

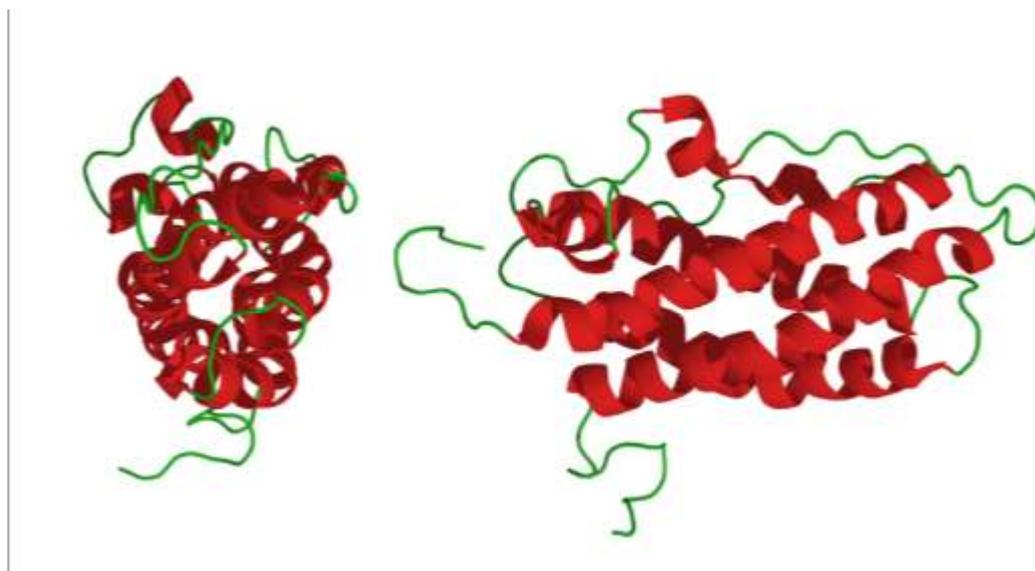
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

Я.Л. Навменова, А.Ю. Захарко

**ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Практическое пособие для врачей



Гомель, 2020

УДК 616.379-008.64:618.2:618.3-06

Составители:

Я.Л. Навменова, кандидат медицинских наук, доцент, врач-эндокринолог (заведующий отделением) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

А.Ю. Захарко, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Рецензенты:

Е.С. Махлина, доцент кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» кандидат медицинских наук;

Г.А. Осовик, врач-эндокринолог первой квалификационной категории, заместитель главного врача по медицинской части Учреждения «Гомельский областной эндокринологический диспансер»;

А.С. Подгорная, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог (заведующий отделением) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Я.Л. Навменова, Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Я.Л. Навменова, А.Ю. Захарко – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020.– 23с.

Практическое пособие включает обобщенные данные о клинике, диагностике и методах лечения при гиперпролактинемии. Сформулированы показания к медикаментозному, оперативному и лучевому лечению при синдроме гиперпролактинемии. Предложен алгоритм ведения беременности при пролактиномах. Практическое пособие предназначено для врачей общей практики, терапевтов, эндокринологов, акушеров-гинекологов поликлиник и стационаров.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 9 от 27 августа 2020

УДК 616.379-008.64:618.2:618.3-06

Содержание

Список условных сокращений	4
Введение	5
Клинические проявления гиперпролактинемии	6
Диагностика	7
Дифференциальная диагностика	11

Лечение гиперпролактинемии	13
Пролактинома и беременность	18
Ведение пациенток с пролактиномами в пре- и постменопаузе	21
Литература	22

Список условных сокращений

ГП	–	гиперпролактинемия
КТ	–	компьютерная томография
ЛГ	–	лютеинизирующий гормон
МП	–	макропролактинемия

МРТ	–	магнитно-резонансная томография
ПРЛ	–	пролактин
Св Т4	–	свободный тироксин
СПКЯ	–	синдром поликистозных яичников
ТТГ	–	тиротропный гормон
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФСГ	–	фолликулостимулирующий гормон

Введение

Гиперпролактинемия (ГП) – стойкое избыточное содержание пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови. Синдром ГП – это симптомокомплекс, возникающий на фоне ГП, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. В большей мере ПРЛ синтезируется и

секретируется клетками гипофиза–лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D2рецепторами лактотрофов [6].

