

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ.

ЧАСТЬ II. СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Никонова Л. В. (lola.nikonova.58@mail.ru), Тишковский С. В. (tishkovsky@rambler.ru),
Давыдчик Э. В. (davydchike@mail.ru), Гадомская В. И. (ver.gadomskaja@gmail.com),
Дорошкевич И. П. (gt-kafedra@yandex.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Гиперпролактинемия в структуре эндокринной патологии занимает третье место по частоте встречаемости после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. Повышение пролактина выявляется у 15-20% женщин с вторичной аменореей или олигоменореей и у 10% мужчин при сексуальной дисфункции. Поэтому определение уровня пролактина и его изоформ в крови является важным этапом в диагностике причин нарушения репродуктивной функции, а также при выборе тактики лечения данной патологии.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, галакторея, диагностика, лечение.

Гиперпролактинемия является одним из наиболее часто встречаемых расстройств гипоталамо-гипофизарной системы. Диагностика гиперпролактинемии является непростой задачей, требующей не только определения содержания пролактина (ПРЛ), но и его изоформ с высокой биологической активностью, тщательного изучения анамнеза, исключения различных соматических, эндокринных и нейроэндокринных нарушений. Лечение гиперпролактинемии требует дифференцированного подхода с учетом клинических, лабораторных и рентгенологических данных [12, 17].

Диагностика гиперпролактинемии

Показаниями к определению уровня ПРЛ в сыворотке крови являются: бесплодие, галакторея у женщин и мужчин; нарушение менструальной функции у женщин; снижение либидо, потенции у мужчин; гинекомастия у мужчин; задержка полового развития у девочек и мальчиков; любое образование гипоталамо-гипофизарной области, выявленное при МРТ; состояние после операции по поводу любого образования гипоталамо-гипофизарной области [12, 14, 17].

Согласно последним клиническим рекомендациям по диагностике и лечению гиперпролактинемии, выпущенным в 2011 г. группой экспертов Международного Эндокринологического общества, для установления диагноза гиперпролактинемии достаточно однократно определить уровень ПРЛ в сыворотке крови. Уровень ПРЛ выше нормы подтверждает диагноз при условии, что венепункция произведена без излишнего стресса для пациента и с учетом всех возможных физиологических влияний на секрецию пролактина [4]. Российские эксперты считают, что необходимо проводить 2- или даже 3-кратное исследование [9, 17]. Нормальные значения пролактина у женщин выше, чем у мужчин, и в целом не должны превышать 25 нг/мл. Для минимизации влияний на концентрацию пролактина забор крови для исследования рекомендуется проводить утром, не менее чем через час после пробуждения, натощак, у женщин с сохранным менструальным циклом – не позднее 7 дня м/ц [2, 12]. При наличии сомнений анализ можно повторить в другой день с 15-20-минутным ин-

тервалом для исключения пульсаторных колебаний пролактина [4, 12, 23]. Диагноз пролактиномы устанавливается на основании лабораторного подтверждения стойкой гиперпролактинемии и выявления аденомы гипофиза при нейровизуализации. Нормальный уровень ПРЛ при использовании наиболее распространенных методов анализа колеблется в пределах до 25 нг/мл у женщин и 20 нг/мл у мужчин. Согласно положению третьего международного стандарта Всемирной организации здравоохранения 84/500, 1 нг/мл (1 мкг/л) эквивалентен 21,2 мМЕ/л [4]. Динамическое тестирование секреции пролактина с использованием ТРГ, L-дофа, номифензина и домперидона не имеет диагностических преимуществ перед однократным определением пролактина в сыворотке крови [4, 12, 35].

Уровень ПРЛ в результате нарушения ингибирующего влияния дофамина, как правило, редко превышает 150 нг/мл (3000 мЕд/л). В большинстве случаев степень повышения ПРЛ коррелирует с размером аденомы. Гиперпролактинемия с уровнем ПРЛ менее 100 нг/мл (2000 мЕд/л), вероятнее всего, связана с приемом психотропных препаратов, эстрогенов, идиопатической формой заболевания, но также может быть обусловлена микропролактиномой. У большинства пациентов с уровнем ПРЛ более 150 нг/мл (3000 мЕд/л) (пятикратное превышение нормы) имеется пролактинома.

Макроаденома, как правило, ассоциирована с уровнем ПРЛ более 250 нг/мл (5000 мЕд/л), в некоторых случаях – до 1000 нг/мл (20000 мЕд/л) [4].

