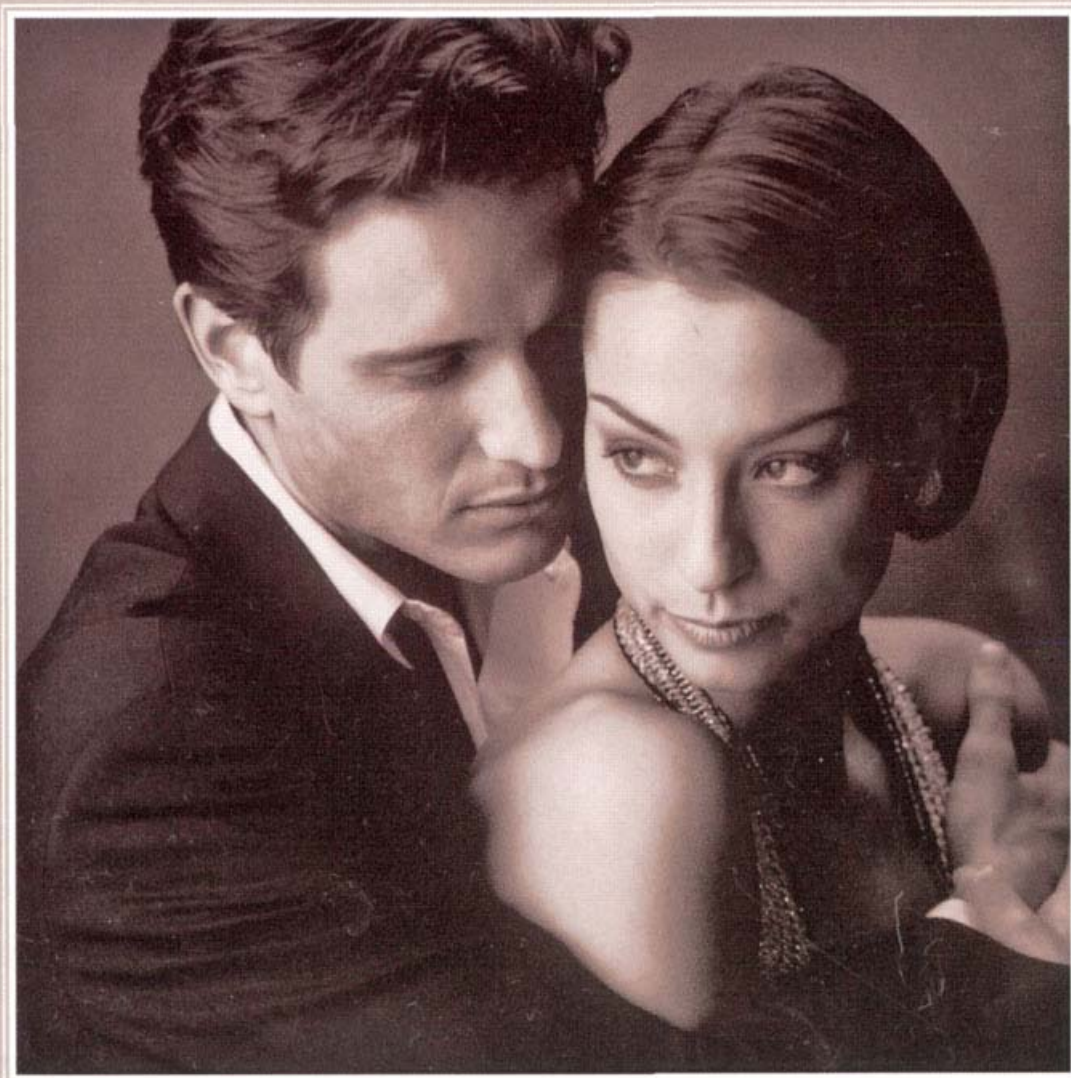


**Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО,
Е.И. МАРОВА, Л.К. ДЗЕРАНОВА, В.В. ВАКС**

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН



**Москва
2007**

**ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН»
Институт клинической эндокринологии**

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН
Пособие для врачей

**Под редакцией директора Института клинической эндокринологии
члена-корреспондента РАМН, доктора медицинских наук,
профессора Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО**

СОСТАВИТЕЛИ:

**доктор медицинских наук Е.И. МАРОВА
кандидат медицинских наук Л.К. ДЗЕРАНОВА
доктор медицинских наук В.В. ВАКС**

Москва, 2007

Понятие гиперпролактинемии и синдрома гиперпролактинемии

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ - это повышение уровня пролактина (ПРЛ) сыворотки крови. Она является наиболее частым биохимическим маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции, с которой сталкиваются в клинической практике эндокринологи. Хотя пролактиномы представляют около 40% всех новообразований гипофиза, не только они являются причиной гиперпролактинемии. Повышенная секреция ПРЛ может наблюдаться при различных клинических и физиологических состояниях, во время приема некоторых лекарственных препаратов.

Базальные уровни ПРЛ в сыворотке крови у взрослых составляют в среднем 12 нг/мл (240 мЕд/л) у женщин и 7 нг/мл (140 мЕд/л) у мужчин. В большинстве лабораторий верхний уровень в норме находится в пределах 20-27 нг/мл (400-540 мЕд/л). Для того чтобы правильно установить наличие гиперпролактинемии, должно быть проведено несколько определений ПРЛ в сыворотке крови, особенно при наличии незначительной гиперпролактинемии, поскольку ПРЛ имеет пульсирующий характер секреции и чувствителен к различным стрессорным ситуациям, в том числе и к венепункции. Проводится трехкратный забор крови утром в различные дни или три образца могут быть получены через постоянный катетер с 20-минутными интервалами.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ устанавливается при наличии увеличенных концентраций ПРЛ в сыворотке крови в нескольких образцах (>20 нг/мл; 400 мЕд/л у мужчин и > 27 нг/мл; 550 мЕд/л у женщин).

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ - это сочетание гиперпролактинемии и нарушений менструального цикла, бесплодия, галактореи у женщин, снижения либидо и потенции у мужчин. Данный синдром у женщин и мужчин также носит название **ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА** и у женщин - **СИНДРОМА ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГАЛАКТОРЕИ-АМЕНОРЕИ**.

В литературе описаны три синдрома, для которых общими признаками являются галакторея и аменорея: синдром Чиари—Фроммеля, Аргонза—дель Кастильо и Форбса-Олбрайта.

В 1885 г. **Чиари**, а через несколько лет **Фроммель** описали синдром галактореи и аменореи, который развился в послеродовом периоде. Наряду с этими признаками у больных выявлялась гипосекреция гонадотропинов и эстрогенов.

Аргонз и **дель Кастильо** в 1953 г. описали аналогичный случай, развитие которого не было связано с родами.

Год спустя **Форбс** и **Олбрайт** сообщили о больных, страдающих спонтанной лактацией и аменореей, у которых при обследовании было выявлено снижение экскреции гонадотропинов и у половины женщин обнаружена опухоль гипофиза.

После разработки радиоиммунологического метода определения ГТРЛ в сыворотке крови было установлено, что причиной заболевания во всех случаях является повышенная секреция ПРЛ независимо от его происхождения.

Пролактин: особенности секреции и регуляции

ПРОЛАКТИН (ПРЛ):

- был впервые открыт в 1928 г. как лактогенная субстанция, присутствующая в экстрактах гипофизов коров;
 - является полипептидным гормоном, содержащим 198 аминокислотных остатков, с молекулярной массой (ММ) 23 кДа;
 - секретируется в пролактоцитах передней доли гипофиза, концентрирующихся главным образом в его заднелатеральной области и составляющих от 11 до 29% от всего клеточного состава аденогипофиза;
 - имеет высокую гомологичность в последовательности аминокислот с молекулами гормона роста и плацентарным лактогеном человека, что значительно затруднило и задержало до 1979 г. его выделение и идентификацию.
- Замечено, что уровни ПРЛ в сыворотке, определяемые радиоиммунологическими методами, не всегда коррелируют с клиническими проявлениями. К примеру, некоторые женщины с очень высоким уровнем ПРЛ в сыворотке, определенным радиоиммунологическими методами, имеют нормальный менструальный цикл и не имеют галактореи и наоборот. Это несоответствие в настоящее время объясняется гетерогенностью циркулирующего в крови ПРЛ. При различных физиологических и патологических состояниях соотношение биологически активного и иммуно-реактивного ПРЛ может значительно колебаться.

