



ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: КОГДА И ЧТО ЛЕЧИТЬ

О.В. Рыкова
Компания «Синэво»

Резюме

В статье представлены современные лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии и контроля эффективности лечения согласно руководству «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011).

Ключевые слова

Пролактин, макропролактин, гиперпролактинемия, бесплодие.

В 2016 году в Украине вышел в свет Национальный консенсус по тактике ведения пациентов с гиперпролактинемией, который представил практическим врачам четкий алгоритм диагностики и лечения данного синдрома, основанный на принципах мировой доказательной медицины.

Одно из основных мест в диагностике данного синдрома занимают лабораторные методы, которые позволяют не только выявить гиперпролактинемия, но и провести дифференциальную диагностику ее причин для выбора тактики эффективного лечения.

Известно, что гиперпролактинемия — это стойкое повышение уровня пролактина (ПРЛ). Уровни ПРЛ, которые позволяют установить диагноз гиперпролактинемии и провести первичную дифференциальную диагностику, следующие:

- **Гиперпролактинемия** — это стойкое повышение ПРЛ более 25 нг/мл независимо от пола.
- Уровни ПРЛ 25-100 нг/мл могут быть связаны с приемом препаратов и влиянием

физиологических факторов, повышающих уровень данного гормона.

- Повышение более 200 нг/мл, наиболее вероятно, обусловлено пролактиномой, однако и некоторые препараты могут приводить к таким уровням.
- Уровень более 500 нг/мл характерен для макроаденомы.

Учитывая, что к повышению уровня ПРЛ приводит целый ряд факторов (физиологические, медикаментозные и патологические), каждый раз, интерпретируя результаты повышенного уровня, необходимо обязательно проводить дифференциальную диагностику возможных причин.

Согласно Национальному консенсусу Украины и «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011), **в первую очередь необходимо исключить физиологические причины** повышения: стресс (в том числе от венепункции), коитус накануне, интенсивные физические нагрузки, сон. У женщин обязательно исключить беременность (определить уровни хорионического гона-

дотропина), учесть факт кормления грудью. В случае выявления данных факторов исследование необходимо обязательно повторить, избегая стресса.

Вторым важным этапом интерпретации повышенного уровня ПРЛ является исключение одной из самых распространенных причин повышенного уровня ПРЛ неопухолевого генеза — приема препаратов, повышающих уровень данного гормона. Список достаточно обширный и разнообразный: эстрогены, оральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов дофамина (фенотиазины), антагонисты дофамина (метоклопрамид), антигипертензивные, антигистаминные препараты (H_2), холинергические агонисты, анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов.

Уровень медикаментозно-индуцированного повышения ПРЛ в основном колеблется в пределах 25-100 нг/мл. Однако при приеме метоклопрамида, рисперидона и фенотиазинов уровень может повыситься до 200 нг/мл. Именно нейролептики и антипсихотические препараты занимают лидирующее место в медикаментозно-индуцированной гиперпролактинемии, в частности, данный синдром развивается у 40-90% пациентов, принимающих фенотиазины или бутирофеноны, и 50-100% принимающих рисперидон.

Как видно из перечня, прием эстрогенсодержащих препаратов, которые достаточно широко используются при ведении женщин с нарушениями в репродуктивной сфере, могут вести к повышению уровня ПРЛ. Поэтому необходим обязательный сбор данных о приеме этих препаратов, особенно в ситуациях, когда лечение по поводу репродуктивных нарушений уже проводилось. Согласно данным различных исследований, влияние эстрогенов на уровень ПРЛ противоречиво. Считается, что 12-30% женщин, принимающих КОК, будут иметь гиперпролактинемия, которая не требует специфического лечения.

Сегодня распространенность артериальной гипертензии (30-40% населения Украины, в среднем 32,2%) ведет к достаточно широкому распространению приема гипотензивных препаратов. Согласно статистическим данным контроля уровня ПРЛ, у пациентов, принимающих верапамил, 8,5% имеют умеренную гиперпролактинемия, что необходимо

учитывать при интерпретации повышенных уровней ПРЛ.