Важным аспектом диагностики патологической гиперпролактинемии является исключение феномена макропролактинемии. У большинства лиц в популяции (до 80-85%) в сыворотке крови преобладает мономерная низкомолекулярная, биологически активная фракция пролактина, которая составляет от 60 до 95% от всего циркулирующего пролактина [4, 12, 22, 33]. Однако у некоторых людей (до 10-20%) преобладающей является высокомолекулярная, биологически неактивная фракция пролактина. В таких случаях уровень мономерного пролактина может быть нормальным, но общее содержание пролактина будет повышенным (за счет макропролактина)

и не будет отражать биологическую активность сыворотки крови. Клинически это проявляется отсутствием симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма у женщин или мужчин со стойким повышением уровня пролактина (до 3000-3500 мЕд/л) [11, 12, 22].

Термин макропролактинемия означает ситуацию, при которой циркулирующий пролактин представлен преимущественно в виде высокомолекулярной фракции пролактина (big-big пролактина или макропролактина).

Распространенность феномена макропролактинемии в популяции составляет, по данным разных авторов, 0,1-30%. Наиболее часто данный феномен встречается у женщин, реже у мужчин, но описаны также единичные случаи его выявления у детей и подростков [27, 40].

Причиной развития данного феномена могут быть аутоиммунные нарушения – синтез антител к ПРЛ и лактотрофам [14, 32]. Наличие антител к ПРЛ приводит к агрегации низкомолекулярных мономеров ПРЛ с иммуноглобулином G, что приводит к образованию комплексов с молекулярной массой свыше 100 кДа – так называемый «макропролактин» — комплекс, образующийся за счет связывания ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа с иммуноглобулином G. Из-за больших размеров макропролактин имеет ограничения в связывании с рецептором, а также проникновении через капиллярную стенку, чем и объясняется низкая биоактивность и, соответственно, стертость или отсутствие клинической картины гиперпролактинемии при высоком содержании ПРЛ в крови. Мономерный ПРЛ обладает наибольшей биологической активностью, но иммунореактивность высокомолекулярных комплексов и низкомолекулярного ПРЛ сравнимы между собой. Поэтому в случае преобладания макропролактина над мономерной формой гормона может повышаться содержание общего иммунореактивного ПРЛ в сыворотке крови, что не сопровождается повышением его биологической активности. Считается, что высокомолекулярный ПРЛ (big-big ПРЛ) не оказывает непосредственного повреждающего действия на функцию репродуктивной системы. До сих пор вопрос о необходимости терапии при феномене макропролактинемии остается дискуссионным. Диагностика макропролактинемии осуществляется благодаря новейшим методам. Большинство лабораторных тест-систем, используемых в клинической практике, способны определять лишь общее количество ПРЛ, не учитывая его изоформ [40]. Наиболее специфичным методом определения различных форм гормона является гель-фильтрационная хроматография, однако этот метод дорогостоящий и длительный, что ограничивает его применение в клинической практике. Более быстрые и дешевые методы – ультрафильтрация, иммуносепарация и полиэтиленгликолевая преципитация (ПЭГ) [11, 14, 15, 31]. ПЭГ – материал, используемый в радиоиммунологических методах, способен преципитировать с комплексом иммуноглобулина G, что позволяет использовать его для определения

big-big ПРЛ. Если в сыворотке присутствует макропролактин, то он преципитирует с 12,5% раствором полиэтиленгликоля и таким образом снижается уровень общего ПРЛ. До и после преципитации обычными методами (например хеми-люминесцентным) определяется уровень общего ПРЛ. Расчеты проводятся следующим образом: уровень общего ПРЛ после ПЭГ в мЕд/л делится на уровень общего ПРЛ в мЕд/л до ПЭГ и умножается на 100%. Диагноз макропролактинемии устанавливается, если уровень big-big-пролактина более 60% от общего количества пролактина [15]. По поводу обязательности определения макропролактина пока нет единого мнения экспертов. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению гиперпролактинемии, макропролактин советуют определять лицам с бессимптомным повышением уровня пролактина [4, 12]. Европейская ассоциация по нейроэндокринологии утверждает, что исключение макропролактинемии должно проводиться всем пациентам с диагностированной гиперпролактинемией [4, 9, 17, 28].

Если мономерный пролактин является преобладающей фракцией, и отмечается его повышение в сыворотке крови – используются стандартные методы диагностики и лечения гиперпролактинемии. Если макропролактин является преобладающей фракцией, и уровень мономерного пролактина не повышен – коррекции уровня пролактина не проводится, в случае репродуктивной дисфункции проводится поиск других причин заболевания. Если макропролактин является преобладающей фракцией, и при этом отмечается повышение уровня мономерного пролактина – проводится стандартный поиск причин гиперпролактинемии, но в дальнейшем при назначении лечения проводится определение уровня не общего, а только мономерного пролактина [12].

