

# Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению

Т.В.Овсянникова, И.О.Макаров, Д.П.Камилова, А.М.Хачатрян  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

## Резюме

Бесплодие при гиперпролактинемии является одной из наиболее частых причин обращения женщин в гинекологическую клинику. Гиперпролактинемия, галакторея и нарушение менструального цикла по типу ановуляции или неполноценной лютеиновой фазы характерны для этой группы больных. Восстановление менструальной и репродуктивной функций возможно препаратами бромкриптина или карбеголина.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, бесплодие, галакторея, ановуляция, неполноценная лютеиновая фаза, бромкриптин, карбеголин, беременность.

## Hyperprolactinaemia: Diagnosis and Treatment

T.V.Ovsyannikova, I.O.Macarov, D.P.Kamilova, A.M.Hachatrijan

## Summary

Infertility with Hyperprolactinaemia is one of the most common causes of women refer to gynecology clinics. Galactorrhea is defined as one of the causes of infertility caused by luteal phase defect and anovulatory cycles. The study aim was to investigate the effect of bromocriptine and karbegolin drugs on pregnancy rate in infertile women with galactorrhea with high prolactin level.

**Key words:** hyperprolactinaemia, infertility, galactorrhea, luteal phase defect, anovulation, bromocriptine, karbegolin, pregnancy.

## Сведения об авторах

Овсянникова Тамара Викторовна – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Макаров Игорь Олегович – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Камилова Дилорам Пулатовна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Хачатрян Анна Мартуновна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышенным содержанием пролактина (ПРЛ) – одна из причин нарушения менструальной функции и показатель неблагополучия репродуктивной системы. При обследовании пациенток с первичным и вторичным бесплодием частота гиперпролактинемии составляет 18–25% и возрастает при эндокринных нарушениях менструального цикла по типу олигоменореи и аменореи до 40% [1–3].

Синдром гиперпролактинемии или синдром персистирующей аменореи-галактореи у женщин – это сочетание гиперпролактинемии с нарушениями менструального цикла, галактореей и бесплодием [1, 4].

Различают физиологическую и патологическую гиперпролактинемия. Физиологическая гиперпролактинемия является нормой для таких состояний, как беременность и лактация, сон, медицинские манипуляции (гинекологическое обследование, пальпация молочных желез), прием белковой пищи, физическая нагрузка, гипогликемия, половой акт и стресс. Патологическая гиперпролактинемия может быть первичной и вторичной.

Первичная патологическая гиперпролактинемия возникает при заболеваниях и/или опухолях гипоталамуса и гипофиза, ее частота составляет 60–75%. В эту группу входят пациентки с опухолями или псевдоопухолями гипоталамуса, артериовенозными пороками развития гипоталамо-гипофизарной области, повреждениями ножки гипофиза, пролактинсекретирующими аденомами гипофиза (микромикро- и макропролактиномы), интраселлярными кистами и синдромом «пустого турецкого седла» [5, 6].

Вторичная (функциональная) патологическая гиперпролактинемия диагностируется у больных первичным гипотиреозом при наличии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), недостаточности коры надпочечников, врожденной дисфункции коры надпочечников, цирроза печени, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, гормонально-активных опухолей яичников [7, 8].

Гиперпролактинемия на фоне гипотиреоза развивается в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов и повышение секреции тиролиберина. Учитывая, что тиролиберин является одним из основных факторов, стимулирующих секрецию как пролактина, так и тиреотропного гормона (ТТГ), повышение его концентрации приводит к гиперсекреции этих 2 гормонов у больных гипотиреозом [7]. Терапия данной группы пациенток, несмотря на повышенный уровень пролактина должна быть направлена на лечение гипотиреоза.

Увеличение секреции ПРЛ у 11–30% женщин с СПКЯ объясняют как стимулирующим влиянием повышенного уровня эстрогенов на лактотрофы гипофиза, так и сочетанием самостоятельного эндокринного нарушения по типу функциональной гиперпролактинемии с СПКЯ [8].