В отношении лечения медикаментозно-индуцированной гиперпролактинемии в руководстве «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011) в зависимости от клинической ситуации представлены различные рекомендации:

- Если нет симптомов гиперпролактинемии, то лечить медикаментозно-индуцированную гиперпролактинемия не рекомендовано.
- Назначение эстрогенов или тестостерона рассматривается у пациентов с длительно существующим гипогонадизмом, вызванным приемом препаратов, повышающих уровень ПРЛ (симптомы гипогонадизма или низкая минеральная плотность костей). Очень важным аспектом ведения пациентов, принимающих антипсихотические препараты, помимо контроля уровня ПРЛ, является оценка минеральной плотности костей и, при необходимости, своевременная коррекция.

После исключения физиологических и медикаментозных факторов повышения ПРЛ проводится дифференциальная диагностика других причин гиперпролактинемии для выбора тактики лечения.

Учитывая, что целый ряд заболеваний могут сопровождаться повышением уровня ПРЛ, необходимо провести дополнительные обследования для выбора необходимой тактики ведения и лечения пациента.

Патология щитовидной железы (первичный гипотиреоз)

Длительно существующий или неадекватно леченный первичный гипотиреоз может привести к гиперплазии гипофиза вследствие стимулирующего влияния тиреолиберина. Отсутствие нормализации тиреоидного статуса пациента с гиперпролактинемией не позволит эффективно нормализовать уровень ПРЛ. В данном случае наиболее оптимальным комплексом дообследования пациента является оценка уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (T_4 свободный).

Патология почек (хроническая почечная недостаточность)

Нарушение процессов почечной деградации ПРЛ и механизмов центральной регуляции его синтеза ведет к повышению уровня ПРЛ у трети пациентов с почечной недоста-



точностью. Диализ не позволяет снизить уровень гормона, который может нормализоваться только после трансплантации почки. У женщин с ХПН и аменореей назначение агонистов дофамина может восстановить менструальную функцию.

Другие опухоли гипоталамо-гипофизарной области

Нарушение процессов транспортировки дофамина к гипофизу в результате сдавления ножки или ее разрушения, нарушение синтеза дофамина в гипоталамусе в результате различных патологических процессов ведет к повышению уровня ПРЛ. Кроме того, другие аденомы гипофиза (в первую очередь соматотропинома) могут сопровождаться повышением уровня синтеза ПРЛ. В этом случае необходим тщательный сбор анамнеза, дополнительные инструментальные методы обследования головного мозга для выявления данного вида патологии.

Макропролактинемия

Увеличение ПРЛ за счет увеличения гормонально неактивной фракции — макропролактина (big-big фракции). В данном случае превалирование гормонально неактивной фракции ПРЛ ведет к тому, что симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма не развиваются и, соответственно, в лечении данные пациенты не всегда нуждаются.

Пролактинома (микро-/макроаденома)

В зависимости от размеров аденомы гипофиза различают микроаденому (менее 10 мм) и макроаденому (более 10 мм). Уровни ПРЛ более 500 нг/мл с большей вероятностью ассоциируются с макроаденомой. Однако при крайне высоких уровнях ПРЛ (например, для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может быть при уровнях ПРЛ, превышающих 12690 нг/мл) возможно развитие лабораторного феномена — «hook-effect», когда получают нормальные уровни при наличии крайне высоких уровней ПРЛ в крови. Согласно руководству, в данных ситуациях необходимо тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (снижения уровня ПРЛ). В первую очередь необходимо обращать внимание на тех пациентов, у которых наблюдаются длительно существующие репродуктивные нарушения на фоне неврологических и офтальмологических проявлений (выраженные головные боли

и нарушения полей зрения), у которых уровни ПРЛ в пределах нормы, а по данным МРТ — макроаденома. Перед стартом лечения у таких пациентов необходимо обязательно оценивать истинный уровень ПРЛ в тесте ПРЛ с разведением 1:100.