Биологическими эффектами ПРЛ являются: инициация и поддержание лактации, участие в функционировании желтого тела, продукции прогестерона.

В 60% случаев ГП вне лактации вызывается лактотрофными аденомами (пролактиномами), на долю которых приходится около 40 % всех аденом гипофиза. На основании размера опухоли пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (более 10 мм). В редких случаях пролактиномы могут быть одним из проявлений наследственно-обусловленного заболевания, так называемого синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа, или диагностироваться в рамках семейных изолированных пролактином. ГП также может развиваться вследствие нарушений гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов или других патологических состояний. В некоторых случаях наблюдается идиопатическая ГП [1]. Причины ГП перечислены в таблице 1.

Таблица 1. – Этиология гиперпролактинемии

Физиологические состояния	<ul style="list-style-type: none"> - коитус - физическая нагрузка - лактация - беременность - сон - стресс
Патологические состояния	<ul style="list-style-type: none"> - нарушения гипоталамо-гипофизарной системы - гранулематозные процессы - инфильтративные процессы - облучение - киста кармана Ратке - травмы - опухоли
Поражения гипофиза	<ul style="list-style-type: none"> - акромегалия - идиопатическая форма гиперпролактинемии - лимфоцитарный гипофизит или опухоли вблизи турецкого седла;

	<ul style="list-style-type: none"> - макроаденома (компрессионная) - плюригормональная аденома - пролактинома - хирургические вмешательства - травмы гипофиза
Системные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> - травмы грудной стенки - опоясывающий лишай - хроническая почечная недостаточность - цирроз печени - эпилептический приступ - синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - синдром ложной беременности
Фармакологические препараты	<ul style="list-style-type: none"> - анестетики - антиконвульсанты - антидепрессанты - антигистамины - антигипертензивные препараты - агонисты ацетилхолина - наркотические препараты - стимуляторы высвобождения катехоламинов - блокаторы дофаминовых рецепторов - ингибиторы синтеза дофамина - эстрогены: оральные контрацептивы и их отмена - нейролептики/антипсихотические средства - нейропептиды - опиаты и антагонисты опиатных рецепторов

Клинические проявления гиперпролактинемии

Избыточная секреция ПРЛ приводит к нарушениям пульсаторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию [3, 14].

1. Со стороны репродуктивной системы у женщин – галакторея, нарушения менструального цикла (аменорея, олиго-опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение полового влечения, фригидность, поликистоз яичников, задержка полового развития.

2. Со стороны репродуктивной системы у мужчин – снижение или отсутствие либидо и потенции, уменьшение вторичных половых признаков, бесплодие вследствие олигоспермии, гинекомастия, задержка полового развития.

3. Галакторея у женщин и у мужчин (20%);

Степень выраженности оценивается по следующей шкале:

(+) – единичные капли при сильном надавливании

(++) – обильные капли при сильном надавливании

(+++) – спонтанное отделение молока

4. Неврологическая симптоматика: (при наличии аденомы гипофиза): головные боли, частые, реже постоянные; битемпоральная гемианопсия; паралич III, IV, V, VI пар черепно-мозговых нервов; назальная ликворея, повышение внутричерепного давления, сужение полей зрения.

5. Психоэмоциональные расстройства: астения; частые изменения настроения, склонность к депрессии; сужение круга интересов; нарушения внимания и памяти.

6. Эндокринно-обменные нарушения: нарушение жирового и углеводного обмена, часто ожирение; патология метаболизма костной ткани; гирсутизм различной степени выраженности у женщин.

