

¹ ФГБУ
«Эндокринологический научный центр», Москва

² ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов

Д. м. н., проф. Л.К. ДЗЕРАНОВА¹, к. м. н. И.А. ИЛОВАЙСКАЯ²

Распространенность заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, в том числе и гиперпролактинемии, возникающей вследствие пролактинсекретирующей опухоли гипофиза, ниже, чем заболеваний щитовидной железы или сахарного диабета. Однако это не значит, что диагностика и лечение пролактином – легкая задача. Помимо опухолей гипофиза, повышение уровня пролактина может быть следствием и других разнообразных патологических процессов. Именно поэтому для врача-эндокринолога интерпретация результата исследования уровня пролактина может вызвать затруднения. Для того чтобы оптимизировать практическую деятельность врачей-эндокринологов, не имеющих специальной подготовки в области нейроэндокринологии, создаются практические клинические рекомендации.

Первые клинические рекомендации, касающиеся вопросов диагностики и лечения пролактином, были разработаны Экспертным комитетом Общества по гипофизарным заболеваниям в июне 2005 г. в ходе 9-го Международного кон-

гресса по гипофизарным заболеваниям. Эти рекомендации были опубликованы в журнале *Clinical Endocrinology* в 2006 г. [1] и обсуждались ведущими российскими экспертами в области диагностики и лечения гиперпролактинемии в отечественной печати [2]. Однако

эти рекомендации касались только гиперпролактинемии опухолевого генеза и не имели уровня доказательности. По этой причине Подкомитет по разработке клинических руководств Эндокринологического общества (США) определил вопросы диагностики и лечения гиперпролактинемии как приоритетную клиническую проблему, требующую создания практического руководства, и назначил Рабочую группу для разработки такого руководства и формулировки рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Рабочая группа придерживалась подхода, рекомендованного Международной экспертной группой по разработке и практической реализации клинических руководств и основанного на системе классификации рекомендаций, исследований, разработок и оценок (GRADE system) [3]. Детальное описание этой системы было представлено



в ряде публикаций [4]. Все рекомендации условно разделены на «настоятельные рекомендации», которые начинаются фразой: «Мы рекомендуем...» и обозначены цифрой «1», и на «условные рекомендации», которые начинаются фразой «Мы предлагаем...» и обозначаются цифрой «2». Кроме того, указан уровень доказательности (очень низкий, низкий, средний и высокий уровни доказательности). В тексте руководства каждую рекомендацию сопровождает описание уровня доказательств; в некоторых разделах имеются также комментарии, в которых дополнительно рекомендуются те или иные лечебно-диагностические мероприятия, применимые к данной типичной клинической ситуации. Обсуждение некоторых основополагающих разделов этих Рекомендаций представляется вниманию читателей. Цитируемые Рекомендации выделены жирным шрифтом, далее предложены наши комментарии и приведены мнения ведущих российских экспертов по данной теме.

Диагностика гиперпролактинемии

1. Для установления диагноза гиперпролактинемии мы рекомендуем однократное определение пролактина в сыворотке; уровень пролактина выше верхней границы референсного интервала подтверждает диагноз при условии, что венопункция произведена без излишнего стресса для пациента. Мы не рекомендуем динамическое исследование секреции пролактина для диагностики гиперпролактинемии (1; высокий уровень доказательности).

Определение пролактина сыворотки обычно производят с помощью современных методов, дающих точные результаты. Еще в Рекомендациях 2006 г. было показано, что динамическое тестирование секреции пролактина с использованием ТРГ, L-дофа, номифензина и домперидона не имеет диагностических преимуществ перед однократным определением пролактина в сыворотке [1]. В комментариях к данному

пункту говорится о том, что первоначальное определение пролактина сыворотки нужно проводить без чрезмерного стресса при венопункции в любое время суток. При наличии сомнений анализ можно повторить в другой день с 15–20-минутным интервалом для исключения пульсаторных колебаний пролактина [1]. Учитывая влияние на уровень пролактина различных физиологических факторов, включающих, помимо стресса, прием белковой пищи, физические нагрузки, курение и прочие эффекты, российские эксперты рекомендуют проводить забор крови для исследования утром, натощак, у женщин – в первые дни менструального цикла, причем проводить исследование дважды для исключения ложноположительных результатов [5].