- Выявлены следующие основные **изоформы циркулирующего ПРЛ**:
 1. «**малый**» ПРЛ (ММ около 23 кДа), соответствующий мономерной форме гормона с высокой рецепторной связывающей и биологической активностью;
 2. «**большой**» ПРЛ (ММ около 50 кДа), возможно, состоящий из димерной и тримерной форм;
 3. «**большой-большой**» ПРЛ (макроПРЛ) (ММ около 100 кДа);
 4. **гликозилированная форма ПРЛ** с ММ 25 кДа.
- Гетерогенные формы ПРЛ обнаружены как в норме, так и при гиперпролактинемических состояниях. Формы «большой» и «большой-большой ПРЛ», видимо, имеют более низкое сродство к рецепторам и, следовательно, обладают небольшой биологической активностью, что объясняет отсутствие клинических признаков гиперпролактинемии в случаях наличия в сыворотке таких изоформ ПРЛ.
- **Причины молекулярной гетерогенности** ПРЛ могут быть различными: посттрансляционные модификации его молекулы (например, расщепление полипептидной цепи специфическими протеазами); образование ковалентных и нековалентных димерных и полимерных форм; дезаминирование, гликозилирование, фосфорилирование полипептидной цепи.
- Получены данные о функциональной гетерогенности популяции лактотрофов и структурных различиях рецепторов к ПРЛ в тканях-мишенях, что может модулировать периферическое действие ПРЛ.
- Наряду с клетками гипофиза **способностью вырабатывать ПРЛ обладают клетки децидуальной ткани, иммунной системы и некоторых других органов и систем.**
- У млекопитающих **рецепторы к ПРЛ выявлены в следующих органах и тканях:** молочной железе (в нормальной, опухолевой ткани), яичниках (клетки гранулезы, желтое тело), матке, плаценте, яичках (клетки Лейдига, сперматиды), придатках яичка, семенных пузырьках, предстательной железе (нормальная и опухолевая ткань), печени, глазах (фоторецепторы сетчатки, хороидная оболочка), лимфатических и иммунных клетках (тимус, тимоциты, лимфоциты, эритроциты, нейтрофилы), ЦНС (гипоталамус, черная субстанция, хороидное сплетение), надпочечниках, почках, кишечнике, островках поджелудочной железы.
- В связи с тем что клетки иммунной системы не только продуцируют ПРЛ, но и обладают его рецепторами, **предполагается, что ПРЛ может выполнять функции иммуномодулятора.**
- Известно, что **гены, ответственные за синтез рецепторов к ПРЛ и СТГ**, локализуются на 5-й хромосоме (5p13-14). Имеются две подгруппы рецепторов к ПРЛ — короткая и длинная форма (транскрипты 2.5-3 kb и 7.3 kb). Рецепторы к ПРЛ и СТГ, как и их мРНК, подвержены регуляции через концентрацию соответствующих гормонов. Если СТГ вызывает повышение количества («up-regulation») рецепторов как к СТГ, так и к ПРЛ, то ПРЛ стимулирует увеличение только своих собственных рецепторов. И наоборот, высокие концентрации этих гормонов вызывают снижение («down-regulation») количества рецепторов через уменьшение экспрессии соответствующего гена.
- Обнаружено, что **механизмы контроля транскрипции гена ПРЛ вне гипофиза и в гипофизе могут различаться.** В лимфоидных и децидуальных клетках эндометрия человека экспрессируется мРНК ПРЛ, которая на приблизительно 150 нуклеотидных остатков длиннее мРНК гипофизарного ПРЛ. Однако предшественник ПРЛ и зрелый ПРЛ в этих клетках и в клетках гипофиза идентичны.
- Как и соматотропин, пролактин связывается со своими мембранными рецепторами, ассоциированными с молекулами тирозинкиназы (JAK) Связывание гормона с рецептором приводит к активации тирозинкиназы и последующему фосфорилированию внутриклеточных белков, что и обуславливает внутриклеточные эффекты гормона.

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

Установлено, что:

- секреция ПРЛ в гипофизе выявляется на 5-7-й неделе эмбрионального развития;
- с 20-й недели беременности содержание ПРЛ прогрессивно увеличивается;
- после родов концентрация ПРЛ в сыворотке крови снижается и к 4-6-й неделе после родов достигает нормальных значений;
- в период беременности и у кормящей матери отмечается значительное повышение концентрации ПРЛ в крови до 200-320 нг/мл;

- ПРЛ во время беременности секретруется также децидуальной тканью плаценты, и его содержание в амниотической жидкости достигает высоких цифр;
- у человека секреция ПРЛ имеет пульсирующий характер — выявлены отчетливые изменения секреции ПРЛ в течение дня, которые не контролируются циркадным ритмом: постоянное повышение ПРЛ отмечается во время сна, независимо от того, когда это происходит — днем или ночью. Увеличение ПРЛ отмечается через 60-90 минут после засыпания и не связано с определенной стадией сна. После пробуждения концентрации ПРЛ в плазме резко уменьшаются, достигают наименьших значений в поздние утренние часы и имеют тенденцию увеличиваться после полудня. Однако эти колебания ПРЛ в течение дня в нестрессовых состояниях всегда находятся в пределах нормального диапазона;
- период полураспада ПРЛ в крови составляет 20-30 мин.

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют центральная и периферическая нервная системы посредством различных по своей природе агентов: нейромедиаторов, биологически активных нейропептидов, гормонов периферических эндокринных желез (рис.1).



Рис. 1. Регуляция секреции пролактина

Факторы, участвующие в регуляции секреции ПРЛ, можно условно разделить на две группы:

1. **ПРЛ-ингибирующие (ПИФ)** - дофамин (ДА), соматостатин (ССТ), гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гастрин, гастрин-релизинг-пептид, гистидил-пролин-дикетопиперазин, гонадотропин-связывающий белок (ГСБ);
 2. **ПРЛ-стимулирующие (ПСФ)** — тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ), нейротензин (НТ), меланоцитостимулирующий гормон (МСГ), окситоцин (ОТ), серотонин, гонадотропин-релизинг-гормон (ГнРГ), вазоинтестинальный пептид (ВИП), опиаты (энкефалин, β-эндорфин, метэнкефалин), ацетилхолин, бомбезин, 27-аминокислотный пептид-гистидин-изолейцин (ПГИ-27) и субстанция P, ангиотензин II.
- ПРЛ является единственным из гормонов передней доли гипофиза, который находится под тоническим ингибирующим влиянием гипоталамуса. Это ингибирующее действие обусловлено дофамином (ДА), который синтезируется в гипоталамическом тубероинфундибулярном дофаминергическом тракте, нейроны которого расположены в области дугообразного и перивентрикулярного ядер медиобазальной области гипоталамуса. Аксоны этих нейронов

заканчиваются на сосудах портальной системы в наружном слое срединного возвышения. Идентифицировано несколько типов дофаминовых рецепторов, основными из которых являются D1 и D2. Рецепторы D1 типа стимулируют аденилатциклазу, а рецепторы D2 типа угнетают ее. ДА и его агонисты стимулируют D2-рецепторы, что приводит к ингибированию аденилатциклазы, уменьшению внутриклеточного цАМФ с соответствующим снижением высвобождения и секреции ПРЛ. Ингибирование высвобождения ДА антагонистами D2-рецепторов (домперидон, метоклопрамид) приводит к повышению концентрации ПРЛ в крови. ДА угнетает также деление клеток и синтез ДНК, что сопровождается исчезновением секреторных гранул в пролактотрофах и стимулированием процессов кринофагии. Поэтому в лечении гиперпролактинемии часто с успехом используются различные агонисты дофамина.

- В физиологических условиях стимуляция высвобождения ПРЛ наблюдается во время сна, стресса, физической нагрузки, акта сосания, полового акта (у женщин), во второй фазе менструального цикла, во время беременности, у новорожденных в течение первой недели жизни, после приема белковой пищи и является, скорее всего, результатом стимуляции ПРЛ-рилизинг-факторов, чем отсутствием подавления дофамина. Было показано, что большинство перечисленных ПРЛ-стимулирующих субстанций могут быть стимуляторами секреции ПРЛ у человека, но их роль как физиологических ПРЛ-стимулирующих факторов все еще до конца не определена.
- Стимуляция высвобождения ПРЛ контролируется вазоактивным интестинальным пептидом (ВИП), а также пептидом ПГИ-27, который имеет близкую к ВИП структуру. ВИП присутствует в аденогипофизе и гипоталамусе и может оказывать паракринное и аутокринное действие.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ТОРМОЖЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА ТРЕБУЕТ:

1. Нормальной гипоталамической секреции дофамина;
2. Транспорта дофамина в гипофиз по гипоталамо-гипофизарной портальной системе;
3. Присутствия дофаминовых рецепторов на лактотрофах гипофиза.

Гиперпролактинемия у мужчин и небеременных эутиреоидных женщин при наличии в крови биологически активного ПРЛ отражает нарушение нормального механизма физиологического торможения секреции ПРЛ.

- Стимулируют секрецию ПРЛ пероральные контрацептивы, гипогликемия, опиаты, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, гистамин, серотонин и окситоцин. Влияние тироксина и эстрогенов косвенное: они изменяют число рецепторов ТРГ на лактотрофах. Тироксин по механизму отрицательной обратной связи снижает, а эстрогены увеличивают их число. Эстрогены также стимулируют экспрессию гена ПРЛ, поэтому у женщин до менопаузы концентрация ПРЛ в сыворотке выше, чем у мужчин или у женщин после менопаузы.
- Секреция ПРЛ угнетается дофаминергическими агонистами, серотониновыми антагонистами; водная нагрузка снижает уровень ПРЛ в крови на 50% и более.
- ПРЛ контролирует свою собственную скорость секреции посредством регуляции уровня ДА в гипоталамусе (короткая петля механизма обратной связи). Контроль осуществляется через активацию дофаминергических нервных окончаний срединного возвышения, повышение концентрации ДА.
- Регуляция секреции ПРЛ по принципу «длинной» цепи обратной связи не доказана.
- Нарушение регуляции лактотрофной функции гипофиза чаще всего проявляется неконтролируемым повышением образования ПРЛ, которое приводит к развитию синдрома гиперпролактинемии.

Роль пролактина в норме и патологии

ПРЛ обладает широким спектром биологического действия в организме как у женщин, так и у мужчин. ПРЛ стимулирует анаболические процессы в организме, а у низших животных участвует в процессах роста и метаморфоза.