Диагностика

1. **Жалобы:** нарушение менструального цикла, прибавка веса, головные боли, у мужчин гинекомастия, лакторея.

2. **Анамнез:** выяснить особенности менструальной функции (характер нарушения, возраст возникновения нарушений, связь заболевания с началом половой жизни, беременностью, абортами, приемом комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, циклической гормонотерапией); нарушения репродуктивной функций; наличие головных болей, не прекращающихся при приеме анальгетиков; нарушения сна, раздражительности, слабости, утомляемости; снижения либидо; изменения массы тела, особенно после начала половой жизни; выделений из молочных желез; зрительных нарушений.

3. **Физикальное обследование,** в том числе осмотр гинеколога, уролога, невролога, офтальмолога по показаниям.

4. Лабораторно-инструментальное обследование (рисунок 1)

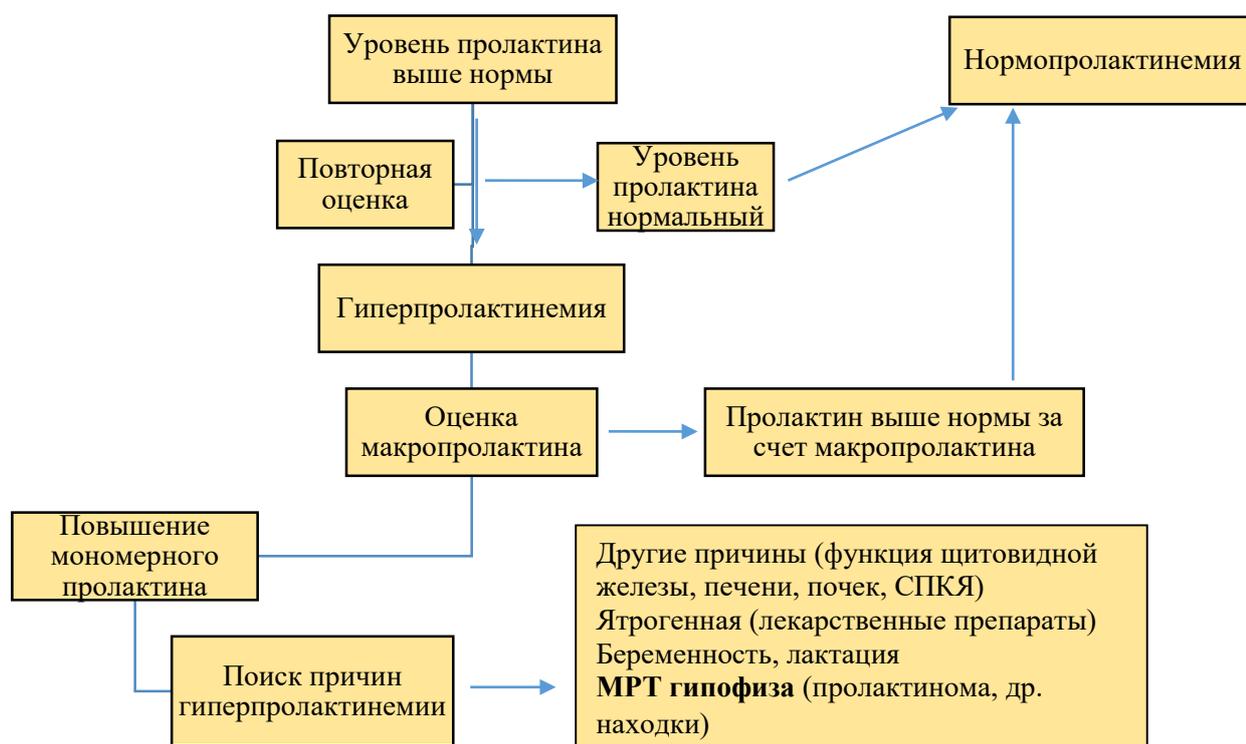


Рисунок 1. – Лабораторно-инструментальное обследование

Определение пролактина в сыворотке крови

На уровень пролактина оказывают влияние стресс, курение, высокие физические нагрузки. Учитывая суточный ритм выработки ПРЛ, забор крови следует проводить с 9 до 11 часов утра, не менее чем через час после пробуждения и приема пищи, и не позднее 7 дня менструального цикла при его сохранности [2, 7].