Другие причины: травмы грудной клетки, эпилептические эпизоды, синдром поликистозных яичников.

Выводы

Высокая распространенность гиперпролактинемического синдрома как самостоятельного заболевания или сопровождающего другие заболевания синдрома приводит к необходимости обязательного исключения данной патологии во всех случаях имеющихся нарушений менструального цикла, гиперандрогении, бесплодия, галактореи.

Особое внимание необходимо обращать на сочетание данной клиники с упорными головными болями, нарушениями полей зрения. При ведении бесплодных пар исключение гиперпролактинемического синдрома необходимо не только у женщин, но и в большинстве случаев у мужчин.

Для выбора оптимальной тактики ведения необходимо проведение комплексного обследования, обязательным компонентом которого является лабораторная диагностика. Основные аспекты интерпретации результатов следующие:

1. Гиперпролактинемия — это стойкое повышение уровня ПРЛ выше 25 нг/мл.
2. Интерпретация повышенного уровня ПРЛ должна начинаться с оценки степени повышения. Учитывать, что уровни ПРЛ 25-100 нг/мл могут быть не только при наличии пролактиномы, но и при физиологических факторах повышения, приеме препаратов.
3. Интерпретация повышенного уровня ПРЛ должна начинаться с исключения физиологических причин повышения. В случае их выявления необходимо обязательно повторное тестирование в условиях исключения стресса.
4. Мониторинг уровня ПРЛ во время беременности не проводится. Только оценка полей зрения, при необходимости — контроль МРТ.
5. Помнить, что одной из самых распространенных причин повышения ПРЛ неопухо-

- левого генеза является прием препаратов, повышающих уровень данного гормона. Это определяет необходимость тщательного сбора медикаментозного анамнеза. В случае выявления факта приема препарата необходимо повторное тестирование в условиях отмены как минимум на 3 дня (если клинически возможно). В случаях невозможной отмены или перевода на препараты, которые не повышают уровень ПРЛ, для решения вопроса о генезе гиперпролактинемии (исключения опухолевого генеза) показано проведение МРТ головного мозга.
6. Учитывая, что к повышению уровня ПРЛ ведет целый ряд заболеваний, требующих специфического лечения, для принятия решения о тактике ведения необходимо обязательно исключить: патологию щитовидной железы (гипотиреоз), требующую назначения заместительной терапии; патологию почек (хроническую почечную недостаточность), требующую не столько диализа, сколько трансплантацию почки; опухолевые образования другой локализации (соматотропинома в 50% случаев сопровождается пролактиномой); другие, более редкие заболевания. Для оценки объема образования провести МРТ головного мозга.
7. При наличии яркой клиники гиперпролактинемии (длительная олигоаменорея, галакторея, выраженные головные боли, нарушения со стороны полей зрения) и получении результатов ПРЛ в пределах нормы или незначительного повышения необходимо помнить о возможности получения ложноотрицательного результата вследствие лабораторного феномена — «hook-effect», когда получают нормальные уровни при наличии крайне высоких уровней ПРЛ в крови. Согласно руководству, в данных ситуациях необходимо тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения.
- Проведение данного комплекса обследования пациентов с подозрением на гиперпролактинемия позволит не только установить диагноз гиперпролактинемии, но и выявить причину для выбора оптимальной тактики ведения и лечения.

Надійшла до редакції 07.09.2017 р.

Список использованной литературы

1. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Endocrine Society, 2011 // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, February. — 2011. — Vol. 96 (2). — P. 273-288.

Hyperprolactinaemia: when and what to treat

O.V. Rykova

Abstract

The paper presents the modern laboratory aspects of diagnosis of hyperprolactinemia and monitor the effectiveness of treatment according to the guidelines «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011).

Keywords: prolactin, macroprolactinomas, hyperprolactinemia, infertility.