В физиологических условиях У ЖЕНЩИН ПРОЛАКТИН:

- В период беременности подготавливает молочные железы к лактации (совместно с кортизолом, плацентарным лактогеном, эстрогенами и прогестероном стимулирует развитие секреторного аппарата молочной железы). Поскольку в это время высокие уровни эстрогенов и прогестерона блокируют действие ПРЛ на клетки-мишени молочных желез, то лактация отсутствует, а лактогенез минимален. После родов уровни эстрогенов и прогестерона резко снижаются и снимается их тормозящее действие на периферические влияния ПРЛ, количество ПРЛ-рецепторов увеличивается и в железистой ткани молочной железы начинается лактогенез и лактация.
- В послеродовом периоде стимулирует образование молока в молочных железах, усиливая главным образом синтез белков молока (казеина, α -лактальбумина) и жира при содействии плацентарного лактогена, инсулина и кортизола.
- Поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона, скорее всего, за счет обеспечения достаточного уровня пула эфиров холестерина и предупреждения индукции ферментов, принимающих участие в катаболизме холестерина.
- Наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию (обнаружены наличие статистически достоверного пика ПРЛ в середине цикла и тенденция к увеличению содержания ПРЛ в раннюю фолликулярную фазу, повышение уровня ПРЛ в лютеиновую фазу с более высоким уровнем прогестерона в крови. В клетках гранулы и гомогенатах фолликулов яичников имеется одинаковый тип рецепторов ПРЛ с высокой афинностью, причем сродство их к ПРЛ такое же, как в других органах-мишенях этого гормона);
- В амниотической жидкости контролирует транспорт воды и ионов через амнион и таким образом регулирует объем и состав амниотической жидкости. Плацентарное происхождение ПРЛ в амниотической жидкости подтверждает независимая от гипофиза регуляция продукции ПРЛ фетоплацентарным комплексом.

Роль ПРЛ в мужском организме долгое время оставалась неизвестной. Исследования последних лет показали, что ПРЛ является регулятором половой функции у мужчин и определенные уровни ПРЛ требуются для нормальной функции яичек и развития добавочных половых желез, поскольку ПРЛ действует синергически с тестостероном и ЛГ.

В физиологических условиях У МУЖЧИН ПРОЛАКТИН:

- потенцирует действие ЛГ и ФСГ, направленное на восстановление и поддержание сперматогенеза. В норме в яичках ПРЛ связывается со специфическими рецепторами в клетках Лейдига и оказывает прямое стимулирующее действие на количество рецепторов ЛГ в них, модулируя тем самым стероидогенез и опосредованно влияя на гормональную регуляцию сперматогенеза. Совместное назначение ЛГ и ПРЛ в эксперименте повышает содержание тестостерона в плазме крови значительно больше, чем при назначении только ЛГ;
- увеличивает массу яичек и семенных канальцев;
- усиливает обменные процессы в яичке;
- ПРЛ тормозит образование дигидротестостерона из тестостерона в предстательной железе за счет торможения активности 5α -редуктазы, в результате чего изменяется обмен андрогенов, что приводит к стимуляции секреции предстательной железы по сравнению с ее ростом;
- связывается на клеточных мембранах сперматозоидов, тем самым регулирует физиологические процессы и в первую очередь - подвижность сперматозоидов (регуляция энергетического метаболизма в сперматозоидах);
- влияет на углеводный обмен в сперматозоидах, способствует образованию цАМФ, окислению глюкозы и повышению активности мальтазы;
- потенцирует действие тестостерона на предстательную железу и семенные пузырьки;
- в семенных пузырьках выполняет роль ионофора кальция, который запускает метаболические процессы и увеличивает подвижность сперматозоидов после эякуляции;
- усиливает подвижность сперматозоидов и их таксис к яйцеклеткам.

ПРОЛАКТИН В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

- Роль ПРЛ в пубертатном периоде у *девочек* не установлена, хотя отмечено значительное увеличение его секреции, достигающее значений, характерных для взрослых.
 - В ранних исследованиях на основе показателей исходного уровня ПРЛ в крови сложилось представление об относительно стабильной секреции его в периоде полового созревания у *мальчиков*. На начальных стадиях полового созревания было выявлено усиление связанного со сном повышения секреции ПРЛ. Показано, что в ответ на введение метоклопрамида секреция ПРЛ у мальчиков была почти вдвое выше, чем у взрослых мужчин.
- Увеличенная способность гипофиза к секреции ПРЛ в пубертатном периоде согласуется с экспериментальными данными, указывающими на способность ПРЛ существенно повышать количество рецепторов ЛГ в гландулоцитах (клетках Лейдига) неполовозрелых семенников крыс.

ПРЛ И ИММУННАЯ СИСТЕМА

- ПРЛ в физиологических концентрациях является трофогеном для Т- и В-лимфоцитов. Однако как снижение, так и повышение концентрации ПРЛ приводит к снижению иммунного ответа.
- ПРЛ значительно усиливает экспрессию рецепторов к интерлейкину-2, а также увеличивает продукцию иммуноглобулинов М и G.
- В эксперименте доказано влияние ПРЛ на увеличение продукции гамма-интерферона.
- Повышение концентрации ПРЛ в сыворотке крови является ранним маркером отторжения трансплантата при пересадке органов. Дофаминомиметики, ингибирующие продукцию ПРЛ, могут использоваться в медицине для предотвращения отторжения трансплантатов.

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН

Одним из наименее изученных эффектов ПРЛ является его влияние на осморегуляцию. Известно, что ПРЛ подавляет транспорт натрия и увеличивает транспорт калия в эпителии молочных желез, обеспечивает переход жидкости, натрия, хлоридов и кальция через мембрану эпителия кишечника, усиливает транспорт воды в амнионе у млекопитающих, но подавляет его у человека.

УГЛЕВОДНЫЙ И ЖИРОВОЙ ОБМЕН

- При увеличении концентрации ПРЛ возрастает содержание глюкозы и суммарной суточной секреции инсулина опосредованно через лептин.
- Изменение концентрации ПРЛ влияет на пищевое поведение, характеризующееся увеличением потребления пищи и соответственно прибавкой веса.
- У плода ПРЛ активизирует синтез фосфолипидов в легких и липопротеиновую липазу в печени.
- ПРЛ стимулирует процессы дифференцировки преадипоцитов.

НАРУШЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Поскольку и у женщин, и у мужчин, ПРЛ играет основную роль в регуляции репродуктивной функции, то гиперпролактинемия, как правило и в первую очередь, приводит к нарушениям этой системы — формированию синдрома гипогонадизма.

Возможными механизмами репродуктивной дисфункции у женщин при гиперпролактинемии являются:

- ингибирование пульсирующей секреции ГнРГ, что приводит к снижению частоты импульсов ЛГ;
- блокада рецепторов ЛГ в яичниках;
- вмешательство в позитивную обратную связь эстрогенов (гиперпролактинемия угнетает стимулирующее влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов);
- ингибирование ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, что приводит к снижению продукции эстрогенов;
- ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы.

Кроме этого, ПРЛ может быть дополнительным фактором, регулирующим секрецию надпочечниковых андрогенов, поскольку у 40% больных с гиперпролактинемией имеется нарушение

секреции и метаболизма андрогенов — повышение уровней дегидроэпиандростерона сульфата и дегидроэпиандростерона, что приводит к клинике гиперандрогении (гирсутизму и акне).

У мужчин некоторые аспекты патогенеза тех или иных симптомов при гиперпролактинемии остаются неясными. В физиологических условиях при резком повышении концентрации ПРЛ в крови у мужчин может усиливаться секреция тестостерона. Полагают, что связанный со сном пик секреции тестостерона у мужчин частично обусловлен увеличением содержания ПРЛ в плазме крови. Кратковременная стимуляция секреции ПРЛ сульпиридом, метоклопрамидом и ТРГ повышает концентрацию тестостерона и 17-оксипрогестерона в крови и усиливает продукцию тестостерона в ответ на стимуляцию хорионическим гонадотропином (ХГ).

При хронической гиперпролактинемии у мужчин:

- снижаются уровни тестостерона в результате ингибирования пульсаторного выделения ГнРГ и, следовательно, гонадотропной секреции (имеются предположения и о снижении секреции ЛГ при хронической гиперпролактинемии прежде всего через уменьшение количества в гипофизе ГнРГ-рецепторов и уменьшение частоты и амплитуды пульсации ЛГ);
- в результате блокады 5 α -редуктазы увеличенными уровнями ПРЛ происходит редукция конверсии тестостерона в дигидротестостерон, что в некоторых случаях объясняет наличие клинических признаков гипогонадизма, несмотря на нормальные уровни гонадотропинов и тестостерона (установлено отсутствие увеличения дигидротестостерона после назначения ХГ у мужчин, находящихся на лечении сульпиридом, несмотря на значительное увеличение уровней тестостерона);
- предполагается, что непосредственно истощение ДА в дофаминергических нейронах может играть главную роль в мужском копулятивном поведении, особенно в ослаблении либидо, сопутствующем гиперпролактинемии;
- спорным остается вопрос и о значении ПРЛ в регуляции сперматогенной функции яичек. Выше упоминалось, что в яичках ПРЛ связывается со специфическими рецепторами только в клетках Лейдига. Моделируя стероидогенез в этих клетках, ПРЛ, очевидно, способен опосредованно влиять на гормональную регуляцию сперматогенеза. ПРЛ присутствует в эякуляте у мужчин, причем уровень его в сперме выше, чем в крови. По всей видимости, большая часть гормона выделяется предстательной железой и семенными пузырьками;
- рассматривается несколько механизмов ***влияния гиперпролактинемии на сперматогенез***: а) сперматогенный арест, в результате чего выявляется олигозооспермия; б) нарушение подвижности (астенозооспермия) и качества сперматозоидов - некрозооспермия (наличие большого процента мертвых сперматозоидов), тератозооспермия (повышение количества патологических форм сперматозоидов);
- по данным тестикулярной биопсии у мужчин с гиперпролактинемией цитология часто сходна с периодом пубертата;
- так как ПРЛ оказывает стимулирующее и тормозящее влияние на репродуктивные функции у мужчин, а также учитывая гетерогенность циркулирующего в крови ПРЛ, не стоит удивляться тому, что по данным многих исследователей отсутствует корреляция между качественными и количественными показателями спермы и концентрацией ПРЛ в сыворотке крови.