Основным диагностическим критерием ГП служит определение уровня ПРЛ в сыворотке крови как минимум двукратно в разные дни. При подозрении на недостоверность анализа следует провести повторное исследование в другой день с 15-20 минутным интервалом для исключения пульсаторных колебаний пролактина.

Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем более 5000 мЕд/л (250 мг/л), макроаденомы – более 10000 мЕд/л (500 мг/л), при этом уровень

пролактина менее 2000 мЕд/л (100 мг/л) более характерен для ГП неопухолевого генеза. Однако, учитывая значимые вариации в уровне ПРЛ, судить о размере опухоли по степени его повышения достаточно сложно.

Коэффициенты перерасчета

$$\text{нг/мл} \times 21,2 = \text{мМЕ/мл}$$

$$\text{мМЕ/мл} \times 0,048 = \text{нг/мл}$$

Многочратное измерение уровня ПРЛ с помощью проб с тиролиберином, леводопой, домперидоном не имеют преимуществ перед измерением базального пролактина для постановки диагноза ГП.

Противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня ПРЛ может быть обусловлено сдавлением гипофизарной ножки объемным образованием sellarной области или несовершенством лабораторной диагностики – «НООК»-эффектом. «НООК»-эффект – это артефакт в методике определения уровня ПРЛ и некоторых других пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях. При несоответствии больших размеров аденомы гипофиза и умеренного повышения уровня ПРЛ, рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов [6].

Феномен макропролактинемии (МП) – повышение уровня ПРЛ при отсутствии каких-либо клинических проявлений из-за преобладания высокомолекулярной (Big-big) фракции ПРЛ над низкомолекулярной. Из-за разной биологической активности уровень мономерного ПРЛ может быть в пределах нормы, но общий ПРЛ будет повышен за счет макропролактина. Клинические проявления будут отсутствовать при уровне ПРЛ 3000-3500 мЕд/л. Данный феномен развивается при синтезе антител к пролактину и лактотрофам. Из-за агрегации низкомолекулярного ПРЛ с иммуноглобулином G образуется макропролактин, имеющий молекулярную массу более 100кДа. Макропролактин хуже проникает через стенки сосудов и связывается с

рецепторами, что обуславливает низкую биоактивность и отсутствие клинических проявлений. В настоящее время эффективным способом выявления макропролактина является реакция преципитации с этиленгликолем. У пациентов с асимптоматической ГП рекомендуется исключение феномена МП. Существует мнение, что высокомолекулярный ПРЛ не нарушает репродуктивную функцию и феномен МП не требует лечения [4, 6].

Визуализирующие методики в диагностике пролактином

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга следует проводить после исключения вторичных причин ГП или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения). Для лучшей визуализации рекомендуется проводить исследование в режиме T1 и T2-взвешенных изображений с применением контрастного усиления. В случаях невозможности выполнения МРТ, следует провести компьютерную томографию (КТ) с высоким разрешением.

Другие методы обследования при ГП

В случае выявления макропролактиномы или гормонально-неактивной аденомы гипофиза с супраселлярным ростом, необходима консультация офтальмолога с оценкой остроты зрения, состояния зрительного нерва и компьютерной периметрией.

При длительном анамнезе гиперпролактинемического гипогонадизма целесообразно выполнение рентгеновской остеоденситометрии для диагностики остеопороза.

В случаях отягощенного семейного анамнеза, сочетания пролактиномы с другими эндокринными заболеваниями или агрессивного течения заболевания целесообразно выполнить генетическое исследование для уточнения диагноза, определения тактики ведения пациента и прогноза.