Клиническими параметрами гиперпролактинемии являются:

- нарушение менструального цикла по типу ановуляции (олигоменорея и аменорея);
- галакторея различной степени;
- бесплодие;
- снижение либидо.

Гиперпролактинемия при регулярном ритме менструаций диагностируется крайне редко (2–4%) и требует достоверного подтверждения.

Установлена коррелятивная зависимость между уровнем ПРЛ и характером нарушения менструального цикла. Достоверно более высокий уровень ПРЛ диагностируется при аменорее по сравнению с олигоменореей и регулярным менструальным циклом [9, 10].

Второй характерный клинический признак гиперпролактинемии – галакторея различной степени, которая у 18% больных появляется за несколько лет до нарушения менструального цикла, у 56% – одновременно с нарушением цикла и у 26% – спустя несколько лет после выявления повышенного уровня гормона и нарушения менструально-репродуктивной функции.

Основная жалоба пациенток при обращении в клинику – отсутствие беременности на фоне нарушенного менструального цикла [2]. Первичное бесплодие диагностируется у 72–85% больных, нередко причину заболевания установить не удается. Вторичное бесплодие (15–30%) в основном возникает после абортов, самопроизвольных выкидышей и/или родов.

### **Диагностика и дифференциальная диагностика**

Диагноз ставится после определения достоверно повышенного уровня пролактина в плазме крови [6, 11]. Забор крови проводится натощак с 8 до 11 ч утра. Гинекологические или ультразвуковые исследования до взятия крови категорически запрещены. Пролактин определяется при сохраненном ритме менструаций на 2–3-й день цикла, а при аменорее и олигоменорее – в любой день. Повторное исследование проводится при регулярном ритме на 2–3-й день следующего цикла, а при ановуляции – через 10–14 дней. Повышенный уровень ПРЛ в 2 образцах крови является основанием для постановки диагноза гиперпролактинемии. Алгоритм дифференциальной диагностики при гиперпролактинемии следующий:

- Гормональный скрининг, наряду с определением базального уровня ПРЛ включает оценку уровней ТТГ, тироксина свободного, антител к тиреоглобулину, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, Э2, Т, К, дегидроэпиандростерона/дегидроэпиандростерона сульфата.
- Рентгенологические методы обследования черепа и турецкого седла. Основной задачей этого этапа является подтверждение или исключения опухолевого (органического) генеза заболевания. С этой целью проводится рентгенография черепа (краниография), компьютерная (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ядерный магнитный резонанс (ЯМР) с/без контрастирования сосудов [12];
  - краниография дает возможность оценить размеры, конфигурацию и особенности турецкого седла и поставить диагноз макропролактиномы гипофиза. Признаками макроаденомы гипофиза являются увеличение размеров турецкого седла, расширение входа в турецкое седло, истончение и укорочение клиновидных отростков, углубление дна, выпрямление, разрушение спинки седла. Увеличение турецкого седла без деструктивных изменений может быть обусловлено наличием рентгенологических признаков «пустого турецкого седла», сочетающегося с гиперпролактинемией. Если на краниограмме признаков макропролактиномы не выявлено, на следующем этапе проводится КТ или другие методы исследования;
  - КТ, МРТ или ЯМР головного мозга – методы, позволяющие диагностировать интраселлярное образование менее 1 см, его расположение, а также определить распространенность экстраселлярного поражения.
- Исследование глазного дна и полей зрения на белую и цветные метки проводят всем пациенткам с гиперпролактинемией для уточнения состояния оптико-хиазмальной области. Опухоли, распространяющиеся за пределы турецкого седла вверх (супраселлярно), могут сдавливать перекрест зрительных нервов, вызывая бitemпоральную гемианопсию.

Сопоставление клинической картины заболевания, уровня пролактина, рентгенологических методов и данных офтальмологического исследования позволяет дифференцировать функциональную гиперпролактинемию от органической. Пациентки с органической гиперпролактинемией подразделяются на 2 группы: с *макроаденомой* гипофиза, которых направляют на консультацию к нейрохирургу, и с *микролактиномой*, которых наблюдает и в дальнейшем лечит гинеколог или эндокринолог.