Причины гиперпролактинемии

Распространенность патологической гиперпролактинемии составляет около 17 человек на 1000 населения.

Синдром гиперпролактинемии — проявление как самостоятельного гипоталамо-гипофизарного заболевания, так и один из самых распространенных синдромов при различных эндокринопатиях, соматогенных и нервно-рефлекторных воздействиях.

Причины, приводящие к гиперсекреции ПРЛ, подразделяются на физиологические, патологические ([см. табл. 1](#)) и фармакологические ([см. табл. 2](#)).

ТАБЛИЦА 1. Причины гиперпролактинемии

Физиологические	Патологические
<ul style="list-style-type: none"> • Медицинские манипуляции • Физические упражнения • Сон • Гипогликемия • Психологический стресс • Период беременности • Кормление грудью (акт сосания) • Раздражение соска молочной железы • Половой акт (у женщин) • Прием белковой пищи 	<p>Заболевания гипоталамуса</p> <ul style="list-style-type: none"> • Опухоли (краниофарингиома, герминома, гамартома, глиома, опухоль III желудочка мозга, метастазы) • Инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулез) • Псевдоопухоль мозга • Артериовенозные пороки • Облучение гипоталамической области • Повреждение ножки гипофиза (синдром перерезки ножки гипофиза) <p>Заболевания гипофиза</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пролактинома • Смешанная аденома (СТГ-, ПРЛ-секретирующая) • Аденомы гипофиза (СТГ- или АКТГ-или ТТГ- или гонадотропин-секретирующая, клинически гормонально-неактивная аденома) • Синдром «пустого» турецкого седла • Краниофарингиома • Интраселлярная киста • Киста кармана Ратке • Интраселлярная герминома • Интраселлярная менингиома <p>Другие заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичный гипотиреоз • Синдром поликистозных яичников • Хронический простатит • Хроническая почечная недостаточность • Цирроз печени • Недостаточность коры надпочечников • Врожденная дисфункция коры надпочечников • Опухоли, продуцирующие эстрогены • Повреждения грудной клетки: herpes zoster и пр. • Эктопированная секреция гормонов (апудомами, лимфоцитами, эндометрием) • Идиопатическая гиперпролактинемия

ТАБЛИЦА 2. Фармакологические средства, приводящие к гиперпролактинемии

Фармакологическая группа	Препараты
Ингибиторы рецепторов ДА	<p>Нейролептики из групп фенотиазида (терален, тизерин, неулептил, мажептил, меллерил, сонапакс, аминазин, трифтазин), бутирофенона (бенперидол, дроперидол, галоперидол, галопер, сенорм), тиоксантена (хлорпротиксен, флюанксол, клопиксол), бензамидов (сульпирид, эглонил), дифенил-бутилпиперидина (пимозид).</p> <p>Противорвотные средства (домперидон, домперон, мотилиум, метоклопрамид, реглан, церукал).</p>
Исчерпывающие запасы ДА	Резерпин
Ингибиторы синтеза ДА	Метилдопа, карбидопа, леводопа, бенсеразид (мадопар)

Тормозящие метаболизм ДА и его секрецию в срединном возвышении	Опиаты, морфин, героин, кокаин
Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов	Циметидин (гистодил, тагамет, симесан), ранитидин (гистак, зантак, раниберл, ранитидин), фамотидин (гастросидил, квамател, ульфамид)
Трициклические антидепрессанты, ингибиторы захвата моноаминоксидазы	Амитриптилин, анафранил, оксепин, мелипрамин (имапрамин), аурорикс
Эстрогены	Гормональные контрацептивы
Стимуляторы серотонинергической системы	Амфетамины, галлюциногены
Антагонисты кальция	Верапамил

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

- Кроме упомянутых периода беременности, кормления грудью и сна к физиологическим стимулам, приводящим к существенному повышению уровней ПРЛ в крови, относятся *различные стрессы* (медицинские манипуляции, гипогликемия, острый инфаркт миокарда, половой акт и хирургические вмешательства).
- Повышение ПРЛ, которое происходит во время *хирургических вмешательств*, вероятно, связано со стимулами из сокращающихся тканей при манипуляциях и зависит от типа хирургической операции. Уровни ПРЛ обычно возвращаются к нормальным колебаниям через 24 часа после абдоминальной операции, тогда как у части пациентов могут оставаться увеличенными в течение нескольких месяцев после торакотомии или мастэктомии. Эта различная реакция ПРЛ, вероятно, связана с невральная стимуляцией, особенно когда ткани начинают заживать. Повышенные уровни ПРЛ, связанные с повреждением грудной клетки или возбуждением соска грудной железы, могут быть нормализованы блокадой межреберного нерва.
- Секреция ПРЛ стимулируется *физическими нагрузками* (такими, как бег или езда на велосипеде), но только тогда, когда достигается анаэробный порог. Имеется также эффект выработки условного рефлекса, который приводит к увеличению ПРЛ в ответ на максимальную физическую нагрузку. В этот механизм, вероятно, вовлечены эндогенные опиоидные пептиды.
- Хотя ПРЛ часто называют стрессовым гормоном, *эффект умственного и психологического стресса* на выделение этого гормона четко не продемонстрирован. Кажется, что психологический и нервно-психический стресс не действует per se как простой стимулятор секреции ПРЛ. Концентрация ПРЛ повышается, когда эти стрессогенные факторы сопровождаются системными признаками, такими, как гипотония или обморок. Последние реакции, вероятно, ответственны за повышение ПРЛ, наблюдаемое в течение венопункции.
- *Гипогликемия* является мощным стимулом секреции ПРЛ как у женщин, так и у мужчин. Внутриклеточная гипогликемия per se непосредственно вызывает увеличение ПРЛ, поскольку 2-деокси-глюкоза стимулирует выделение ПРЛ, несмотря на периферическую гипергликемию. ПРЛ не играет какой-либо роли в гомеостазе глюкозы, а его повышение, вызванное гипогликемией, вероятнее всего, происходит в результате расстройной функции центральной нервной системы в течение острой нейрогликопении, хотя отмечено, что ПРЛ является умеренно диабетогенным.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

- Разнообразные фармакологические факторы могут влиять на секрецию ПРЛ. Препараты, нарушающие синтез, метаболизм, поглощение или связывание ДА рецепторами, приводят к снижению эффективности ДА и за счет этого к гиперсекреции ПРЛ. Среди них наиболее обычные патологические причины гиперпролактинемии — это назначение блокаторов дофаминовых рецепторов и средств, истощающих запасы ДА.
- Поскольку ДА является физиологическим ПРЛ-ингибирующим фактором, все лекарственные препараты, которые уменьшают центральную дофаминовую нейротрансмиссию, *блокируя дофаминовые рецепторы* (например, фенотиазины, бутирофеноны, пимозид, домперидон) или *исчерпывая центральные катехоламиновые запасы* (например, резерпин) или влияя на остановку синтеза ДА (например, метилдопа, ингибиторы декарбоксилазы), вызывают гиперпролактинемия.
- В то время как действие антагонистов ДА на секрецию ПРЛ происходит, вероятно, в гипофизе через дофаминовые рецепторы лактотрофов человека, средства, истощающие запасы ДА и ингибиторы

синтеза ДА, вероятно, уменьшают выделение ДА из срединного возвышения в портальную систему, таким образом, способствуя повышению ПРЛ.

- **Опиатные алкалоиды** (и эндогенные опиоиды) — мощные стимуляторы секреции ПРЛ у человека. Гиперпролактинемический эффект опиатов, вероятно, вызван *уменьшением метаболизма ДА и его уменьшенной секрецией в срединном возвышении*, приводя, таким образом, к снижению уровней ДА в гипофизарной ножке. Возможно, что гиперпролактинемия вместе с уменьшенными уровнями ЛГ являются патогенетическими причинами гипогонадотропного гипогонадизма, часто сочетающегося с хроническим опиатным злоупотреблением.
- **H2-антагонисты** типа циметидина стимулируют секрецию ПРЛ только тогда, когда назначаются в больших парентеральных дозировках, что, возможно, отражает недостаточную способность этих средств проникать через гематоэнцефалический барьер. Механизмы, вовлеченные в пролактин-рилизинговую активность этих препаратов, могут быть опосредованы редукцией дофаминергического тонуса в гипоталамусе.
- **Эстрогены** усиливают как синтез, так и секрецию ПРЛ, причем в зависимости от дозы. Введение эстрогенов в фармакологических дозах вызывает повышение ПРЛ как у женщин, так и у мужчин с соответствующим подавлением уровней ЛГ и ФСГ в сыворотке. Повышенные уровни ПРЛ на фоне введения эстрогенов, вероятно, обусловлены увеличенной амплитудой импульсов секреции ПРЛ в течение суток. Это положительное воздействие эстрогенов на характер секреции ПРЛ обусловлено прямым стимулирующим действием на лактотрофы, а именно на синтез ДНК. Эстрогены также обладают антидофаминовым действием и значительно снижают способность ДА тормозить секрецию ПРЛ.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОТАЛАМУСА

Патологические процессы в гипоталамусе и ножке гипофиза могут сопровождаться гиперпролактинемией, которая в данном случае связана с разрушением гипоталамических тубероинфундибулярных дофаминергических нейронов и/или блокадой доставки ДА к портальной системе экспансивной интраселлярной опухолью с компрессией или перерезкой ножки гипофиза. Опухоли гипоталамуса, краниофарингиомы супраселлярной области, герминомы, глиомы, воспалительные процессы (гистиоцитоз, туберкулез и саркоидоз), метастазы, артериовенозные пороки приводят к синдрому перерезки ножки гипофиза, а внешнее облучение может уменьшать синтез и/или выделение дофамина, способствуя повышению ПРЛ.