Когда имеется несоответствие между большими размерами опухоли гипофиза и небольшим повышением уровня пролактина, рекомендуется производить серийное разведение образцов, чтобы элиминировать артефакты, которые могут встречаться при использовании некоторых иммунорадиометрических тест-систем и давать ложно заниженные значения уровней пролактина («hook-эффект», «эффект ловушки» или «эффект петли»). Значительное количество циркулирующего ПРЛ приводит к перенасыщению имеющихся антител при иммуноанализе, недооценке общего количества ПРЛ и ложно низким результатам. Во избежание развития данного эффекта следует провести разведение диагностируемой сыворотки в соотношении 1:100 либо осуществить «промывку» между первым и вторым этапами исследования для отделения избытка несвязанного ПРЛ [4, 9, 12, 26].

Однако это необходимо делать очень редко, так как большинство современных наборов для ИФА «hook-эффект» не дают, вплоть до концентрации пролактина 100000 мЕд/л (476 нг/мл) [13].

Гиперпролактинемия развивается у одной

трети пациентов с заболеваниями почек из-за сниженного клиренса и усиленной продукции гормона [4, 12]. Проведение диализа не влияет на уровень пролактина в сыворотке, но после трансплантации почки концентрация пролактина нормализуется.

У некоторых пациентов, страдающих первичным гипотиреозом, наблюдается умеренная гиперпролактинемия [4, 12]. Длительное течение заболевания без лечения или неадекватное лечение первичного гипотиреоза может вызвать гиперплазию гипофиза, имитирующую опухоль. Частота гиперпролактинемии при манифестном гипотиреозе составляет 35% случаев, при субклиническом – 22%, при этом на фоне назначения адекватных доз тиреоидных гормонов отмечается достижение не только эутиреоза, но и нормопролактинемии [4, 12, 30]. Поэтому при выявлении гиперпролактинемии обязательно проводят определение концентраций свободного тироксина (св. Т4) и ТТГ, а при подтверждении гипотиреоза необходимо решать вопрос о дальнейшем лечении гиперпролактинемии только после нормализации уровня ТТГ.

После исключения возможных причин гиперпролактинемии, включая беременность, целесообразно выполнить МРТ головного мозга. Методом выбора является магнитно-резонансная томография МРТ с контрастированием гадолинием, которая позволяет выявить аденомы размерами менее 5 мм [12, 41]. Однако, по данным других авторов, даже с помощью МРТ в 25-45% случаев визуализировать аденому не удаётся.

Пациентам с макроаденомами гипофиза в случае прилегания опухоли к перекресту зрительных нервов показано исследование полей зрения (компьютерная периметрия Goldman). У пациентов с микроаденомами нет прямых показаний к исследованию зрения [12].

В качестве дополнительных диагностических методов целесообразно проводить УЗИ матки и яичников с интравагинальным датчиком (при клинико-биохимических признаках синдрома поликистозных яичников, отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе).

У мужчин с гиперпролактинемией и отсутствием гипоталамо-гипофизарных повреждений необходимо проведение УЗИ предстательной железы с трансректальным датчиком для исключения хронического простатита [12, 14].

Лечение гиперпролактинемии

У пациентов с подозрением на лекарственно-индуцированную гиперпролактинемию и наличием симптомов гиперпролактинемии необходимо отменить подозрительное лекарство на 3 дня или заменить его альтернативным препаратом с последующим определением уровня пролактина в сыворотке крови. Если препарат нельзя отменить и появление гиперпролактинемии не совпадает с началом применения лекарственного средства, рекомендуется проведение МРТ для дифференциальной диагностики между лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией

и гиперпролактинемией вследствие объемного образования гипофиза или гипоталамуса. Пациентам с бессимптомной лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией специального лечения не требуется [4, 9].

Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза направлено на достижение нормальной концентрации биологически активного ПРЛ, восстановление овуляторных менструальных циклов, фертильности у женщин и мужчин, а также уменьшение размеров опухоли.

Методом выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза является применение медикаментозного лечения – агонистов дофамина [4, 9, 14]. В терапии гиперпролактинемических состояний можно выделить 3 поколения препаратов.

Препараты первого поколения – бромокриптин, лизурид, перголид, тергурид, абергин. Бромокриптин – эрголиновый агонист D1 дофаминовых рецепторов, обладает неселективным действием. Был долгий период «золотым стандартом» в лечении пациентов с синдромом гиперпролактинемии [20]. Однако помимо дофаминомиметических свойств, бромокриптин обладает адреноблолирующей и антисеротонинергической активностью, из-за которых у 65-75% пациентов при лечении бромокриптином развиваются тошнота, головная боль, головокружения, гипотония [20, 25]. Другим недостатком бромокриптина является короткий период полувыведения (до 4 часов), что требует многократного ежедневного приема.

Применение в практике других препаратов первого поколения дофаминомиметиков существенных клинических преимуществ перед бромокриптином не показало, а переносимость этих препаратов была значительно хуже, поэтому они не получили широкого распространения в практике [14].