Показания для консультации специалистов:

- консультация нейрохирурга – для подтверждения наличия аденомы и определения лечебной тактики;
- консультация офтальмолога – для проведения периметрии и офтальмоскопии
- консультация гинеколога – для исключения СПКЯ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика должна включать тщательный анамнез заболевания, инструментальное исследование органов и систем, вовлеченных в процессы регуляции секреции или метаболизма пролактина.

Об идиопатической ГП свидетельствует исключение возможных причин функционального повышения ПРЛ на фоне нормальной структуры гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ. Примерно у 10% таких пациентов через некоторое время диагностируется микроаденома, в 30% -наблюдается спонтанная ремиссия.

У пациентов со стойкой ГП и невозможностью полной отмены препарата, рекомендуется проведение МРТ-исследования головного мозга для исключения опухолей гипоталамо-гипофизарной области (таблица 2) [5, 6, 8].

Таблица 2. – Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Первичный гипотиреоз	При первичном гипотиреозе возможно повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови	Определение тиротропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ4) Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы	Отсутствие изменений в тироидном гормональном профиле

<p>Другие (кроме пролактиномы) патологические состояния головного мозга: операции на головном мозге, краниофарингиома, менингиома, гипофизит, травмы головного мозга и т.д.</p>	<p>Умеренное повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови</p>	<p>МРТ гипофиза с контрастным усилением</p>	<p>Отсутствие визуальных признаков пролактиномы</p>
<p>Системные нарушения: травма грудной клетки, herpes zoster, ХБП, цирроз печени, облучение головы, эпилепсия, СПКЯ, синдром ложной беременности</p>	<p>Умеренное повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови</p>	<p>Изучение анамнеза жизни и заболевания, а также данных ранее проведенного обследования с учетом основного заболевания</p>	<p>Выявление перечисленных состояний</p>
<p>Применение фармакологических препаратов: анестетиков, антиконвульсантов, антидепрессантов, метоклопрамид, фенотиазин и т.д.</p>	<p>Умеренное повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови</p>	<p>Изучение анамнеза жизни и заболевания, а также данных ранее проведенного обследования с учетом основного заболевания. Повторное определение уровня пролактина через 72 часа после отмены препарата, при отсутствии риска для пациента.</p>	<p>Выявление фактов приема препаратов</p>



Рисунок 2. – Алгоритм диагностики гиперпролактинемии

Лечение гиперпролактинемии

1. Прекращение приема препарата при лекарственной гиперпролактинемии или применение альтернативных препаратов.
2. Применение агонистов дофамина при невозможности отмены или замены психотропного лекарственного средства после консультации с психиатром для оценки риска развития психозов.
3. При асимптоматической лекарственно индуцированной ГП пациенты не нуждаются в проведении специфического лечения.
4. При гиперпролактинемическом гипогонадизме и снижении минеральной плотности костной ткани возможно использование препаратов эстрогенов или тестостерона.
5. У пациенток пременопаузального возраста при условии сохранения менструального цикла и полном отсутствии или I степени галактореи, а также женщин в пери- и постменопаузе, когда повышенный уровень ПРЛ не способствует развитию гипогонадизма медикаментозная терапия не требуется.
6. Лечение ГП опухолевого генеза

- *медикаментозное;*
- *хирургическое;*
- *лучевое.*

Цели лечения: нормализация уровня ПРЛ, уменьшение размеров опухоли, устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности, предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли [6, 16].

Медикаментозная терапия - агонисты дофамина (таблица 3) [7, 10, 12].