ПРОЛАКТИНОМЫ

Микропролактиномы (<10 мм в диаметре) и макропролактиномы (>10 мм в диаметре) представляют наиболее встречаемую аденому гипофиза и наиболее частую причину гиперпролактинемии. Они также представляют частые находки при аутопсии у индивидуумов без истории заболеваний гипофиза - у 25% из общей популяции выявляются микроаденомы, которые при проведении иммунологического анализа в половине случаев положительны для ПРЛ.

Обычно уровни ПРЛ при пролактиномах чрезвычайно высоки (>200 нг/мл; 4000 мЕд/л), в среднем в пределах от 40 до 250 нг/мл (800-5000 мЕд/л). Хотя высокая концентрация ПРЛ в плазме может предполагать присутствие аденомы гипофиза (более вероятно указывает на то, что пациент имеет аденому), исключения из этого правила нередки и уровни ПРЛ ниже 100 нг/мл (2000 мЕд/л) могут быть также выявлены у пациентов с опухолями гипофиза, верифицированными после хирургического вмешательства. При сравнении с женщинами, у мужчин пролактиномы диагностируются реже и в более старшем возрасте, отличаются по размеру, опухолевому распространению и секреторной активности.

Средний возраст у мужчин с пролактиномой при первом посещении клиники, как правило, значительно старше - 49 лет (36 лет у женщин). Если пролактиномы у женщин обычно небольших размеров (микроаденомы), то у мужчин чаще выявляются макроаденомы. Это несоответствие связывают с более поздней диагностикой опухоли у мужчин, но есть и другая точка зрения, заключающаяся в том, что больший рост опухоли фундаментально связан с полом.

ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА (ПСЕВДОПРОЛАКТИНОМЫ)

Поскольку гипоталамус оказывает тоническое тормозящее действие на секрецию ПРЛ гипофизом, «перерезка» или повреждение ножки гипофиза какой-либо опухолью, т.е. разрыв связи между гипоталамусом и аденогипофизом, и в результате прекращение поступления ДА в портальную систему,

приводит к повышению высвобождения ПРЛ, чем объясняется умеренная гиперпролактинемия при различных опухолях и образованиях гипофиза, имеющих супраселлярное распространение. Чтобы отделить такие опухоли от пролактином, некоторыми авторами используется несколько неудачный термин - «псевдопролактинома». У 40% пациентов с акромегалией и СТГ-секретирующими опухолями гипофиза, у 25% пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и у 50% больных с синдромом Нельсона имеются увеличенные уровни ПРЛ в крови. Возможным объяснением гиперсекреции ПРЛ может быть наличие смешанной аденомы гипофиза, когда кроме последней имеется гиперсекреция аденокортикотропного гормона (АКТГ) или гормона роста из кортикотропных и соматотропных клеток соответственно и/или при наличии супраселлярного распространения гиперсекреция ПРЛ обусловлена компрессией ножки гипофиза, что препятствует доставке ДА к лактотрофам. Подобные механизмы могут быть предложены для гиперпролактинемии, встречающейся при опухолях гипофиза, секретирующих ТТГ и гонадотропины. Гиперпролактинемия из-за перерезки ножки гипофиза встречается и при других патологических процессах в турецком седле - краниофарингиоме, «пустом» турецком седле, метастазах, интраселлярной кисте, кисте кармана Ратке, интраселлярной менингиоме.

Феномен макропролактинемии

Распространенность феномена макропролактинемии в популяции составляет, по данным различных авторов 0,1-30%. Наиболее часто данный феномен встречается у женщин, реже у мужчин, но описаны также единичные случаи его выявления у детей и подростков.

Причиной развития данного феномена могут быть аутоиммунные нарушения - **синтез антител к ПРЛ и лактотрофам**. Наличие антител к ПРЛ приводит к агрегации низкомолекулярных мономеров ПРЛ с иммуноглобулином G, что приводит к образованию комплексов с молекулярной массой свыше 100 кД - так называемый «макропролактин» — комплекс, образующийся за счет связывания ПРЛ с молекулярной массой 23 кД с иммуноглобулином G. Из-за больших размеров макропролактин имеет ограничения в связывании с рецептором, а также проникновении через капиллярную стенку, чем и объясняется низкая биоактивность и соответственно стертость или отсутствие клинической картины гиперпролактинемии при высоком содержании ПРЛ в крови. Мономерный ПРЛ обладает наибольшей биологической активностью, но иммунореактивность высокомолекулярных комплексов и низкомолекулярного ПРЛ сравнимы между собой. Поэтому в случае преобладания макропролактина над мономерной формой гормона может повышаться содержание общего иммунореактивного ПРЛ в сыворотке крови, что не сопровождается повышением его биологической активности. Считается, что высокомолекулярный ПРЛ (вмПРЛ) не оказывает непосредственного повреждающего действия на функцию репродуктивной системы. До сих пор вопрос о необходимости терапии при феномене макропролактинемии остается дискуссионным. Диагностика макропролактинемии осуществляется благодаря новейшим методам. Большинство лабораторных тест-систем, используемых в клинической практике, способны определять лишь общее количество ПРЛ, не учитывая его изоформ. Наиболее специфичным методом определения различных форм гормона является гель-фильтрационная хроматография, однако этот метод дорогостоящий и длительный, что ограничивает его применение в клинической практике. Более быстрые и дешевые методы - ультрафильтрация, иммуносепарация и полиэтиленгликолевая преципитация (ПЭГ), ПЭГ может широко использоваться в клинической практике. Полиэтиленгликоль — материал, используемый в радиоиммунологических методах, способен преципитировать с комплексом иммуноглобулина G, что позволяет использовать его для определения вмПРЛ. Если в сыворотке присутствует макропролактин, то он преципитирует с 12,5% полиэтиленгликоля и таким образом снижается уровень общего ПРЛ. До и после преципитации обычными методами (например, хемилюминесцентным) определяется уровень общего ПРЛ. Расчеты проводятся следующим образом: уровень общего ПРЛ после ПЭГ в мЕд/л делится на уровень общего ПРЛ в мЕд/л до ПЭГ и умножается на 100%. Если процент извлечения ПРЛ менее 40%, то принято говорить о преобладании вмПРЛ, если более - нмПРЛ.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Повышенные уровни ПРЛ и увеличенные ответы ПРЛ на стимуляцию присутствуют у пациентов с первичным гипотиреозом в 40% случаев. Эти нарушения обычно нормализуются соответствующей заместительной терапией тиреоидными гормонами.

В течение многих лет обсуждаются вопросы патогенеза гиперпролактинемии при гипотиреозе, и большинство исследователей придерживаются мнения, что это является следствием повышения уровня тиролиберина. В результате изучения суточной секреции ПРЛ и ТТГ было установлено, что ритм секреции этих двух гормонов различен и пики повышения их уровня в крови не совпадают, поэтому

предположили, что снижение уровня тиреоидных гормонов в крови приводит к увеличению чувствительности пролактотрофов к тиролиберину и соответственно к гиперпролактинемии. Возможными механизмами гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе являются также снижение высвобождения гипоталамического ДА и снижение чувствительности, а возможно, и количества рецепторов к ДА на лактотрофах.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (СПЯ) И ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Выявление гиперпролактинемии у женщин с симптомами гиперандрогении и нарушением менструальной функции отмечается, по данным ряда авторов, в 30-60% случаев. Нередко умеренная гиперпролактинемия встречается при наружном генитальном эндометриозе, кистах яичников, миомах матки, хроническом сальпингоофорите, спаечном процессе в малом тазу. В настоящее время установление диагноза СПЯ требует исключения гиперпролактинемии (а также других этиологических факторов, таких как неклассическая гиперплазия надпочечников или андроген-продуцирующие опухоли) у женщин с клинической и биохимической гиперандрогенией, нарушениями менструального цикла и поликистозными яичниками, визуализирующимися на УЗИ. Феномен макропролактинемии должен учитываться при диагностическом поиске и определении тактики лечения пациенток с гиперандрогенией. Взаимосвязь гиперандрогении и гиперпролактинемии обнаружена уже давно, однако механизмы, лежащие в основе этого явления, до сих пор не изучены. Среди прочих существует теория о повышенном уровне эстрогена в крови пациенток с гиперандрогенией, который стимулирует секрецию пролактина; также не исключено влияние поломки на уровне опиоидной и дофаминергической регуляции гипоталамуса. В более поздних работах сделано предположение, что гиперандрогения и гиперпролактинемия являются независимыми явлениями и что в ранних исследованиях, вероятно, переоценивались масштабы наличия повышенного уровня пролактина у пациенток с гиперандрогенией.