2. У пациентов с бессимптомной гиперпролактинемией мы предлагаем определять макропролактин (2; низкий уровень доказательности).

Циркулирующий пролактин представлен в виде мономера с молекулярной массой 23,5 кДа (основная биологически активная форма), ковалентно связанного димера «большого пролактина» с молекулярной массой 50 кДа, и полимерной формы – макропролактина, или «большого-большого пролактина». Макропролактин – изоформа молекулы пролактина с высокой молекулярной массой (более 100 кДа), обладающая более низкой биологической активностью. Значимое повышение содержания пролактина в сыворотке крови за счет преобладания макропролактина в циркулирующей крови (так называемый феномен макропролактинемии) не приводит к симптомам гиперпролактинемического гипогонадизма, так как в таком случае содержание низкомолекулярного биологически активного пролактина остается в физиологических пределах. Именно поэтому при отсутствии типичных симптомов гиперпролактинемии можно заподозрить макропролактинемия [6]. С другой стороны, поскольку истинную гиперпролакти-

Российские эксперты рекомендуют проводить забор крови для исследования уровня пролактина утром, натощак, у женщин – в первые дни менструального цикла, причем проводить исследование дважды для исключения ложноположительных результатов.

немии и макропролактинемии по клиническим признакам надежно различить невозможно, рекомендуется проводить скрининг на макропролактин во всех случаях бессимптомной гиперпролактинемии. Частота феномена макропролактинемии составляет от 15 до 40% [7, 8], что не противоречит результатам исследования частоты феномена макропролактинемии в российской популяции [9]. Существуют более расширенные рекомендации – Европейская ассоциация по нейроэндокринологии рекомендует тестировать образцы крови на макропролактин во всех случаях выявления гиперпролактинемии [10], так как феномен макропролактинемии может встречаться у лиц как с нормальной, так и с повышенной секрецией биоактивного пролактина [9]. Многие коммерческие реактивы не определяют макропролактин. Недорогим методом обнаружения макропролактина в сыворотке служит метод преципитации с полиэтиленгликолем. Рутинный скрининг на макропролактин позволяет избежать напрасных диагностических мероприятий и неправильной тактики лечения [11, 12].

Европейская ассоциация по нейроэндокринологии рекомендует тестировать образцы крови на макропролактин во всех случаях выявления гиперпролактинемии.

3. При несоответствии между большими размерами опухоли гипофиза и небольшим повышением уровня пролактина мы рекомендуем производить серийное разведение образцов, чтобы элиминировать артефакты, которые могут встречаться при проведении некоторых иммунорадиологических анализов и давать ложные значения уровня пролактина (эффект искажения, или «хук-эффект») (1; высокий уровень доказательности).

Содержание пролактина более 250 нг/мл (7000 мЕд/л) служит патогномичным признаком наличия пролактинсекретирующей опухоли гипофиза. Более того, уровень пролактина в сыворотке обычно коррелирует с размерами опухоли гипофиза, и самые высокие концентрации пролактина в сыворотке крови наблюдаются у больных с макропролактиномами размерами более 3 см. У пациентов с гормонально неактивными макроаденомами гипофиза из-за снижения уровня дофамина вследствие дисфункции гипофизарной ножки также может развиваться гиперпролактинемия, однако показатели уровня пролактина в большинстве случаев не превышают 70–75 нг/мл (2000 мЕд/л) [13]. Уровень пролактина в таких случаях служит дифференциально-диагностическим маркером, отличающим пролактинсекретирующую опухоль от гормонально неактивной. Однако в ряде случаев при опухолях больших размеров (более 2,5–3 см) и, соответственно, очень высоких концентрациях пролактина в сыворотке крови (более 3000 нг/мл, или 100 000 мЕд/л) в результате особенностей иммунорадиометрического исследования можно получить ложно заниженные значения концентрации пролактина – так называемый «хук-эффект». Для того чтобы в таких случаях исключить потенциальный «хук-эффект», а также дифференцировать пролактиному от гормонально неактивной макроаденомы гипофиза, у пациентов, имеющих макроаденому гипофиза и нормальный или

слегка повышенный уровень пролактина, строго рекомендуется проводить исследование уровня пролактина с разведением сыворотки 1:100 [14, 15].