Анализ базальной концентрации ПРЛ в плазме крови косвенно позволяет предположить причину заболевания [8, 10, 13]. Уровень ПРЛ менее 2500 мМЕ/л наиболее характерен для группы пациенток с функциональной гиперпролакти-

немией. Содержание ПРЛ 2500–4000 мМЕ/л диагностируется в основном при микропролактиномах, кистах гипофиза и «пустом турецком седле». Уровень ПРЛ более 4000–5000 мМЕ/л характерен для пациенток с макропролактиномами гипофиза.

Уровень ПРЛ менее 1000 мМЕ/л в основном выявляется у больных с регулярным ритмом менструаций и бывает обусловлен психогенными факторами, приемом фармакологических препаратов, наличием гипотиреоза, СПКЯ, различными гинекологическими заболеваниями (эндометриоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, доброкачественные опухоли матки и придатков).

Диагноз функциональной гиперпролактинемии ставится после исключения органической патологии гипофиза [1]. Для клинической картины заболевания в данной группе пациенток характерно нарушение менструального цикла преимущественно по типу ановуляции и реже – по типу недостаточности лютеиновой фазы. Патология органов малого таза диагностируется у 68% больных, а эндометрия – у 46% и проявляется в виде наружного генитального эндометриоза, кист яичников, спаечного процесса в органах малого таза, опухолей матки, гиперпластических процессов эндометрия и полипов. У пациенток с гиперпролактинемией и бесплодием терапию агонистами допамина следует начинать только после завершения лечения органической патологии.

В группу *органической* гиперпролактинемии входят больные с изменениями со стороны гипофизарной области и турецкого седла. Рентгенологические методы обследования черепа подтверждают наличие микро- или макроаденомы гипофиза различных размеров, кисты гипофиза или «пустое турецкое седло». В клинической картине заболевания нарушения менструального цикла проявляется в виде аменореи (78%) и реже – олигоменореи (22%) на фоне хронической ановуляции. У подавляющего большинства больных диагностируется галакторея различной степени (80%) и у всех – бесплодие [1].

### Лечение бесплодия при гиперпролактинемии

Установлено, что методы лечения пациенток с гиперпролактинемией зависят от характера заболевания [4, 10].

При пролактиномах гипофиза применяются хирургические, лучевые или медикаментозные методы терапии. Хирургическое лечение – это удаление опухолей гипофиза трансфеноидальным доступом. При лучевой терапии облучение опухоли менее травматично, но и менее надежно по сравнению с хирургическими методами. Осложнениями хирургической и лучевой терапии являются: нарушения со стороны полей зрения, паралич глазодвигательных мышц, развитие пангипопитуитаризма. В результате лечения этими методами уровень ПРЛ в плазме крови нормализуется и сохраняется в течение нескольких лет, однако восстановление менструальной и репродуктивной функции происходит далеко не у всех больных, что является показанием к проведению стимуляции овуляции препаратами гонадотропных гормонов [13, 14].

Медикаментозное лечение базируется на применении агонистов дофаминовых (ДА) рецепторов и является альтернативой хирургическому и лучевому методам терапии. Назначение лекарственных препаратов возможно при всех видах гиперпролактинемии, за исключением клинических ситуаций, требующих экстренного хирургического или лучевого вмешательства [14].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и применяются различные фармакологические препараты (агонисты ДА): Производные бромэргокриптина – бромокриптин, а также производные карберголина, одним из которых является Берголак (Верофарм, Россия).

- Показаниями для назначения агонистов ДА являются [4, 5]:
- лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией (ановуляция, аменорея, олигоменорея, галакторея);
  - пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы);
  - идиопатическая гиперпролактинемия;

- синдром «пустого турецкого седла» в сочетании с гиперпролактинемией;
- предотвращение послеродовой лактации;
- подавление установившейся послеродовой лактации.