В настоящее время ведение пациенток с сочетанием этих двух патологий представляет особую трудность, поскольку не существует четких рекомендаций по диагностике и лечению в данных случаях. У многих таких пациенток клиническая картина напоминает таковую при синдроме поликистозных яичников, однако в соответствии с современными критериями, постановка такого диагноза требует исключения гиперпролактинемии. Выявление макропролактинемии у женщин с гиперандрогенией и повышенным уровнем пролактина представляет особую важность, поскольку позволяет избежать ошибки при постановке диагноза и, как следствие, неоправданного использования диагностических процедур и назначения агонистов дофамина.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ

При хроническом простатите больные часто жалуются на снижение половых функций, в том числе и на снижение полового влечения, а при гормональном исследовании в крови определяется повышенный уровень ПРЛ. Генез гиперпролактинемии при хроническом простатите у мужчин остается дискуссионным. Известно, что в результате длительных воспалительных процессов в предстательной железе развивается атрофия железистой паренхимы и миоэпителиальных элементов железы, сопровождающаяся уменьшением в сперматической вене секретируемого тестостерона. Для больных с простатитом характерно также ингибирование превращения тестостерона в дигидротестостерон. Снижение секреции тестостерона и дигидротестостерона приводит к относительному увеличению концентрации эстрадиола. Сенсбилизация гипофиза эстрогенами в свою очередь приводит к гиперпролактинемии. Относительная гиперэстрогения отрицательно действует на сперматогенез, а гиперэстрогения и гиперпролактинемия приводят к нарушению всех составляющих копулятивного цикла больного. Снижение секреции ПРЛ при лечении агонистами ДА у данной группы больных не оказывает существенного влияния на показатели спермограммы.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ХПН)

Известно, что почки способны выводить 25% от общей концентрации ПРЛ в крови в физиологических условиях. При ХПН гиперпролактинемия встречается у 73-91% женщин и 25-57% мужчин с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, которые подвергаются проведению гемодиализа. Окончательный механизм гиперпролактинемии при ХПН полностью не ясен. Это не связано с торможением иммунореактивной деградации продуктов ПРЛ, но в 30% случаев может быть вторично к редукции клиренса ПРЛ. Степень продукции ПРЛ у этих пациентов увеличена приблизительно в 3 раза, что, вероятно, связано со снижением способности дофамина ингибировать секрецию ПРЛ, а также с присутствием недиализированных факторов, которые взаимодействуют с

местом закрепления дофамина на его рецепторе на лактотрофах или с развитием пострецепторных нарушений. Устранение ХПН после пересадки почек сопровождается снижением уровня ПРЛ.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ)

В ходе некоторых исследований было выявлено, что уровень ПРЛ выше у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой, причем наличие гиперпролактинемии ассоциировано с появлением тиреоидных аутоантител, указывая тем самым на взаимосвязь уровня ПРЛ и аутоиммунных процессов. Это диктует необходимость определения и динамического контроля данных параметров у пациентов, страдающих таким заболеванием.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Умеренная гиперпролактинемия и развитие гинекомастии может встречаться у пациентов с циррозом печени, особенно алкогольного генеза. Причины этого биохимического нарушения многофакторные: увеличенная степень продукции эстрогенов, наличие синдрома низкого ТЗ, изменение в центральном метаболизме моноамина, вторичном к болезни непосредственно и/или в чрезмерном употреблении алкоголя.

ЭКТОПИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ ПРОЛАКТИНА

Об опухолях, которые могут секретировать эктопический ПРЛ — бронхогенные раки и гипернефромы, в литературе сообщено всего несколько случаев. Эктопическая гиперпролактинемия остается чрезвычайно редким явлением.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

- Пациенты с умеренной гиперпролактинемией (25-80 нг/мл; 500-1600 мЕд/л), но без рентгенологических (КТ, МРТ) признаков микроаденомы и/или гипоталамо-гипофизарной патологии, часто рассматриваются как имеющие «идиопатическую» или «функциональную» гиперпролактинемию. Однако, когда все физиологические и патологические причины гиперпролактинемии исключены и было проведено надлежащее биохимическое исследование, идиопатическая гиперпролактинемия оказалась относительно редкой и может просто указывать на гипоталамо-гипофизарные повреждения, диагностика которых является ниже предела разрешающей способности рентгенографических методов, используемых в настоящее время.
- Одной из возможных причин идиопатической гиперпролактинемии может быть макропролактинемия.
- У части больных с идиопатической гиперпролактинемией обнаруживаются антитела непосредственно к лактотрофам, что может свидетельствовать о наличии аутоиммунного компонента в генезе гиперпролактинемии.

Клинические проявления гиперпролактинемии

Клинические проявления гиперпролактинемии широко варьируют от случая к случаю, начиная от отсутствия каких-либо клинических нарушений, когда гиперпролактинемия выявляется случайно, до наличия всех симптомов, которые в основном включают в себя репродуктивные, сексуальные, метаболические и эмоционально-личностные нарушения, а при макропролактинеме — признаки и симптомы наличия объемного процесса в гипоталамо-гипофизарной области.

РЕПРОДУКТИВНЫЕ И СЕКСУАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН:

- **Нарушение менструального цикла:** аменорея, олигоменорея;
- **Бесплодие** из-за ановуляторности циклов или укорочения их лютеиновой фазы;
- **Галакторея** (встречается примерно у 70% женщин с гиперпролактинемией). Необходимым условием развития галактореи служит повышенный уровень ПРЛ на фоне достаточного содержания эстрогенов в крови. Различают лакторею I степени — единичные капли при сильном надавливании; II степени - струйно или обильные капли при несильном надавливании; III степени - спонтанное отделение молока;
- **Снижение либидо**, отсутствие оргазма (фригидность);
- Клинические проявления гиперандрогении, такие как **гирсутизм и акне**, отмечаются лишь у небольшого числа женщин (20-25%), имеющих гиперпролактинемию. Это несоответствие, видимо, обусловлено тем, что повышение суммарного уровня андрогенов идет за счет биологически малоактивных форм, а увеличение свободного тестостерона и андростендиона наблюдается только у

половины женщин с гирсутизмом. Более того, уровень дигидротестостерона у таких больных не повышен из-за относительного снижения активности 5 α -редуктазы, обусловленного ПРЛ. Поскольку дигидротестостерон необходим для осуществления андрогенного воздействия на волосяной фолликул, снижение активности 5 α -редуктазы может объяснить относительную редкость гирсутизма у больных с гиперпролактинемией.

РЕПРОДУКТИВНЫЕ И СЕКСУАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МУЖЧИН:

- **Снижение или отсутствие либидо и потенции** – 50-85%;
- **Уменьшение вторичных половых признаков** – 2-21%;
- **Бесплодие вследствие олигоспермии** - 3-15% ;
- **Гинекомастия** - 6-23%;

Гинекомастия — это доброкачественное увеличение грудных желез у мужчин; определяется как видимое или прощупываемое увеличение грудной железы. Размер увеличения может быть различен — от 1 до 10 см — в среднем около 4 см. Внешне увеличенная грудная железа выглядит как женская грудь небольшого размера.

Существуют два основных вида гинекомастии — истинная и ложная. При гиперпролактинемии встречается истинная гинекомастия, когда увеличение грудной железы у мужчины связано с увеличением объема самой ткани молочной железы. При ложной гинекомастии (псевдогинекомастия) увеличение объема грудной железы связано с отложением жировой ткани. Истинная гинекомастия, в свою очередь, бывает физиологической, т.е. явлением, входящим в понятие «норма», а также патологической, когда она уже является болезнью.

Гинекомастия имеет три стадии развития:

1. Развивающаяся (пролиферирующая) гинекомастия. Самая начальная стадия, которая длится примерно 4 месяца. Эта стадия является обратимой, т.е. при назначении консервативной терапии увеличенная грудная железа может вернуться к прежним размерам.
2. Промежуточная стадия длится от 4 месяцев до 1 года. В этот период происходит созревание тканей железы. Обратное развитие при этой стадии происходит очень редко.
3. Фиброзная стадия характеризуется появлением в грудной железе зрелой соединительной ткани, отложением жировой ткани вокруг железистой ткани. Обратному развитию железа при такой стадии не подвергается никогда.

Для диагностики гинекомастии необходимо провести УЗИ грудных желез.

Галакторея встречается очень редко (0,5-8%), вероятно это связано с отсутствием предварительной стимуляции грудных желез эстрогенами. У около 15% мужчин с ПРЛ-секретирующей аденомой гипофиза **клиническая симптоматика может отсутствовать**, и опухоль выявляется случайно при проведении визуализирующих методик головного мозга по другим показаниям.

- Часто причиной для первого посещения врача у большинства мужчин с пролактиномой является снижение остроты зрения и/или ограничение полей зрения, что является признаком наличия объемного процесса в области гипофиза, т.е. имеет место более поздняя диагностика (по сравнению с женщинами) на стадии зрительных нарушений.

Возможно, это связано с тем, что весьма объективная симптоматика — нарушение менструального цикла — приводит женщин к гинекологу в более ранние сроки.

- Поскольку у мужчин клиническая симптоматика очень субъективна, то это не всегда вовремя позволяет пациенту обратиться к врачу. Наличие снижения полового влечения и потенции приписывается самим пациентом к возрастным изменениям.
- Некоторые пациенты более молодого и среднего возраста на ранних стадиях заболевания не обращаются за медицинской помощью в силу наличия слабого типа половой конституции, психопатологических черт характера, иногда (при отсутствии сексуальной мотивации) их приводят или заставляют обследоваться партнерши.
- Нередко имеет место ошибочная диагностика — пациенты подолгу лечатся у сексопатологов, урологов по поводу импотенции, а со зрительными нарушениями — у офтальмологов с различными заболеваниями (атрофия зрительного нерва, хориоретинит, неврит зрительного нерва, оптохиазмальный арахноидит, ретробульбарный неврит).
- Гиперпролактинемия у мужчин представляет собой значительно более редкую группу репродуктивных расстройств, чем у женщин.

