

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Забаровская З.В.¹,
Кушнир Л.С.¹, Билодид И.К.²

Учреждение образования
«Белорусский государственный
медицинский университет», г.Минск¹

Учреждение здравоохранения
«Городской эндокринологический
диспансер» г. Минска²

■ Гиперпролактинемия рассматривается как состояние, сопровождающееся повышением уровня пролактина (ПРЛ) в сыворотки крови более 27 нг/мл (550 мЕд/л) у женщин и более 20 нг/мл (400 мЕд/л) у мужчин [1]. Уровень ПРЛ может повышаться при разных физиологических, патологических состояниях, однако чаще при пролактин-секретирующих аденомах гипофиза [2]. Основные причины гиперпролактинемии представлены в таблице 1 [3].

С учетом имеющихся данных биологических эффектов ПРЛ и причин патологической гиперпролактинемии, широкого внедрения в клиническую практику современных методов диагностики и дифференциальной диагностики гипоталамо-гипофизарных заболеваний предложена классификация гиперпролактинемических состояний (таблица 2) [4].

Частота встречаемости пролактин-секретирующих аденом (пролактином), самых распространенных опухолей гипофиза, зависит от возраста и пола пациентов. Наиболее часто они встречаются у женщин в возрасте от 20 до 50 лет [5, 6].

Обычно уровень ПРЛ при пролактиномах чрезвычайно высок (в среднем 40–250 нг/мл), около 85% циркулирующего ПРЛ в организме человека представлено в виде мономера с высокой рецепторной связывающей и биологической активностью («малый пролактин», молекулярная масса около 22 кДа) [7]. Пациенты с умеренной гиперпролактинемией (25–80 нг/мл), но при отсутствии МРТ/КТ

признаков микроаденомы и/или гипоталамо-гипофизарной патологии, рассматриваются как имеющие «идиопатическую» или «функциональную» гиперпролактинемия [8]. Пациентам с бессимптомной гиперпролактинемией целесообразно определять одну из изоформ циркулирующего пролактина — макропролактин («большой-большой пролактин», молекулярная масса около 100 кДа), ряд исследователей определяют ковалентно связанный димер — «большой пролактин» (молекулярная масса около 50 кДа). Термин макропролактинемия означает ситуацию, при которой циркулирующий ПРЛ представлен преимущественно в виде данных крупных молекул [9]. Большие формы ПРЛ обладают меньшей биологической активностью (не является причиной нарушений овуляции), поэтому заподозрить макропролактинемия можно при отсутствии типичных проявлений гиперпролактинемии [3].

Согласно современным рекомендациям для установления диагноза гиперпролактинемии рекомендуется однократное определение ПРЛ в сыворотке крови при условии, если венепункция произведена без излишнего стресса для пациента. Динамическое тестирование для диагностики гиперпролактинемии обычно не проводится [3]. В последнее время МРТ является методом выбора при обследовании пациентов с подозрением на наличие аденомы гипофиза.

Для лечения микропролактином и идиопатической гиперпролактинемии рекомендуется проводить терапию производными алкоолоидов спорыньи — агонистами дофа-