Бромокриптин подавляет секрецию ПРЛ посредством стимуляции рецепторов ДА, не влияя на нормальные уровни других гипофизарных гормонов и оказывая непосредственное влияние на опухолевые клетки гипофиза. С целью снижения побочных реакций прием препаратов начинают с 1/4 таблетки в сутки вместе с едой, вечером перед сном. Доза увеличивается постепенно в течение 5–10 дней до 1 таблетки. У пациенток с функциональной гиперпролактинемией суточная доза бромокриптина составляет 2,5–7,5 мг (1–3 таблетки), а продолжительность лечения – 6 мес. При микропролактиномах суточная доза препарата составляет 7,5–10 мг (3–4 таблетки), а при макропролактиномах – 10–12,5 мг (4–5 таблеток). Терапия проводится по непрерывной схеме, под ежемесячным контролем снижения уровня пролактина [10]. Побочные реакции при приеме данной группы препаратов проявляются в виде снижения артериального давления, головокружения, тошноты, редко – рвоты.

В отличие от указанных препаратов производные карберголина являются препаратами пролонгированного действия. Отечественный препарат Берголак апробирован и рекомендован для лечения гиперпролактинемии в РФ с 2011 г.

Берголак – производное эрголина, стимулирует дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы лактотрофов гипофиза и в высоких дозах обладает центральным дофаминергическим эффектом. Берголак снижает содержание пролактина в крови, приводит к нормализации секреции гонадолиберина, гонадотропных гормонов и эстрогенов, восстанавливает овуляторный цикл и репродуктивную функцию. Продолжительность периода действия препарата составляет 168 ч, в связи с чем, как и все пролонгированные препараты, он назначается 1–2 раза в неделю.

При изучении клинической эффективности Берголака у пациенток с гиперпролактинемией установлено, что снижение уровня пролактина до нормы через 3 мес лечения наблюдается у 93,4% больных, а через 4 мес – у 96,7%. Эффективностью производных карберголина с целью восстановления репродуктивной функции в зависимости от вида гиперпролактинемии составляет 40–78% [1, 13]. Несмотря на одинаковую клиническую эффективность зарубежных и отечественных препаратов, стоимость курса терапии Берголаком практически в 2–2,5 раза ниже.

*Первое правило* при восстановлении репродуктивной функции у пациенток с гиперпролактинемией – соблюдение следующих сроков терапии:

- У пациенток с функциональной гиперпролактинемией наступление беременности возможно на фоне лечения агонистами ДА в любом цикле приема препарата.
- Пациенткам с микропролактиномой гипофиза до наступления беременности терапия должна проводиться не менее 12 мес.
- При макропролактиномах длительность терапии до наступления беременности составляет не менее 18–24 мес.
- Если у пациенток с пролактиномой гипофиза овуляторный менструальный цикл восстанавливается ранее указанных сроков или женщины не ставят вопрос о беременности, целесообразно рекомендовать контрацепцию, однако препараты, содержащие эстрогены, противопоказаны.

У пациенток с пролактиномами гипофиза увеличение сроков лечения обусловлено необходимостью максимально уменьшить размеры опухоли перед наступлением беременности.

Соблюдение этих сроков у пациенток с пролактиномами гипофиза позволяет максимально снизить частоту неврологических и зрительных осложнений, обусловленных рецидивом пролактином гипофиза на фоне беременности и улучшить послеродовое течение заболевания.

*Второе правило* терапии бесплодия при гиперпролактинемии – строгое соблюдение схем назначения агонистов ДА в соответствии с инструкциями о применении препара-

тов на территории РФ, утвержденными федеральным органом исполнительной власти в сфере здравоохранения.

Согласно этим рекомендациям на фоне приема бромкриптина возможно наступление беременности и только этот препарат назначается в случае рецидива опухоли гипофиза во время беременности. При назначении производных карбеголина наступление беременности рекомендуется через 1 мес после прекращения лечения, так как они характеризуются длительным периодом полувыведения, а воздействие этих препаратов на плод продолжает изучаться [6, 10, 15].