Таблица 3. – Медикаментозная терапия гиперпролактинемии

Каберголин (препарат первой линии) – эрголиновый селективный агонист D2-дофаминовых рецепторов.		Бромокриптин – эрголиновый неселективный агонист дофаминовых рецепторов.
0,25-0,5 мг/неделя	Стартовая доза	0,625-1,25 мг/сутки
1 мг/неделя	Средняя доза	2,5-7,5 мг/сутки
4,5 мг/неделя	Максимальная доза	30-40 мг/сутки
95% для микропролактином 83-95% для макропролактином	Эффективность	80-90% для микропролактином 70% для макропролактином
3%	Побочные эффекты	12%
5-10%	Резистентность	25-30%

Оценка эффективности лечения

- периодический контроль уровня ПРЛ, первично через 1 месяц после начала лечения для коррекции терапии;

- МРТ-исследование головного мозга через 1 год (или 3 месяца у пациентов с макропролактиномой при повышенном уровне ПРЛ на фоне приема антидофаминергических препаратов или при присоединении новой симптоматики (галакторея, расстройства полей зрения, головные боли, гормональные расстройства));

- консультация офтальмолога у пациентов с макропролактиномами при риске повреждения зрительного перекреста;

- диагностика сопутствующих заболеваний: вторичного остеопороза, галактореи на фоне нормализации уровня ПРЛ, нарушений секреции других гормонов гипофиза.

Вероятность радикальности медикаментозной терапии повышается у пациентов с идиопатической ГП или при наличии микроаденомы гипофиза, которые получали терапию агонистами дофамина непрерывно не менее 2-х лет. Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня ПРЛ и значительного уменьшения опухоли или отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга

Несмотря на возможность отмены терапии при положительной динамике, к данному вопросу необходимо подходить индивидуально. Нежелательно отменять агонисты дофамина при пролактиномах, граничащих со зрительным перекрестом или кавернозным синусом [6, 15].

Критерии для отмены медикаментозной терапии

- продолжительность лечения более 2-х лет;
- нормализация уровня ПРЛ;
- отсутствие аденомы по данным МРТ;
- значительное уменьшение размеров опухоли: - более 50% от исходного размера; уменьшение размера макроаденомы менее 10 мм;
- беременность;
- постменопауза;
- возможность дальнейшего медицинского наблюдения.

Наблюдение после отмены медикаментозной терапии

- динамический контроль уровня ПРЛ проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет;

- МРТ головного мозга при наличии признаков роста опухоли;
- риск рецидива наиболее вероятен в течение первого года после отмены терапии и варьирует в зависимости от исходного размера опухоли, уровня ПРЛ и длительности лечения;
- в случаях рецидива ГП, увеличении размеров опухоли дальнейшее ведение пациента осуществляется по стандартной схеме.

Пролактиномы, резистентные к агонистам дофамина

Резистентность опухоли к лечению наблюдается при сохранении повышенного уровня биоактивного ПРЛ на фоне максимально переносимых доз агонистов дофамина и отсутствии уменьшения опухоли менее чем на 50% от исходного размера. Полная резистентность проявляется отсутствием какого-либо значимого эффекта от назначения агонистов дофамина, частичная наблюдается при снижении секреции пролактина без нормализации его уровня. Как правило, резистентные опухоли чаще встречаются у мужчин.

У пациентов с резистентными или частично резистентными пролактиномами перед рассмотрением вопроса о хирургическом вмешательстве рекомендуется увеличение доз агонистов дофамина до максимально переносимых.

При непереносимости бромокриптина рекомендуется его замена на каберголин или другой агонист дофамина.

Вопрос о поражении клапанного аппарата сердца при применении агонистов дофамина все еще остается актуальным. Опубликовано значительное количество исследований, доказывающих безопасность применения стандартных доз каберголина.

Выполнение эхокардиографии целесообразно среди пациентов, получающих высокие начальные дозы агонистов дофамина (более 2 мг/неделю) или стандартные дозы при длительности терапии более 5 лет [9, 10].

Хирургическое лечение пролактином

Оперативное лечение требуется небольшому проценту пациентов и не является методом выбора лечения пролактином, рекомендуется при неэффективности консервативной терапии. В случаях возобновления ГП после операции, необходимо рассмотреть вопрос о проведении лучевой терапии.