- При сексуальной дисфункции у мужчин гиперпролактинемия выявляется в 0,4-11% случаев, а в некоторых исследованиях достигает 20%, поэтому исследование концентрации ПРЛ в крови является важным этапом в диагностике причин импотенции.

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ НАЛИЧИЯ ОБЪЕМНОГО ПРОЦЕССА В ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ

Распространение опухоли гипофиза на соседние структуры приводит к развитию тяжелой симптоматики.

- Поражение/разрушение передней доли гипофиза может приводить к развитию *гипопитуитаризма*, который встречается у менее чем 10% пациентов. Почти у 15-20% больных происходят спонтанные кровоизлияния в гипофизарную опухоль (апоплексия гипофиза), но клинически это проявляется примерно лишь в трети случаев, сопровождаясь головной болью, снижением остроты зрения, параличом экстраокулярных мышц и другими неврологическими симптомами, а также острой гипофизарной недостаточностью, что может потребовать введения глюкокортикоидов.
- Супраселлярный рост может приводить к *компрессии хиазмы зрительных нервов*, что проявляется ограничением полей зрения (бitemпоральной верхней квадрантопсией, а позже гемианопсией). Длительная компрессия может приводить к необратимым зрительным нарушениям. Распространение опухоли в третий желудочек мозга может вызывать *повышение внутричерепного давления* и отек зрительного нерва, гидроцефалию.
- Компрессия ножки гипофиза и задней доли гипофиза вызывает *несахарный диабет*.
- Изъязвление дна турецкого седла приводит к распространению опухоли в сфеноидальный синус и ринорею (*ликворея* — истечению спинномозговой жидкости). Латеральное (параселлярное) распространение приводит к распространению опухоли в кавернозный синус и *параличу III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов*.
- Головная боль часто сопутствует гиперпролактинемии опухолевого генеза, но этиология ее все еще неясна. Одним из возможных механизмов является натяжение твердой мозговой оболочки (диафрагмы седла) экспансивнорастущей опухолью.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

- Помимо нарушения половой и репродуктивной функций, у нелеченых женщин и мужчин с гиперпролактинемией прогрессивно уменьшается плотность костей и развивается сопровождающийся болями *остеопороз*, характеризующийся преобладанием резорбции костной ткани, причем выраженность этих симптомов ослабляется при нормализации уровней ПРЛ и половых гормонов в сыворотке крови.
- Кроме влияния на репродуктивную систему, выявлено *прямое стимулирующее действие ПРЛ на β -клетки поджелудочной железы*, что может при гиперпролактинемии приводить к печеночной или периферической резистентности к инсулину. Гиперпролактинемия часто сочетается с базальной гиперинсулинемией и нормогликемией, а на фоне глюкозо-толерантного теста отмечается более выраженный по сравнению с нормой выброс инсулина и более значительное подавление секреции глюкагона. У 19% пациентов отмечена гиперхолестеринемия, гипертри-глицеридемия — у 15%, а у около 40—60% пациентов с гиперпролактинемией отмечается различной степени *ожирение*, что нередко сопровождается *инсулинрезистентностью*.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

- Эмоционально-личностные расстройства, как правило, склонность к депрессии, нарушение сна отмечаются у около 20-30% больных.
- Жалобы неспецифического характера — повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, тянущие боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации - наблюдаются у 15-25% пациентов.

У ПОДРОСТКОВ

У подростков клиника гиперпролактинемии, как правило, включает в себя задержку роста и пубертатного развития, головные боли, первичную аменорею у девочек, очень редко (так же, как и у взрослых мужчин) гинекомастию и галакторею у мальчиков.

Диагностика гиперпролактинемии

ПОКАЗАНИЯМИ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ УРОВНЯ ПРЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЯВЛЯЮТСЯ:

- нарушение менструальной функции у женщин;
- бесплодие как у женщин, так и у мужчин;
- галакторея у женщин и у мужчин;
- снижение либидо, потенции у мужчин;
- гинекомастия у мужчин;
- задержка полового развития у девочек и мальчиков;
- любое образование гипоталамо-гипофизарной области, выявленное при МРТ или КТ;
- состояние после операции по поводу любого образования гипоталамо-гипофизарной области.

ПОВЫШЕНИЕ ПРОЛАКТИНА ВЫЯВЛЯЕТСЯ ПРИ:

ГАЛАКТОРЕЕ у 10% женщин, 99% мужчин
АМЕНОРЕЕ у 15% женщин
ГАЛАКТОРЕЕ+АМЕНОРЕЕ у 75% женщин
БЕСПЛОДИИ у 33% женщин, 15% мужчин

- Гиперпролактинемия, выявленная при обследовании, требует дальнейших диагностических исследований.
- В первую очередь необходимо тщательно собрать «лекарственный» анамнез. Другие физиологические состояния и заболевания, сопровождающиеся гиперпролактинемией (см. [таблицы 1 и 2](#)), можно исключить уже при осмотре и с помощью лабораторных исследований.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ПРЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ. Для выяснения спонтанных или связанных со стрессом колебаний уровня ПРЛ, как было отмечено, целесообразно трижды определять его в отдельных или объединенных порциях крови.

Исходный уровень ПРЛ в сыворотке крови в какой-то степени может помочь врачу судить о причине гиперпролактинемии:

- при уровне ПРЛ, превышающем 200 нг/мл (4000 мЕд/л), в гипофизе обычно имеется макроаденома;
- при уровне ПРЛ менее 200 нг/мл (4000 мЕд/л) наиболее вероятные диагнозы - идиопатическая гиперпролактинемия или микроаденома гипофиза. В тех случаях, когда нарушается поступление дофамина к лактотрофам вследствие, например, такой гипоталамической патологии, как краниофарингиома, уровень ПРЛ в сыворотке составляет обычно 28-85 нг/мл (550-1700 мЕд/л). Подобная же степень умеренной гиперпролактинемии обнаруживается при гипотиреозе или в тех случаях, когда повышение уровня ПРЛ обусловлено приемом лекарственных средств.
- Выраженное **повышение** уровня ПРЛ в сыворотке, сравнимое с таковым при опухолях гипофиза больших размеров, встречается и в отсутствие гипофизарной патологии, когда одновременно присутствуют два или более провоцирующих фактора, как это имеет место, например, у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих метоклопрамид (реглан).
- Для уточнения функционального состояния щитовидной железы и исключения гипотиреоза необходимо исследование в крови уровней *свободного тироксина (св. Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ)*.
- Определение концентраций **эстрадиола, тестостерона и гонадотропинов (ЛГ, ФСГ)** в сыворотке крови на 5-й—7-й день менструального цикла необходимо *у женщин с клиническими признаками гиперандрогении*, поскольку у определенного числа женщин с

гиперпролактинемией одновременно имеется синдром поликистозных яичников. Нормализация уровня ПРЛ в сыворотке у части больных этой группы может приводить к восстановлению овуляторных циклов, тогда как другой части больных для полного восстановления репродуктивной функции может потребоваться дополнительное лечение.