Несовершенство агонистов дофамина первого поколения привело к созданию новых (селективных в отношении D2-рецепторов) агонистов второго – хинаголид (норпролак) и третьего – каберголин (достинекс) поколений [19].

Хинаголид является неэрголиновым селективным агонистом дофаминовых рецепторов. Это препарат длительного действия. Биологическая активность его превышает таковую бромокриптина практически в 50 раз. Нормализация уровня пролактина, уменьшение аденом достигались в 50-60% случаев, в том числе и у трети пациентов, резистентных к лечению бромокриптином. Была отмечена лучшая переносимость хинаголида по сравнению с бромокриптином, но данные о том, что этот препарат обладает тератогенным действием и повышает частоту самопроизвольных аборт, ограничили его применение в акушерско-гинекологической практике [19].

В 1982 г. появился дофаминомиметик третьего поколения – каберголин. Это эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов, с длительным периодом полувыведения и выраженной пролактинингибирующей актив-

ностью. Начальная доза – 0,5 мг (1 таблетка) в два приема (1/2 таблетки 2 раза в неделю) с приемом пищи в течение 4 недель с последующим контролем уровня ПРЛ крови и при необходимости «титрованием» дозы [10, 13, 14, 21]. Многие авторы показали, что каберголин нормализует содержание пролактина в крови у женщин и мужчин в 86-92%, вызывает регресс микроаденом гипофиза в 16-74%, макроаденом – в 44-91%, способствует восстановлению овуляции в 67-89% случаев [21, 24, 36]. Описаны случаи эффективности каберголина при гигантских пролактиномах и аденомах смешанного генеза. На фоне приема каберголина нормализуется обмен веществ, улучшается липидный спектр крови, снижается вес [37]. Средняя частота нежелательных эффектов при приеме каберголина в разных исследованиях различна – от 13 до 70% [19].

Исучаются и другие возможности коррекции гиперпролактинемии, в том числе с помощью растительных средств [6]. Доказано, что растение *Agnus castus* обладает дофаминергическим действием и приводит к снижению продукции пролактина [5]. В ряде исследований показана клиническая эффективность фитопрепаратов на основе *Agnus castus* (циклодинон, мастодион) у женщин с умеренной гиперпролактинемией неопухолевого генеза [1, 20].

На фоне лечения дофаминомиметиками описаны случаи кровоизлияния в опухоль гипофиза, которые происходят в первую очередь при опухолях значительных размеров и при резком снижении дозы препарата [12, 39]. Поэтому уменьшение дозы дофаминомиметиков, особенно при макропролактиномах, должно происходить постепенно. После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет. МРТ головного мозга показано при наличии признаков роста опухоли [4, 9].

Риск рецидива после отмены варьирует от 26 до 69% и зависит от уровня пролактина на момент постановки диагноза и размеров опухоли.

Для пациентов, имеющих клинические проявления гиперпролактинемии, у которых с помощью стандартных доз агонистов дофамина не удается добиться нормализации уровня пролактина и сокращения размеров опухоли на 50% (резистентные пролактиномы), рекомендуется повышение дозы препаратов до максимально переносимых, прежде чем рассматривать возможность хирургического вмешательства. Отражением резистентности к лечению также может быть невозможность восстановления фертильности на стандартных дозах агонистов дофамина. Некоторые пациенты могут давать дисординантный ответ на лечение. Например, уменьшение размера опухоли без нормализации уровня пролактина и наоборот. Другие могут быть частично резистентны и нуждаются в увеличении доз препаратов для достижения адекватного ответа.

Учитывая необходимость применения высоких доз каберголина для преодоления резистентности, необходимо соблюдать осторожность, поскольку длительное лечение высокими дозами каберголина может сопровождаться повышенным риском развития регургитаций клапанов сердца [4, 7, 9, 18].

Оперативное лечение требуется небольшому числу пациентов и не является методом выбора лечения пролактином. Показаниями к проведению хирургического вмешательства являются: увеличение размеров опухоли, несмотря на оптимальную схему лечения; апоплексия гипофиза; непереносимость медикаментозной терапии; макропролактинома, резистентная к лечению агонистами дофамина; макроаденома у пациенток, планирующих беременность; компрессия зрительного перекреста, сохраняющаяся на фоне медикаментозного лечения; пролактинома с кистозным компонентом, резистентная к лечению; ликворея на фоне приема агонистов дофамина; макроаденома у пациентов с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к назначению агонистов дофамина [4, 8, 9, 16, 34]. Удаление опухоли можно осуществить транскраниальным или транссфеноидальным доступом [4, 7, 18].

В случае частичного удаления аденомы показано комбинированное лечение: назначение агонистов дофамина либо лучевой терапии [3, 14].