области уровень пролактина обычно не превышает 70–75 нг/мл (2000 мЕд/л) [13]. Лечение агонистами дофамина снижает уровень пролактина и улучшает симптома-

У пациентов, имеющих макроаденому гипофиза и нормальный или слегка повышенный уровень пролактина, строго рекомендуется проводить исследование уровня пролактина с разведением сыворотки 1:100.

Причины гиперпролактинемии
Мы рекомендуем исключить у пациентов с симптоматической патологической гиперпролактинемией медикаментозные причины, почечную недостаточность, гипотиреоз, другие опухоли хиазмально-селлярной области (1; высокий уровень доказательности).

Как было отмечено выше, физиологическое повышение уровня пролактина могут вызывать разнообразные состояния, такие как беременность, кормление грудью, стресс, физическая нагрузка, сон. Кроме того, повышение уровня пролактина возникает при приеме ряда медикаментов [5]. Умеренную гиперпролактинемия, вызванную нарушением клиренса пролактина и расстройством центральной регуляции уровня пролактина, наблюдают также у некоторых пациентов с почечной недостаточностью [16, 17], гипотиреозом, нефункционирующими опухолями гипофиза больших размеров, краниофарингиомами или гранулематозной инфильтрацией гипоталамуса [18, 19]. Длительная декомпенсация первичного гипотиреоза может вызвать гиперплазию гипофиза, имитирующую опухоль, и при своевременном назначении препаратов L-тироксина эти изменения могут быть обратимыми [20]. При компрессии гипофизарной ножки или повреждении дофаминергических нейронов объемным образованием хиазмально-селлярной

тики у пациентов с компрессией гипофизарной ножки, но не является методом выбора лечения в таких случаях, так как речь не идет о пролактинсекретирующих объемных образованиях.

Лечение пролактиномы

1. Мы рекомендуем проводить терапию агонистами дофаминовых рецепторов для снижения уровня пролактина, уменьшения размеров опухоли, восстановления гонадной функции у пациентов с симптоматическими пролактинсекретирующими микроаденомами или макроаденомами (1; высокий уровень доказательности).

Мы рекомендуем отдавать предпочтение каберголину (оригинальный препарат Достинекс) из-за его высокой эффективности в отношении нормализации уровня пролактина, а также более частых случаев уменьшения размера опухоли (1; высокий уровень доказательности).

Для оценки терапевтической эффективности агонистов дофамина у пациентов с гиперпролактинемией экспертами-авторами последних Рекомендаций А. Wang, R. Mullan, M. Lane, C. Prasad, N. Mwirigi, M. Fernandez, A. Bagatto, A. Hazem, F. Coto-Iglsias, J. Carey, M. Kovalaske, P. Erwin, G. Ghandhi, M.H. Murad и V.M. Montori был проведен систематический обзор литературы (неопубликованные данные). В этом обзоре убедительно продемонстрированы



преимущества каберголина (оригинальный препарат Достинекс) в отношении основных клинических исходов, а также суррогатных критериев (среднее; диапазон) в виде уменьшения размеров опухоли (62%; 20–100%), коррекции дефектов полей зрения (67%; 33–100%), восстановления менструального цикла (78%; 40–100%), лечения бесплодия (53%; 10–100%), улучшения сексуальной функции (67%; 6–100%), исчезновения галактореи (86%; 33–100%) и нормализации уровня пролактина (68%; 40–100%).