Показания к хирургическому лечению:

- увеличение размеров опухоли несмотря на оптимальную схему лечения;
- апоплексия гипофиза;
- непереносимость медикаментозной терапии;
- макропролактинома, резистентная к лечению агонистами дофамина;
- микроаденома, резистентная к лечению агонистами дофамина, у пациентов, 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.

Выполнение трансфеноидальных аденомэктомий рекомендуется только в специализированных лечебных учреждениях с высококвалифицированным хирургическим персоналом. Рецидив после хирургического лечения реже встречается при микроаденомах, при макропролактиномах достигает 80%. Продолжительность безрецидивного периода индивидуальна, в большинстве случаев достигает 3-х лет.

После проведения аденомэктомии необходимо динамическое наблюдение за уровнем ПРЛ не менее 1 раза каждые 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет [13, 14].

Лечение злокачественных пролактином

Злокачественная пролактинома характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами, встречается довольно редко, всего в литературе описано около 50 случаев. На текущий момент нет достоверных патологических маркеров, дающих возможность оценить злокачественный потенциал опухоли. Смертность пациентов с пролактокарциномами после выявления метастазов составляет более 40% в течение первого года. В большинстве случаев такие пациенты проходят все методы лечения без соответствующего улучшения. Химиотерапия, включая такие препараты как прокарбазин, винкристин, цисплатин и этопозид, малоэффективна. Препаратом выбора для лечения пролактокарцином является темозоломид.

Лучевая терапия

Лучевая терапия показана в случаях необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции, в случаях непереносимости или резистентности к лечению агонистами дофамина, при агрессивных пролактиномах или карциномах.

Пролактинома и беременность

Планирование беременности

После назначения терапии агонистами дофамина пациенткам репродуктивного возраста целесообразно рекомендовать использовать барьерные средства контрацепции, так как в случае чувствительности опухоли к действию препаратов, восстановление овуляции и фертильности происходит в скором времени после нормализации уровня пролактина. Наиболее благоприятным фоном для зачатия является полная нормализация уровня ПРЛ и уменьшение размеров опухоли менее 10 мм [6, 11].

Пациенткам с микро-или макроаденомами, резистентными к лечению агонистами дофамина или в случаях непереносимости медикаментозной терапии, целесообразно рассмотреть вопрос о проведении хирургического лечения.

Рост макропролактином во время беременности наблюдается в 31% случаев, при этом после прегестационного проведения операции или лучевого лечения данный показатель снижается до 2,8-4,3%, что сопоставимо с риском для микропролактином.

При подтверждении факта наступления беременности терапию агонистами следует отменить.

У пациенток с макропролактиномами, забеременевших на фоне приема агонистов дофамина, возможно дальнейшее применение медикаментозной терапии, особенно, при близком расположении опухоли к хиазме или кавернозным синусам

Беременность

У беременных женщин уровень ПРЛ начинает возрастать с первого триместра и сопровождается гиперплазией и гипертрофией лактотрофов. Таким образом, повышение уровня ПРЛ после отмены агонистов дофамина в начале беременности и далее объективно не отражает изменения размеров опухоли или ее активности. Кроме того, у некоторых пациенток с пролактиномами возможно даже снижение уровня ПРЛ во время беременности

Измерение уровня ПРЛ у беременных женщин с пролактиномами в период гестации проводить нецелесообразно. С целью динамического контроля беременным женщинам с пролактиномами показано наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога и офтальмолога.

Пациенткам с микроаденомами показано клиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб и осмотр 1 раз в триместр.

Для женщин с макроаденомами консультации должны проводиться не реже 1 раза в месяц с обязательным осмотром офтальмолога и периметрией 1 раз в 2-3 месяца.