Поскольку положительные эффекты после облучения аденомы гипофиза развиваются постепенно и для развития полного эффекта проходит до 12-18 месяцев, а также из-за осложнений (некроз мозговой ткани, повреждение зрительных нервов, в отдаленном периоде – гипопитуитаризм в результате лучевого повреждения гипоталамуса), лучевая терапия пролактином применяется в исключительных случаях: в качестве дополнительного воздействия после операции у пациентов, когда остается большой объем опухолевой ткани; неэффективности и непереносимости медикаментозной терапии; у пациентов, которым противопоказана операция или которые отказываются от оперативного лечения [4, 9, 12, 14, 38].

Хирургические методы и лучевая терапия могут привести к осложнениям, включающим гипопитуитаризм, несахарный диабет, ликворею и локальное воспаление [4, 29], что ухудшает качество жизни пациентов, снижает фертильность.

Вывод

Гиперпролактинемия является важной медицинской и социальной проблемой, которая снижает качество жизни женщин трудоспособного возраста и приводит к нарушениям со стороны репродуктивной функции. Своевременная диагностика позволяет выявлять данное заболевание на раннем этапе и назначать соответствующее лечение.

Литература

1. Артымук, Н. В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников / Н. В. Артымук, Т. А. Устинова, В. В. Власова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 65-68.
2. Бескровный, С. В. Динамика уровня пролактина в крови женщин на протяжении менструального цикла / С. В. Бескровный, Д. В. Байбуз // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, Вып. 3. – С. 42-44.
3. Бондаренко, М. В. Сопоставление эффективности медикаментозного и хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / М. В. Бондаренко. – СПб., 2006. – 21 с.
4. Воротникова, С. Ю. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного Эндокринологического общества / Перевод и комментарии С. Ю. Воротникова, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2. – С. 79-94.
5. Вуттке, В. Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (VitexAgnuscastus) в гинекологической практике / В. Вуттке, Г. Ярри, Д. Зайдлова-Вуттке // Пробл. репродукции. – 2009. – № 4. – С. 53-57.
6. Герасимович, Е. М. Гормональные и метаболические нарушения при использовании препаратов заместительной гормональной терапии и препаратов растительного происхождения / Е. М. Герасимович // Мед. новости. – 2008. – № 1. – С. 98-102.
7. Дедов, И. И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы / И. И. Дедов [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – № 2(июнь). – С. 2-8.
8. Дзеранова, Л. К. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома / Л. К. Дзеранова, И. И. Бармина // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 1. – С. 2-7.
9. Дзеранова, Л. К. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов / Л. К. Дзеранова, И. А. Иловайская // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 1 – С. 2-7.
10. Дзеранова, Л. К. Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия / Л. К. Дзеранова, С. Ю. Воротникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 45-49.
11. Дзеранова, Л. К. Диагностическая значимость макропролактина при гиперпролактинемии / Л. К. Дзеранова, Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева и др. // Клини. лаб. диагностика. – 2007. – № 10. – С. 16-119.
12. Иловайская, И. А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии / И. А. Иловайская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (85). Ч. 1. – С. 127-134.
13. Калинин, С. Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии: избранные лекции / С. Ю. Калинин. – М.: Практич. медицина. – 2013. – 108 с.
14. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей / Г. А. Мельниченко [и др.]. – М., 2007. – 33 с.
15. Клинические и лабораторные аспекты феномена макропролактинемии / Г. А. Мельниченко, Н. П. Гончаров, Л. К. Дзеранова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2007. – № 3. – С. 52-54.
16. Резистентность к терапии агонистами дофамина у пациентов с гиперпролактинемией / Г. А. Мельниченко, Л. К. Дзеранова, И. И. Бармина [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2007. – № 1. – С. 33-41.
17. Мохорт, Т. В. Синдром гиперпролактинемии: современ-