По данным многих исследований, каберголин оказался более эффективным, чем бромокриптин. Возможно, это происходит за счет того, что каберголин имеет большее сродство к дофаминовым рецепторам. В основном для достижения нормопролактинемии достаточными являются дозы каберголина от 0,5 до 3,0 мг/нед, однако некоторым пациентам требуются дозы до 11 мг/нед [21]. Поскольку частота неблагоприятных побочных эффектов у каберголина меньше, комплаенс у этого препарата выше, чем у других агонистов дофамина [22]. Клинических исследований по прямому сравнению опухоль-редуцирующего эффекта различных агонистов

Наблюдение за пациентами, получающими терапию агонистами дофамина, должно включать:

- периодическое определение уровня пролактина с 1 месяца после начала лечения для контроля уровня пролактина и динамики обратного развития гипогонадизма;
- МРТ 1 раз в год (или 1 раз в 3 месяца у пациентов с макропролактиномой, если уровень пролактина продолжает расти, несмотря на проводимую дофаминергическую терапию, или если появились новые симптомы: галакторея, нарушения зрения, головные боли, другие гормональные расстройства);
- исследование полей зрения у пациентов с макроаденомами и риском сдавления хиазмы;
- оценку и коррекцию сопутствующих заболеваний и осложнений, а именно потерю костной массы, обусловленную снижением уровня половых стероидов; персистирующую галакторею на фоне нормализованного уровня пролактина; содержания тропных гормонов гипофиза.

Эти данные полностью соответствуют заключению российских экспертов по лечению пролактином [24, 25].

вызванной микроаденомой (2; очень низкий уровень доказательности).

Микроаденомы редко растут, безопасность динамического наблюдения за пациентками с микроаденомами гипофиза и умеренным повышением уровня пролактина подтверждена в ряде исследований, в том числе и российских [26, 27, 28].

По мнению авторов Рекомендаций, женщины с микропролактиномами и гипогонадизмом, не желающие забеременеть, вместо агонистов дофамина могут получать лечение комбинированными оральными контрацептивами (КОК), так как КОК дешевле и имеют меньше побочных эффектов. Поскольку это мнение экспертов, оно имеет низкий уровень доказательности и не является обязательным руководством к действию. Необходимо учесть, что для выполнения этой рекомендации существует ряд ограничений. Во-первых, сравнительных контролируемых исследований по этим методам лечения не проводилось. Во-вторых, у пациенток, получающих КОК, аменорея не может являться клиническим маркером рецидива гиперпролактинемии. Кроме того, эстрогены могут спровоцировать развитие гиперпролактинемии и/или рост пролактиномы, и такие случаи описаны в литературе [29, 30]. И, наконец, противопоказания ко многим комбинированным оральным контрацептивам включают наличие опухоли гипофиза [31]. Есть данные, что у пациенток, не менее двух лет получавших оральные контрацептивы или эстроген-гестагенную заместительную терапию, не было отмечено увеличения размеров опухолей [32, 33]. Однако эти данные малочисленны и обладают очень низким уровнем доказательности. Рекомендации ведущих российских экспертов свидетельствуют о возможности применения эстроген-гестагенной терапии у женщин перименопаузального возраста с синдромом гиперпролактинемии, однако такое лечение назначается при наличии показаний и вместе (а не «вместо»)

Рекомендации ведущих российских экспертов свидетельствуют о возможности применения эстроген-гестагенной терапии у женщин перименопаузального возраста с синдромом гиперпролактинемии, однако такое лечение назначается при наличии показаний и вместе (а не «вместо») с приемом агонистов дофаминовых рецепторов.

дофамина не проводилось. Тем не менее результаты различных исследований свидетельствуют, что у двух третей пациентов размеры опухоли гипофиза уменьшались на фоне приема бромокриптина на 50% и более, в то время как на фоне приема каберголина – на 90% [23].

2. Мы предлагаем не лечить дофаминомиметиками пациентов с бессимптомными микропролактиномами (2; очень низкий уровень доказательности). Мы предлагаем лечить агонистами дофаминовых рецепторов или оральными контрацептивами пациенток с аменореей,

После отмены дофаминомиметиков показано длительное наблюдение, а в случае рецидива заболевания – возобновление лечения.

с приемом агонистов дофаминовых рецепторов [34].

3. Мы считаем, что при тщательном клиническом и биохимическом контроле терапия агонистами дофаминовых рецепторов может быть постепенно сокращена и даже отменена у пациентов, получавших такое лечение на протяжении не менее 2 лет, у которых сохраняется нормальный уровень пролактина, а на МРТ нет видимых остатков опухоли (2; очень низкий уровень доказательности).

