Clin. Ultrasound. 2021. Vol. 49, No. 8. P. 870–877. DOI: 10.1002/jcu.23030
8. Naliato E.C., Violante A.H., Caldas D., et al. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists // Pituitary. 2008. Vol. 11. P. 21–28. DOI: 10.1007/s11102-007-0064-4
9. Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово, 2015.
10. Московкина А.В., Пузикова О.З., Линде В.А., Рыбинская Н.П. Гиперпролактинемия у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении // Детская больница. 2013. № 2. С. 34–39
11. Fritz M.A., Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
12. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J., et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2006. No. 65. P. 265–273. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x
13. Mancini T., Casanueva F.F., Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2008. No. 37. P. 67–99. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.10.013
14. Smith T.P., Suliman A.M., Fahie-Wilson M.N., McKenna T.J. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big-big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. No. 87. P. 5410–5415. DOI: 10.1210/jc.2001-011943
15. Colao A., Di Sarno A., Landi M.L., et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. No. 85. P. 224–2252. DOI: 10.1210/jcem.85.6.6657
16. Colao A., Vitale G., Cappabianca P., et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. No. 89. P. 1704–1711. DOI: 10.1210/jc.2003-030979
17. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P., et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. No. 86. P. 5256–5261. DOI: 10.1210/jcem.86.11.8054
18. Schlechte J., Dolan K., Sherman B., Chapler F., Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. No. 68. P. 412–418. DOI: 10.1210/jcem-68-2-412
19. Калинин П.Л., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Исмаилов Д.Б. Показания к хирургическому лечению пролактин-секретирующих аденом гипофиза // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2017. Т. 81, № 5. С. 117–124. DOI: 10.17116/neiro2017815117-124
20. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, No. 7. P. 2247–2249. DOI: 10.1210/jc.2009-0999
21. Barker F.G., Klibanski A., Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. No. 88. P. 4709–4719. DOI: 10.1210/jc.2003-030461
22. Babey M., Sahli R., Vajtai I., Andres R.H., Seiler R.W. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonist // Pituitary. 2011. No. 14. P. 222–230. DOI: 10.1007/s11102-010-0283-y
23. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // Endocr. Rev. 2006. No. 27. P. 485–534. DOI: 10.1210/er.2005-9998
24. Colao A., Abs R., Barcena D.G., et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2008. No. 68. P. 66–71. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03000.x
25. Stalldecker G., Mallea-Gil M.S., Guitelman M., et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature // Pituitary. 2010. No. 1. P. 345–350. DOI: 10.1007/s11102-010-0243-6

## REFERENCES

1. Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). Hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):19–26. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201359619-26
2. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;(96):273–288. DOI: 10.1210/jc.2010-169
3. Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA. Prolactin: The new biology of old hormone. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:47–67. DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.081501.131049
4. Sebko TV, Kheydar LA, Koneeva SS. The hyperprolactinemia. *Russian Medical Journal*. 2016;22(5):250–259 (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259
5. Navmenova YaL, Zakharko AYU. *Hyperprolactinemia: clinic, diagnosis, differential diagnosis, methods of treatment*. Gomel': GU "RSPC RMiEC" Publishing House; 2020. (In Russ.)
6. Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI, et al. Hyperprolactinemia. Modern approaches and old problems. *Bulletin of Reproductive Health*. 2009;(2):2–8. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl201359619-26
7. Yazici D, Sunbul M, Yasar M, Deyneli O, Yavuz D. Is there an increased cardiovascular risk in patients with prolactinoma? A challenging question. *J. Clin Ultrasound*. 2021;49(8):870–877. DOI: 10.1002/jcu.23030
8. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, et al. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary*. 2008;11:21–28. DOI: 10.1007/s11102-007-0064-4
9. Kolpinskiy GI, Zakharov IS. Diagnosis and prognosis of postmenopausal osteoporosis. Kemerovo; 2015. (In Russ.)

10. Moskovkina AV, Puzikova OZ, Linde VA, Rybinskaya NP. Hyperprolactinemia in adolescent girls with hyperandrogenism syndrome. *Children's Hospital*. 2013;(2):34–39. (In Russ.)
11. Fritz MA, Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
12. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;(65):265–273. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x
13. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;(37):67–99. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.10.013
14. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big-big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;(87):5410–5415. DOI: 10.1210/jc.2001-011943
15. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;(85):2247–2252. DOI: 10.1210/jcem.85.6.6657
16. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;(89):1704–1711. DOI: 10.1210/jc.2003-030979
17. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;(86):5256–5261. DOI: 10.1210/jcem.86.11.8054
18. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;(68):412–418. DOI: 10.1210/jcem-68-2-412
19. Kalinin PL, Astaf'eva LI, Kadashev BA, Ismailov DB. Indications for surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017;81(5):117–124. (In Russ.) DOI: 10.17116/neiro2017815117-124
20. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2247–2249. DOI: 10.1210/jc.2009-0999
21. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;(88):4709–4719. DOI: 10.1210/jc.2003-030461
22. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonist. *Pituitary*. 2011;(14):222–230. DOI: 10.1007/s11102-010-0283-y
23. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;(27):485–534. DOI: 10.1210/er.2005-9998
24. Colao A, Abs R, Barcena DG, et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;(68):66–71. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03000.x
25. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary*. 2010;(1):345–350. DOI: 10.1007/s11102-010-0243-6

## ОБ АВТОРАХ

**\*Игорь Сергеевич Захаров**, докт. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>; eLibrary SPIN: 2870-2520; e-mail: isza@mail.ru

**Андрей Александрович Шмидт**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9848-4714>; eLibrary SPIN: 4272-5069; e-mail: andrey\_shmidt@inbox.ru

**Юлия Леонидовна Тимошкова**, канд. мед. наук; адрес: ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6618-3482>; eLibrary SPIN: 8175-8907; e-mail: yt6959546@yandex.ru

**Елена Африкановна Силаева**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-2934>; eLibrary SPIN: 3668-7746; e-mail: bulgatova@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Igor' S. Zakharov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>; eLibrary SPIN: 2870-2520; e-mail: isza@mail.ru

**Andrey A. Shmidt**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9848-4714>; eLibrary SPIN: 4272-5069; e-mail: andrey\_shmidt@inbox.ru

**Yulia L. Timoshkova**, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6618-3482>; eLibrary SPIN: 8175-8907; e-mail: yt6959546@yandex.ru

**Elena A. Silaeva**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-2934>; eLibrary SPIN: 3668-7746; e-mail: bulgatova@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author