Literatura

1. Artyumuk, N.V. Opyt primeneniya Vitex Agnus Castus v komplekse lecheniya pacientok s sindromom polikistoznyh yaichnikov / N.V. Artyumuk, T.A. Ustinova, V.V. Vlasova // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. – 2011. – №2. – S. 65-68.
2. Beskrovnyy, S.V. Dinamika urovnya prolaktina v krvi zhenschin na protyazhenii menstrualnogo cikla / S. V. Beskrovnyy, D.V. Baybuz // Zhurnal Akusherstva i zhenskikh bolezney. – 2005. – T. LIV, Vyp. 3. – S. 42-44.
3. Bondarenko, M.V. Sopostavlenie effektivnosti medikamentoznogo i hirurgicheskogo lecheniya prolaktinsekretyuyuschih adenom gipofiza: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.01 / M.V. Bonadrenko. – SPb., 2006. – 21 s.
4. Vorotnikova, S.Yu. Diagnostika i lechenie giperprolaktinemii: klinicheskie rekomendacii Mezhdunarodnogo Endokrinologicheskogo obschestva / Perevod i kommentarii S.Yu. Vorotnikova, E.A. Pigarova, L.K. Dzeranova // Ozhirenije i metabolizm. – 2011. - №2 – S. 79-94.
5. Vuttke, V. Terapevticheskie vozmozhnosti ekstraktov iz Avramova dereva (VitexAgnuscastus) v ginekologicheskoy praktike / V. Vuttke, G. Yarri, D. Zaydlova-Vuttke // Probl. reprodukcii. – 2009. – №4. – S. 53-57.
6. Gerasimovich, E.M. Gormonalnye i metabolicheskie narusheniya pri ispolzovanii preparatov zamestitelnoy gormonalnoy terapii i preparatov rastitelnogo proishozhdeniya / E.M. Gerasimovich // Med. novosti. - 2008. – №1. – S. 98-102.
7. Dedov, I.I. Giperprolaktinemiya. Sovremennye podhody i starye prob-lemy / I.I. Dedov [i dr.] // Vestnik reproduktivnogo zdorovya. – 2009. – №2(iyun). – S. 2-8.
8. Dzeranova, L.K. Osobennosti diagnostiki i lecheniya giperprolak-tinemicheskogo sindroma / L.K. Dzeranova, I.I. Barnmina // Effektivnaya farma-koterapiya v endokrinologii. – 2009. – №1. – S. 2-7.
9. Dzeranova, L.K. Diagnostika i lechenie giperprolaktinemii: klinicheskie rekomendacii Mezhdunarodnogo endokrinologicheskogo obschestva i vzglyad ros-siyskih ekspertov / L.K. Dzeranova, I.A. Ilovayskaya // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2012. – №1 – S. 2-7.
10. Dzeranova, L.K. Kabergolin: 30-letnee edinstvo opyta i doveriya. / L.K. Dzeranova, S.Yu. Vorotnikova // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. – 2013. – T. 13, №6 – S. 45-49.
11. Dzeranova, L.K. Diagnosticheskaya znachimost makroprolaktina pri gi-perprolaktinemii / L.K. Dzeranova, N.P. Goncharov, A.D. Dobracheva i dr. // Klin. Laboratornaya diagnostika. – 2007. – №10. – S. 16-119.
12. Ilovayskaya, I.A. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii sindroma giperprolaktinemii / I.A. Ilovayskaya // Byulleten VSNC SO RAMN. – 2012. - №3 (85), Chast 1- S. 127-134.
13. Kalinchenko, S.Yu. Mify i pravda o giperprolaktinemii: izbrannye lekcii / S.Yu. Kalinchenko. – M.: Praktich. medicina, – 2013. – 108 s.
14. Melnichenko G.A., Marova E.I., Dzeranova L.K., Vaks V.V. Giperprolaktinemiya u zhenschin i muzhchin: posobie dlya vrachey / G.A. Melnichenko. – Moskva, 2007. – 33 s.
15. Melnichenko, G.A. Klinicheskie i laboratornye aspekty fenomena makroprolaktinemii / G.A. Melnichenko, N.P. Goncharov, L.K. Dzeranova i dr. // Vestnik Rossiyskoy akademii medicinskih nauk – 2007. – №3. – S. 52-54.
16. Melnichenko, G.A. Rezistentnost k terapii agonistami dofamina u pa-cientov s giperprolaktinemiye / G.A. Melnichenko, L.K. Dzeranova, I.I. Barmina i dr. // Vestnik reproduktivnogo zdorovya. – 2007. – №1. – S. 33-41.
17. Mohort, T.V. Cindrom giperprolaktinemii: sovremennye

менные подходы к диагностике и лечению / Т. В. Мохорт, М. Р. Сафина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 4 (22). – С 130-141.

18. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению / Т. В. Овсянникова, И. О. Макаров, Д. П. Камилова [и др.] // Гинекология. – 2012. – Т. 13, № 6. – С. 14-17.

19. Осипова, А.А. Эволюция медикаментозного лечения гиперпролактинемии / А. А. Осипова, В. П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 4. – С. 12-15.

20. Сутурина, Л. В. Влияние бромкриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина с гиперпролактинемией репродуктивного возраста / Л. В. Сутурина, Л. Н. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т 9, № 2. – С. 41-43.

21. Шилин, Д. Е. Каберголин: 25 лет в терапии патологической гиперпролактинемии / Д. Е. Шилин, Л. В. Адамян // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 34-39.

22. Alfonso, A. Incidence and clinical significance of elevated macroprolactin levels in patients with hyperprolactinemia / A. Alfonso, K. I. Rieniets, R. A. Vigersky // *Endocr. Pract.* – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. 275–280.

23. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / F.F. Casanueva [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2006. – Vol. 65. – P. 265–273.

24. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy / A. Colao [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2007. – Vol. 67, N 3. – P. 426–433.

25. Crosignani, P.G. Management of hyperprolactinemic infertility / P. G. Crosignani // *Middle East Fertility Society Journal*. – 2012. – N 17. – P. 63-69.

26. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect' / M. Fleseriu [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2006. – Vol. 79, N 1. – P. 41–43.

27. Galois, S. Clinical expression of big-big prolactin and influence of macroprolactinemia upon immunodiagnostic tests / S. Galois, G. Kertes, C. Somma // *Acta endocrinol.* – 2005. – N 1. – P. 31-41.

28. Gibney, J. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin / J. Gibney, T. P. Smith, T. J. McKenna // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 3927–3932.

29. Fertility outcomes in women with hypopituitarism / R. Hall, J. Manski-Nankervist, N. Goni [et al.] // *Clin. Endocrinology*. – 2006. – N 1. – P. 71-74.

30. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism / Z. Hekimsoy [et al.] // *Endocr. J.* – 2010. – Vol. 57, N 12. – P. 1011–1015.

31. Leacos-Miranda, A. Application of new homologous in vitro bioassays for human lacto gens to assess the actual bioactivity of human prolactin isoforms in hyperprolactinaemic patients / A. Leacos-Miranda, G. Cerdas-Mondragyn, R. Ri-vera-Leacos // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – N 2. – P. 146-153.

32. Prevalence of macroprolactinaemia in regularly menstruating women with nontoxic goitre or autoimmune thyroid disease / K. C. Lewandowski, D. Gajor-Periczak, A. Kowalska [et al.] // *Published online.* – 2012. – December 17. doi: 10.1186/1756-6614-5-20.

33. Lu, C.C. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients / C. C. Lu, C. J. Hsieh // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 28, N 2. – P. 94–99.

34. Individualized High-Dose Cabergoline Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas / Masami Ono, Nobuhiro Miki, Kosaku

podhody k di-agnostike i lecheniyu / Mohort T.V., Safina M.R. // *Reproduktivnoe zdorove. Vos-tochnaya Evropa* – 2012. – №4 (22) – S 130-141.

18. Ovsyannikova, T.V. Giperprolaktinemiya: sovremennye podhody k di-agnostike i lecheniyu / T.V. Ovsyannikova, I.O. Makarov, D.P. Kamilova i dr. // *Ginekologiya*. – 2012. – T. 13, №6. – S. 14-17.

19. Osipova, A.A. Evolyuciya medikamentoznogo lecheniya giperprolaktinemii / A.A. Osipova, V.P. Smetnik // *Akusherstvo i ginekologiya*. – 2000. – №4. – S. 12-15.

20. Suturina, L.V. Vliyanie bromokriptina i ciklodinona na klinicheskie simptomy i uroven prolaktina s giperprolaktinemiye reproduktivnogo vozrasta / L.V. Suturina, L.N. Popova // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. – 2010. – T 9, №2. – S. 41-43.

21. Shilin, D.E. Kabergolin: 25 let v terapii patologicheskoy giperprolaktinemii / D.E. Shilin, L.V. Adamyan // *Ginekologiya*. – 2010. – T. 12, №1. – S. 34-39.

22. Alfonso, A. Incidence and clinical significance of elevated macroprolactin levels in patients with hyperprolactinemia / A. Alfonso, K.I. Rieniets, R.A. Vigersky // *EndocrPract.* – 2006. – Vol. 12, N3. – P. 275–280.

23. Casanueva, F.F. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / F.F. Casanueva [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2006. – Vol. 65. – P. 265–273.

24. Colao, A. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy / A. Colao [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2007. – Vol. 67, N3. – P. 426–433.

25. Crosignani, P.G. Management of hyperprolactinemic infertility / P.G. Crosignani // *Middle East Fertility Society Journal* – 2012. – N17. – P. 63-69.

26. Fleseriu, M. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect' / M. Fleseriu [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2006. – Vol. 79, N1. – P. 41–43.

27. Galois, S. Clinical expression of big-big prolactin and influence of macroprolactinemia upon immunodiagnostic tests / S. Galois, G. Kertes, C. Somma // *Actaendocrinol.* – 2005. – N1. – P. 31-41.

28. Gibney, J. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin / J. Gibney, T.P. Smith, T.J. McKenna // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 3927–3932.

29. Hall, R. Fertility outcomes in women with hypopituitarism / R. Hall, J. Manski-Nankervist, N. Goni et al // *Clin. Endocrinology*. – 2006. – N1. – P. 71-74.