Таблица 1.
Причины гиперпролактинемии

Причины гиперпролактинемии		
физиологические	патологические	фармакологические
<ul style="list-style-type: none"> • физическая нагрузка • стресс • беременность • лактация • сон • половой акт (у женщин) • раздражение соска молочных желез • медицинские манипуляции • гипогликемия • прием белковой пищи 	<p><i>Повреждение гипоталамо-гипофизарной ножки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - гранулемы - инфильтрация - облучение - киста кармана Ратке - травма (пересечение гипофизарной ножки; хирургические вмешательства на супраселлярной области) - опухоли (краниофарингиома, герминома, метастазы в гипоталамус, менингиома, супраселлярный рост опухоли гипофиза) 	<ul style="list-style-type: none"> - антидепрессанты (трициклические, ингибиторы захвата моноаминоксидазы) - антиконвульсанты - эстрогены (эстроген-содержащие препараты, оральные контрацептивы или их отмена) - антигипертензивные (блокаторы кальциевых каналов, резерпин, -метилдопа) - блокаторы дофаминовых рецепторов - агонисты гистаминовых H₂-рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.) - холинергические агонисты - стимуляторы высвобождения катехоламинов - ингибиторы синтеза дофамина (метоклопрамид, сульпирид) - нейролептики/антипсихотики - нейропептиды - опиоиды и антагонисты опиатов - анестетики - лекарственно-индуцированная гиперсекреция - наркотические вещества (морфин, героин, кокаин) - серотонинергические средства (амфетамины, галлюциногены)
	<p><i>Патология гипофиза:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - акромегалия - идиопатическая гиперпролактинемия - лимфоцитарный гипофизит или параселлярные опухоли - макроаденома (с компрессией хиазмы) - макропролактинемия - плюригормональная аденома - пролактинома - операции на гипофизе - травма гипофиза - синдром «пустого» турецкого седла 	
	<p><i>Системные расстройства:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - нейрогенная травма грудной клетки - оперативные вмешательства на грудной клетке - herpeszoster - хроническая почечная недостаточность - цирроз печени - облучение головы - эпилептические припадки - синдром поликистозных яичников - ложная беременность 	

мина (бромокриптином, каберголином) для снижения уровня ПРЛ, уменьшения размеров аденомы, восстановления функции гонад у пациентов с симптоматическими пролактин-секретирующими микроаденомами и макроаденомами. При наступлении беременности, согласно современным рекомендациям, агонисты дофамина необходимо отменить, однако при симптоматическом росте пролактиномы лечение продолжается [5, 7, 10].

Таким образом, актуальность изучения гиперпролактинемии заключается в том, что пролактиномы способствуют развитию гонадной и сексуальной дисфункции и могут вызывать другие симптомы, связанные с ростом аденомы.

Цель исследования заключалась в изучении структуры первичной заболеваемости

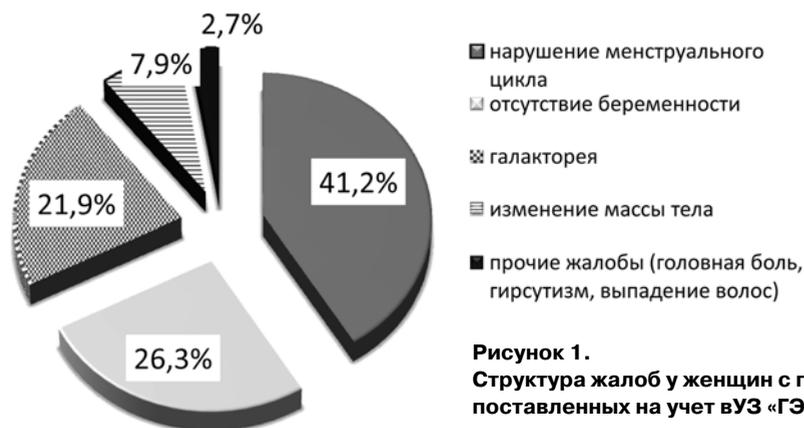
гиперпролактинемии среди женского населения города Минска за 2011 год.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 114 женщин, поставленных в 2011 году на учет с синдромом гиперпролактинемии в УЗ «Городской эндокринологический диспансер» (УЗ «ГЭД») г. Минска. При результатах МРТ-исследования гипофиза, свидетельствующих о наличии микроаденомы гипофиза или вероятных признаков ее присутствия, пациентку ставили на учет с диагнозом «микроаденома гипофиза». Диагноз «синдром гиперпролактинемии» имел место при первичной гиперпролактинемии, в случаях, когда МРТ-исследование не выявило микроаденому гипофиза и вероятные признаки ее наличия.