Четыре недавних исследования [35, 36, 37, 38] показали, что у определенной части пациентов агонисты дофамина можно безопасно отменить после 2 лет использования, если достигнута стойкая нормопролактинемия и размеры опухоли значительно сократились.

Риск рецидива гиперпролактинемии после отмены дофаминомиметиков варьировал от 26 до 69% [38] и во всех исследованиях зависел от уровня пролактина в момент установления диагноза и от размеров опухоли. Интересно, что в одном исследовании было подсчитано: риск рецидива составлял 18% на каждый миллиметр опухоли [38]. Прямых доказательств связи дальнейшего роста опухоли гипофиза и отмены терапии не установлено, но у 28% больных может вновь развиваться гиперпролактинемический гипогонадизм [38]. Именно поэтому после отмены дофаминомиметиков показано длительное наблюдение, а в случае рецидива заболевания – возобновление лечения.

Для пациентов, у которых после 2 лет терапии достигнут нормальный уровень пролактина и нет видимой на МРТ остаточной ткани опухоли и у которых терапия аго-

нистами дофамина была сокращена или отменена, рекомендуется следующий режим наблюдения: 1) измерение уровня сывороточного пролактина каждые 3 месяца в первый год, затем ежегодно; 2) МРТ при повышении уровня пролактина выше нормы [36, 39].

У женщин с микропролактиномами возможно отменить дофаминергическую терапию при наступлении менопаузы. Периодически следует следить за размером опухоли гипофиза.

4. Мы рекомендуем прекращать терапию агонистами дофаминовых рецепторов у женщин с пролактиномами после подтверждения наступления беременности (1; низкий уровень доказательности).

Учитывая, что бромокриптин и каберголин проникают через плаценту, на момент установления

опыт применения накоплен также и для каберголина (оригинальный препарат Достинекс). На настоящее время описано более 600 беременностей, наступивших на фоне терапии каберголином. В одном из последних проспективных исследований с участием 85 женщин с пролактиномами, 80 из которых получали каберголин, препарат отменяли на 5-й неделе гестации [42]. По данным результатов исследования, все дети родились здоровыми, и ни у одной матери не отмечалось роста опухоли [42].

Заключение

Современные клинические рекомендации по диагностике и лечению гиперпролактинемии являются документом, суммирующим многолетний международный опыт ведущих специалистов в этой области эндокринологии. Целью создания любых практических

Накоплен достаточно большой опыт применения каберголина (оригинальный препарат Достинекс) для использования при планировании беременности.

беременности препарат оказывает воздействие на плод, как правило, в течение первых 4 недель после зачатия, то есть в критический период раннего органогенеза.

Накоплен значительный международный опыт наблюдения за женщинами, у которых беременность наступала на фоне приема бромокриптина и в дальнейшем препарат был отменен, а также за женщинами, которые во время беременности в течение длительного времени принимали данный препарат. На настоящее время известно более чем о 6000 случаев беременностей, наступивших на фоне терапии бромокриптином, при этом повышения частоты врожденных аномалий развития или абортот отмечено не было [40, 41]. Несмотря на то что бромокриптин имеет наибольшую доказательную базу по безопасности для использования при планировании беременности, достаточно большой

рекомендаций является помощь практическим врачам в выборе методов диагностики и лечения. Авторы настоящих клинических практических рекомендаций по диагностике и лечению гиперпролактинемии убеждены, что эффективность медицинской помощи, оказанной в соответствии с «настоятельными» рекомендациями, будет в среднем выше, чем без соблюдения этих рекомендаций. Однако нельзя сказать, что получены ответы на все возможные вопросы. Ситуации, по поводу которых даны «условные» рекомендации (предложения, советы), требуют более тщательной оценки индивидуальных особенностей пациента и результатов обследования для выработки оптимальной тактики ведения больного. Это значит, что научно-исследовательская работа, касающаяся вопросов диагностики и лечения гиперпролактинемии, продолжается. ☺