При наступлении беременности бромкриптин отменяется немедленно после ее подтверждения. Миф о необходимости продолжения терапии агонистами с целью снижения частоты самопроизвольных аборт, к сожалению, свидетельствует об отсутствии знаний о характере гормональных взаимоотношений на ранних сроках беременности. Повышение уровня пролактина с момента имплантации оплодотворенной яйцеклетки – это норма, в мировой литературе отсутствуют данные о том, что пролактин является фактором невынашивания беременности. Повышение самопроизвольных аборт и осложнений при беременности и в родах с высокой долей вероятности связано с возрастом женщин, наличием высокой частоты сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологии и несоблюдением протоколов обследования бесплодных супружеских пар [1].

*Литература*

1. Корнеева ИЕ. Клиника, диагностика и лечение бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией. Автореф. ... канд. мед. наук, 1994.  
2. Sibbl-Rabhal A, Schlecte J. Hyperprolactinemia and infertility.  
3. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders@female infertility. *Clin Endocrinol Metab* 2011; 6 (25): 861–73.

4. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 67:152–64.

5. Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*, 2009; 1: 10–7.

6. Berinder K, Hulting AL, Granath F et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women treated for hyperprolactinaemia compared with a control group 2007; 67: 393–7.

7. Анциферов М.Б., Свириденко Н.Ю. Синдром гипотиреоза: диагностика и лечение. *Методические рекомендации*. М.: НИЦ ЭМП, 2005.

8. Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 4 (34): 245–9.

9. Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Клинические и лабораторные аспекты феномен макропролактинемии. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2007; 3: 52–4.

10. Eftekhari N, Mobammadalizadeh S. Pregnancy rate following bromocriptine treatment in infertile women with galactorrhea. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 122–4. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 837–46.

11. Иллывайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. *Акуш. и гин.*, 2000; 5: 3–6.

12. Souter I, Baltagi LM, Totb TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril* 2001; 3 (94): 1159–62.

13. Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata TS et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 6 (95): 2677–9.

14. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Europ J Clin Invest* 2011; 3 (41): 334–42.

15. Grattan DR, Steyn FJ, Kokay IC et al. Pregnancy-induced adaptation in the neuroendocrine control of prolactin secretion. *Neuroendocrinol* 2008; 20 (20): 497–507.

———— \* ————



Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА**

**ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВЫСТАВОК НА 2012 ГОД**

3–4 апреля	Международный конгресс: « <b>Гипертензивные расстройства при беременности</b> » Адрес и место проведения: 119991, Москва, ул. Еланского, д. 2, Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева УКБ № 2
17–18 мая	Научно-практическая конференция с международным участием « <b>Актуальные проблемы судебно-медицинской экспертизы</b> » Адрес и место проведения: 17 мая 2012 – 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8 – НИЦ, Выставочный конгресс-центр 18 мая 2012 – г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13, конференц-зал ФГУ РЦ СМЭ
3–4 октября	Всероссийская научно-практическая конференция « <b>Общественное здоровье и здравоохранение XXI века: проблемы, пути решения, подготовка кадров</b> » (к 90 -летию кафедры общественного здоровья и здравоохранения) Адрес и место проведения: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
18–19 октября	VIII Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка « <b>Лучевая диагностика и научно-технический прогресс в охране женского здоровья и репродукции</b> » Адрес и место проведения: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
22–23 ноября	Научно-практическая конференция с международным участием « <b>Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному</b> » Специализированная выставка «Новые лекарственные препараты в педиатрии, питание и средства ухода за малышом» Адрес и место проведения: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр

Университетский технопарк ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России  
Тел: (499) 248-50-16; (495) 609-14-00 доб. 30-56, 30-58; факс: (495) 609-14-00 доб. 30-59;  
<http://www.mma.ru>; e-mail: ta.egorova@mma.ru