30. Hekimsoy, Z. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and sub-clinical hypothyroidism / Z. Hekimsoy [et al.] // *Endocr. J.* – 2010. – Vol. 57, N12. – P. 1011–1015.

31. Leacos-Miranda, A. Application of new homologous in vitro bioassays for human lacto gens to assess the actual bioactivity of human prolactin isoforms in hyperprolactinaemic patients / A. Leacos-Miranda, G. Cerdas-Mondragyn, R. Ri-vera-Leacos // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – N2. – P. 146-153.

32. Lewandowski, K.C. Prevalence of macroprolactinaemia in regularly menstruating women with nontoxic goitre or autoimmune thyroid disease / K.C. Lewandowski, D. Gajor-Periczak, A. Kowalska et al. // *Published online.* – 2012. – December 17. doi: 10.1186/1756-6614-5-20.

33. Lu, C.C. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients / C.C. Lu, C.J Hsieh // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 28, N2. – P. 94–99.

34. Masami, Ono Individualized High-Dose Cabergoline

- Amano [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – N 95 (6). – P. 672–679.
35. Melmed, S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 273–288.
36. Renata, S. Results of a Single-Center Observational 10-Year Survey Study on Recurrence of Hyperprolactinemia after Pregnancy and Lactation / S. Re-nata, Auriemma, YleniaPerone, Antonella Di Sarno [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – N 98 (1). – P. 372–379.
37. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy / O. Serri, L. Ling, J. C. Mamputu [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2006. – N 64. – P. 366-370.
38. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors / L.J. Sheplan Olsen [et al.] // Pituitary. – 2011. – Sep. 27, 16 2011, DOI: 10.1007/s11102-011-0348-6.
39. Bromocriptine or cabergoline induced pituitary apoplexy: Rare but life-threatening catastrophe / P. Singh [et al.] // J. Hum. Reprod. Sci. – 2011. – Vol. 4, N 1. – P. 59.
40. Smith, T.P. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays / T. P. Smith, A. M. Suliman, M. N. Fahie-Wilson // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – N 87. – P. 5410-5415.
41. Macroprolactinomas: Retrospective follow up study in the MR imaging and correlation with clinical symptomatology / M. Vantckova, Z. Seidl, V. Hana [et al.] // Neur. Endocrinol. Let. Dec. – 2007. – N 28. – P. 841-845.
- Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas / Masami Ono, Nobuhiro Miki, Kosaku Amano et al. // J ClinEndocrinolMetab. – June 2010. – N95 (6). – P. 672–679.
35. Melmed, S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N2. – P. 273–288.
36. Renata, S. Results of a Single-Center Observational 10-Year Survey Study on Recurrence of Hyperprolactinemia after Pregnancy and Lactation / S. Re-nata, Auriemma, YleniaPerone, Antonella Di Sarno et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – N98 (1). P. 372–379.
37. Serri, O. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy / O. Serri, L. Ling, J.C. Mamputu et al. // Clin. Endocrinol. – 2006. – N64. – P. 366-370.
38. Sheplan Olsen, L.J. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors / L.J. Sheplan Olsen [et al.] // Pituitary. – 2011. – Sep. 27, 16 2011, DOI: 10.1007/s11102-011-0348-6.
39. Singh, P. Bromocriptine or cabergoline induced pituitary apoplexy: Rare but life-threatening catastrophe / P. Singh [et al.] // J. Hum. Reprod. Sci. – 2011. – Vol. 4, N1. – P. 59.
40. Smith, T.P. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays / T.P. Smith, A.M. Suliman, M.N. Fahie-Wilson // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – N87. – P. 5410-5415.
41. Vantckova, M. Macroprolactinomas: Retrospective follow up study in the MR imaging and correlation with clinical symptomatology / M. Vantckova, Z. Seidl, V. Hana et al. // Neur. Endocrinol. Let. Dec. – 2007. – N28. – P. 841-845.

HYPERPROLACTINEMIA SYNDROME.

PART II. MODERN DIAGNOSTIC AND TREATMENT CRITERIA

Nikonova L. V., Tishkovskiy S. V., Davydchik E. V., Hadomskaya V. I., Doroshkevich I. P.
Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Hyperprolactinemia ranks third in endocrine pathology structure after diabetes mellitus and thyroid disease. Increased prolactin is detected in 15-20% of women with secondary amenorrhea or oligomenorrhea and 10% of men with sexual dysfunction. Therefore, determining the level of prolactin and its isoforms in the blood is an important step in the diagnosis of the causes of reproductive disorders, as well as in the choice of tactics of treatment of this disease.

Keywords: prolactin, hyperprolactinemia, galactorrhea, diagnosis, treatment.

Поступила: 26.04.2016

Отрецензирована: 02.05.2016