Таблица 2.
Классификации причин гиперпролактинемии

Причины	Состояния
Гиперпролактинемический гипогонадизм	<ul style="list-style-type: none"> • пролактиномы: - макроаденома - микроаденома • идиопатическая гиперпролактинемия
Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями	<ul style="list-style-type: none"> • гормонально-активные аденомы гипофиза • гормонально-неактивные опухоли и псевдоопухоли селлярной и параселлярной области • синдром «пустого» турецкого седла • системные заболевания • патология сосудов головного мозга • лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия • лимфоцитарный гипозит
Симптоматическая гиперпролактинемия	<ul style="list-style-type: none"> • поражение периферических эндокринных желез • медикаментозная гиперпролактинемия • нервно-рефлекторная гиперпролактинемия • почечная, печеночная недостаточность • наследственные заболевания • алкогольная гиперпролактинемия • психогенная гиперпролактинемия • гиперпролактинемия профессиональных спортсменов
Внегипофизарная продукция пролактина	
Бессимптомная гиперпролактинемия	
Сочетанные формы	



- нарушение менструального цикла
- ▨ отсутствие беременности
- ⊠ галакторея
- ▤ изменение массы тела
- прочие жалобы (головная боль, гирсутизм, выпадение волос)

Рисунок 1.
Структура жалоб у женщин с гиперпролактинемией, поставленных на учет в УЗ «ГЭД» г. Минска в 2011 г.

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

В структуре жалоб у 114 пациенток наиболее часто встречались следующие: у 41,2% — нарушение менструального цикла, у 26,3% — бесплодие/неразвивающаяся беременность, у 21,9% — галакторея, у 7,9% — изменение массы тела и прочие жалобы (головная боль, болезненные менструации, гирсутизм, выпадение волос) [рисунок 1].

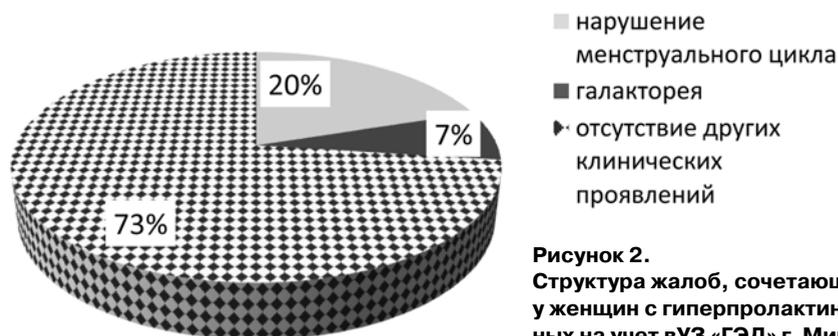
Из 30 случаев бесплодия при гиперпролактинемии 20% женщин отмечали нарушения менструального цикла (нерегулярность цикла у 4 пациенток, олигоменорея и аменорея — у двух), у 7% женщин наблюдалась галакторея,

у остальных 73% пациенток отсутствовали клинические проявления. Структура жалоб, сочетающихся с бесплодием, представлена на рисунке 2.

Наиболее часто среди нарушений менструального цикла встречались: у олиго- и дисменорея (60%) и вторичная аменорея (40%). Структура нарушений менструального цикла представлена на рисунке 3.

Изменение массы тела зарегистрировано у 9 женщин, из них у 7 характеризовалось увеличением и у двух — уменьшением.

Из 114 пациенток, поставленных на учет в 2011 году, МРТ-исследование было проведено у 81. По результатам МРТ микроаденома выявлена у 50,9% женщин, вероятные признаки микроаденомы обнаружены у 4,4%



- нарушение менструального цикла
- галакторея
- ▶ отсутствие других клинических проявлений

Рисунок 2.
Структура жалоб, сочетающихся с бесплодием у женщин с гиперпролактинемией, поставленных на учет в УЗ «ГЭД» г. Минска в 2011 г.

Таблица 3.

Структура результатов МРТ-исследования гипофиза при различных жалобах у женщин с гиперпролактинемией, поставленных на учет вУЗ «ГЭД» г. Минска в 2011 году

Заключение МРТ-исследования	Жалобы		
	нарушение менструального цикла	бесплодие/невывнашивание беременности	галакторея
микроаденома	43%	60%	68%
вероятные признаки микроаденомы	6%	3%	0%
микроаденома не выявлена	19%	20%	0%
не проводилось	32%	17%	32%

пациенток и у 15,8% женщин не установлены. Проанализирована структура результатов МРТ гипофиза при различных жалобах, которая представлена в таблице 3.