Рутинное проведение МРТ турецкого седла беременным пациенткам с микроаденомами или макроаденомами без клинических данных, свидетельствующих о росте опухоли, нецелесообразно. При подозрении на рост объемного образования рекомендовано проведение МРТ головного мозга без контрастирования. При выявлении роста опухоли или прогрессировании симптоматики необходимо возобновить терапию агонистами дофамина (бромкриптин, каберголин) во время беременности. В случае роста опухоли во время гестации оперативное лечение также может служить альтернативой медикаментозному. Проведение трансфеноидальной аденомэктомии при отсутствии ответа на медикаментозное лечение и прогрессивном снижении зрения целесообразно во втором триместре беременности.

После родоразрешения

Целесообразно ограничить период кормления до 6-12 месяцев, а в некоторых случаях отказаться от него. В ряде случаев после беременности наблюдается спонтанная ремиссия заболевания, в возобновлении лечения такие пациентки не нуждаются, однако дальнейшее наблюдение следует проводить в течение как минимум 5 лет [1, 6, 11].



Рисунок 3. – Менеджмент пролактином во время беременности

Ведение пациенток с пролактиномами в пре- и постменопаузе

Ведение пациенток с макропролактиномами в пре- и постменопаузе не отличается от такового в остальных возрастных группах.

Среди пациенток пременопаузального периода с микропролактиномами и явлениями гипогонадизма, не планирующих беременность, возможно применение оральных контрацептивов с целью предотвращения развития вторичного остеопороза. Однако в ряде исследований было показано, что данная терапия может приводить к увеличению размеров опухоли.

У пациенток с микропролактиномами возможна отмена терапии с дальнейшим динамическим контролем в течение 5 лет [2, 6, 9].

Литература

1. Балязин В. А. Гиперпролактинемия: классификация, клиника, диагностика: учеб.-метод. пособие / В. А. Балязин, Н. А. Фомина-Чертоусова, З. А. Гончарова, А. Е. Чертоусова; ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ. — Ростов на/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. — 45 с.
2. Кривенцова А. А., Романчева Г. С., Саушев Д. А., Фомина-Чертоусова Н. А. Алгоритм диагностики гиперпролактинемии // Молодой ученый. — 2016. — №26.2. — С. 20-23. — URL <https://moluch.ru/archive/130/36186/> (дата обращения: 26.03.2020).
3. Мельниченко Г. А. Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Г. А. Мельниченко, Л. Я. Рожинская, Л. К. Дзеранова // Российская Ассоциация Эндокринологов Клинические рекомендации. — 2013. — Москва.
4. Мохорт Т.В., Сафина М.Р. «Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению» Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2012, №4 (22) 130-141.
5. Татарчук Т. Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т. Ф. Татарчук, С. В. Гуньков, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология: научно-практический медицинский журнал. — 2012. — № 1. — С. 26–44.
6. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. — Мельниченко Г.А. и др. - Москва, 2015. — 19 с.
7. Biller VM, Luciano A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med 1999; 44: 1075-84.
8. Casanueva F, Molitch M. et al. Guidelines of the pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65:265-273.

9. Christin-Maitre S, Delemer B et al. Prolactinoma and estrogens; pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Annales d'endocrinologie* 2007; 68: 106-112.
10. Colao A, Di Sarnj et al. Withdrawal of long-term cabergolin therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003; 349:2023-2033.
11. Colao A, Abst R et al, Pregnancy out comes following cabergolin treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinology* 2008; 68: 66-71.
12. Di Sarno, Landy M aet al. Resistance to cabergolin as compared with bromocriptinin hyperprolactinemia. / *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86; 5256-5261.
13. Gilliam M, Molitch M et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrin Rev* 2006; 27: 485-534.
14. Hall WA, Luciano MG, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population/ *Annals of international medicine*. 1994, 120:817-820
15. Jeffcoate W, Pound N et al. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 299-303.
16. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al *Diagnosis and Treatment of Hyperprolactiemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines JCEM*, 2011, 96 (2), 273-288.