Пациенткам был назначен агонист дофамина — бромокриптин с последующей коррекцией дозировки с целью снижения уровня пролактина в сыворотке крови до достижения восстановления нормальных его концентраций.

К концу 2011 года из находившихся на учете женщин с гиперпролактинемией у 5 с микроаденомой гипофиза диагностирована беременность, из них у 4 имелось бесплодие. После установления факта наличия беременности бромокриптин был отменен.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить:

1 Средний возраст пациенток при гиперпролактинемии составил $28,9 \pm 8,2$ лет (95% CI 27,4–30,4 лет).

2 В структуре жалоб наиболее часто встречались: нарушение менструального цикла (41,2%), бесплодие (26,3%), галакторея (21,9%), изменение массы тела (7,9%). У 73% пациенток с бесплодием при гиперпролактинемии отсутствовали жалобы; у 20% женщин отмечались нарушения менструального цикла и у 7% — галакторея. В структуре нарушений менструального цикла у 40% пациенток выявлена аменорея II и у 60% — олиго- и дисменорея; изменение массы тела, установлено у 9 женщин (у 7 — увеличено, у двух — снижение).

3 По результатам МРТ микроаденома диагностирована у 50,9% женщин с гиперпролактинемией, вероятные признаки микроаденомы обнаружены у 4,4% и у 15,8% отсутствовала микроаденома. При нарушении менструального цикла в 43% случаях выявлена микроаденома, у 6% — вероятные признаки микроаденомы, у 19% — не

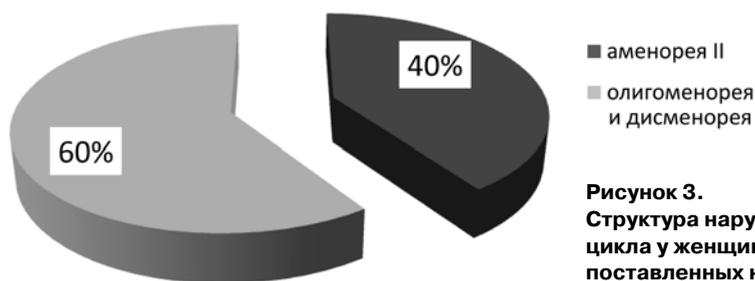


Рисунок 3.
Структура нарушений менструального цикла у женщин с гиперпролактинемией, поставленных на учет вУЗ «ГЭД» г. Минска в 2011 г.

- диагностирована; при бесплодии у 60% женщин выявлена микроаденома и только 3% — вероятные признаки микроаденомы, у 20% — не диагностирована; при галакторее у 68% женщин выявлена микроаденома.
- 4 Отмечена эффективность лечения бромкриптином у женщин с гиперпролактинемией — к концу 2011 г. у 5 (4,4%; n=114) пациенток диагностирована беременность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Melmed, S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary / S. Melmed // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1603–1618.
2. Klibanski, A. Clinical practice. Prolactinomas / A. Klibanski // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 362. – P.1219–1226.
3. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S.Melmed, F.F.Casanueva, A.R.Hoffman [et al.] // *JCEM.* – 2011. – Vol. 96 (2). – P.273–288.
4. Дедов, И.И. Синдром гиперпролактинемии / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. – Москва, Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. – 304 с.
5. Ciccarelli, A. The epidemiology of prolactinomas / A.Ciccarelli, A.F. Daly, A. Beckers // *Pituitary* – 2005. – Vol. 8. – P. 3–6.
6. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia / M. Kars, P.S. Souverein, R.M. Herings [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 2729–2734.
7. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) / A. Fernandez, N. Karavitaki, J.A. Wass // *Clin Endocrinol (Oxf.)*. – 2010. – Vol.72. – P. 377–382.
8. Advances in the Treatment of Prolactinomas / Mary P. Gillam, Mark E. Molitch, Gaetano Lombardi, and Annamaria Colao // *Endocrine Reviews.* – 2006. – Vol. 27 (5). – P.485–534.
9. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин / Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова, В.В. Вакс. Москва, 2007. – 57 с.
10. Hattori, N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia / N. Hattori // *J Pharmacol Sci.* – 2003. – Vol. 92. – P.171–177.