- У мужчин с гиперпролактинемией уровень гонадотропинов в сыворотке может быть нормальным или сниженным. При длительно существующей гиперпролактинемии функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси оказывается подавленной и содержание **тестостерона** в сыворотке находится на уровне, характерном для гипогонадизма.
- У больных с гиперпролактинемией, особенно при наличии гипофизарных макроаденом, могут иметь место нарушения и других функций гипофиза, включая гипофизарно-надпочечниковую и гипофизарно-тиреоидную недостаточность, и поэтому у таких больных следует всесторонне оценивать **гипофизарный резерв**, чтобы выяснить необходимость заместительной терапии глюкокортикоидами или тиреоидными гормонами.
- При подозрении на заболевания почек, печени проводятся клинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови (электролиты, функциональные печеночные тесты)
- **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРОБЫ.** В настоящее время не существует супрессивного теста, который позволял бы отличить опухолевую гиперпролактинемию от неопухоловой, поэтому применяют различные стимуляционные тесты. Лучше всего изучены тесты с ТРГ и метоклопрамидом, которые нашли более широкое клиническое применение и в некоторых случаях помогают в дифференциальной диагностике синдрома гиперпролактинемии.
- **ПРОБА С ТИРОЛИБЕРИНОМ (ТРГ).** Внутривенно утром натощак вводят 200-500 мкг ТРГ. Забор крови производят исходно и через 15, 30, 60, 120 минут после введения препарата. У здоровых людей введение ТРГ приводит к отчетливому возрастанию уровня ПРЛ в сыворотке через 15-30 минут, причем пик концентрации гормона не менее чем вдвое превышает его базальный уровень. В отличие от этого, у больных с ПРЛ-секретирующими опухолями реакция ПРЛ на ТРГ (прирост по отношению к базальному уровню) ослаблена или вообще отсутствует, редко превышая 100%. У пациентов с повышенным уровнем ПРЛ в сыворотке вследствие других причин реакция в большей степени приближается к нормальной: обычно (хотя и не всегда) уровень ПРЛ после введения ТРГ возрастает не менее чем на 100%.
- **ПРОБА С МЕТОКЛОПРАМИДОМ.** Метоклопрамид, являясь антагонистом дофамина центрального действия, оказывает стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ. Препарат вводят в дозе 10 мг (2 мл) внутривенно и производят забор крови исходно и через 15, 30, 60, 120 минут после введения. Также возможно назначение препарата *per os* в дозе 20 мг с последующим забором крови каждые 30 минут в течение 4 часов. В норме максимальная секреция ПРЛ на фоне пробы превышает исходную у женщин в 10-15 раз, у мужчин - в 2-4 раза. При наличии аденомы гипофиза, секретирующей ПРЛ, как правило, реакция ПРЛ на метоклопрамид снижена или вообще отсутствует.
- Пациентам с нетипичной клинической картиной, «опухоловой» концентрацией ПРЛ без клинических проявлений гиперпролактинемии, при резистентности к агонистам дофамина необходимо **определение молекулярной гетерогенности ПРЛ** методом гель-фильтрации или ПЭГ. У больных с классическими признаками гиперпролактинемического синдрома преобладающей формой гормона является ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа, который наиболее биологически активен и относительное количество которого достигает 78-95%. Доля 50 кДа-ПРЛ существенно меньше и значительно варьирует - от 2 до 40%. 100 кДа-ПРЛ присутствует лишь в очень небольшом количестве, не превышая 9% от суммарного иммунореактивного гормона. При изучении гетерогенности ПРЛ у женщин и мужчин с гиперпролактинемией, но без типичных признаков галактореи-аменореи и отсутствии нарушения половой функции оказалось, что преобладающей формой гормона в их крови был высокомолекулярный 100 кДа-ПРЛ, доля которого достигала 80-90%. Повышение доли физиологически менее активной высокомолекулярной формы ПРЛ в общем пуле иммунореактивного гормона крови и может лежать в основе «синдрома высокомолекулярного ПРЛ» с характерной для него нетипичной клинической картиной на фоне высокого уровня иммунореактивного гормона.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Если по данным анамнеза и соответствующих анализов можно исключить лекарственные средства и прочие состояния в качестве причины гиперпролактинемии, следует предположить наличие первичных нарушений в гипоталамусе или гипофизе и приступить к выяснению состояния этих органов. С этой целью проводят рентгенологические исследования — рентгенографию черепа, магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) гипоталамо-гипофизарной области.

- При **рентгенографии черепа** обращается внимание на признаки повышения внутричерепного давления (гиперпневматизация пазух основной кости, пальцевые вдавления, усиление сосудистого рисунка) и состояние турецкого седла. Хотя двойной контур или небольшие изменения дна турецкого седла иногда отмечаются и в норме, но они все же часто указывают на объемный процесс. Макроаденомы приводят к общему увеличению размеров турецкого седла, смещению спинки его кзади и эрозии задних клиновидных отростков или сфеноидальных синусов. При обычной рентгенографии черепа, в случаях наличия микроаденомы до 2-4 мм, рентгенологические признаки опухоли могут отсутствовать, поскольку аденома либо целиком располагается внутри турецкого седла (интраселлярно), либо не повреждает его костных стенок.
- **Магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.** МРТ или КТ головного мозга позволяют получить сведения не только о конфигурации костей, но и о размерах, расположении любого интраселлярного образования, а также точно определить распространенность экстраселлярного поражения, поскольку эти методы дифференцируют по плотности и мягкие ткани.
 - МРТ в последние годы приобретает все большее значение в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной области и становится методом выбора при обследовании больных с подозрением на наличие аденомы гипофиза.

ПРЕИМУЩЕСТВА МРТ:

- получение срезов толщиной 2-3 мм в любой плоскости;
 - отсутствие артефактов от костных структур основания черепа;
 - возможность по характеру сигнала от аденогипофиза судить не только о наличии аденомы, но и о ее внутренней структуре (кровоизлияния, кисты и т.д.);
 - четкая визуализация воронки гипофиза и прилежащих структур, таких как перекрест зрительных нервов и кавернозные синусы;
 - отсутствие воздействия на пациента ионизирующей радиации и практически полная безвредность, что имеет значение при обследовании детей, а также при необходимости многократных повторных исследований.
- Тем не менее диагностика опухолей гипофиза, особенно микроаденом, сопряжена с большими трудностями, поскольку предметом визуализации часто является образование, размеры которого не превышают нескольких миллиметров. В таких случаях точность диагностики позволяет существенно улучшить **применение парамагнитных контрастных средств**, основанное на различной скорости контрастирования нормальной ткани гипофиза и аденом, что позволяет обнаруживать микроаденомы гипофиза, невизуализируемые ни одним из других интраскопических методов.
 - Гипофизарные **микроаденомы** имеют вид небольших (< 10 мм) участков пониженной плотности обычно в боковых отделах гипофиза, тогда как макроаденомы часто достигают размеров, превышающих 10 мм, и распространяются вверх (супраселлярно), сдавливая перекрест зрительных нервов, латерально (параселлярно), проникая в кавернозные синусы, или вниз (инфраселлярно), эрозируя дно турецкого седла и проникая в сфеноидальный синус.
 - Если эти исследования не обнаруживают нарушений, следует предположить диагноз **идиопатической гиперпролактинемии**.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛАЗНОГО ДНА И ПОЛЕЙ ЗРЕНИЯ

При наличии макроаденомы гипофиза необходимо уточнить, влияют ли опухоли на оптико-хиазмальную область, для чего проводятся исследование глазного дна и периметрия. Опухоли, распространяющиеся за пределы турецкого седла вверх, могут сдавливать перекрест зрительных нервов. Вначале это проявляется битемпоральной верхнеквадрантной гемианопсией. В более

запущенных случаях отмечается полная битемпоральная гемианопсия. Крупные опухоли могут приводить к полной слепоте. В клинике границы полей зрения обычно исследуют приблизительно, но существует ряд методов и более точного их определения с помощью компьютерной периметрии.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЯИЧНИКОВ И МАТКИ У ЖЕНЩИН, ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

Ультразвуковое исследование (УЗИ) яичников и матки с интравагинальным датчиком проводится при клинических и биохимических признаках синдрома поликистозных яичников.

У мужчин с гиперпролактинемией и отсутствием гипоталамо-гипофизарных повреждений необходимо проведение *УЗИ предстательной железы с трансректальным датчиком* для исключения хронического простатита.

Гинекологическое обследование позволяет уточнить состояние женских половых органов и их патологическое состояние (недоразвитие гениталий, наличие опухолей матки и/или увеличение яичников). Функциональная диагностика по тестам базальной температуры и цервикального числа проводится в течение 2-3 месяцев для определения гормональной активности яичников. По данным базальной (ректальной) температуры у больных с гиперпролактинемией в 80% случаев диагностируются ановуляторные циклы (монотонная температура ниже 37 °С), у остальных — двухфазный цикл с неполноценной лютеиновой фазой.

Лапароскопия показана больным с гиперпролактинемией и бесплодием при регулярном ритме менструаций, так как наиболее частой патологией у этих больных являются малые формы наружного генитального эндометриоза, кисты яичников, миомы малых размеров, хронический сальпингит, нарушение проходимости труб и спаечный процесс в малом тазу. Проведение лапароскопии показано больным с гиперпролактинемией при олиго- и аменорее при неэффективной терапии агонистами дофамина и подозрении на синдром поликистозных яичников.

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПЕНИИ

При длительной хронической гиперпролактинемии необходимо уточнение состояния костной системы для диагностики остеопороза.

Наиболее распространенным методом диагностики остеопении является визуальная оценка рентгенограмм скелета, но этот метод обладает низкой чувствительностью, и рентгенологически диагноз остеопороза может быть поставлен, когда уже 20-30% массы кости потеряно и в значительной степени установление диагноза зависит от квалификации рентгенолога. В настоящее время для ранней диагностики остеопороза используются различные методы количественной костной денситометрии, позволяющие выявить уже 2-5% потери массы кости, оценить динамику плотности костной ткани в процессе развития заболевания или эффективность лечения. Применяются изотопные методы (моно- и двухфотонная абсорбциометрия), рентгеновские (моно- и двухэнергетическая абсорбциометрия, количественная компьютерная томография) и ультразвуковые. Наиболее универсальным является применение *двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA)*, позволяющей измерять содержание костного минерала в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме.

Лечение гиперпролактинемии

Лечение гиперпролактинемии направлено на достижение восстановления нормальной концентрации биологически активного ПРЛ, восстановление овуляторных менструальных циклов, фертильности у женщин и мужчин и нарушенных половых функций у мужчин, а при наличии пролактиномы — уменьшение массы опухоли.

При всех формах гиперпролактинемии основным методом лечения является медикаментозный, который при наличии пролактиномы конкурирует с хирургическим, лучевым и комбинированным методами.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Медикаментозная терапия дофаминергическими агонистами применяется:

- в качестве первичного метода лечения больных с ПРЛ-секретирующими опухолями;
- для быстрой коррекции неврологических последствий ПРЛ-секретирующих опухолей больших размеров;

- для уменьшения размеров ПРЛ-секретирующих опухолей с целью облегчения радикальных вмешательств;
- у беременных женщин с увеличивающимися в процессе беременности ПРЛ-секретирующими опухолями;
- в качестве дополнительного средства у больных со смешанной аденомой гипофиза;
- при нарушениях менструального цикла и бесплодии, обусловленных повышением ПРЛ в сыворотке крови;
- при идиопатической гиперпролактинемии.

Препараты, способные снижать секрецию ПРЛ, можно разделить на две группы: производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые) и препараты, не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи (неэрголиновые) (табл. 3). Первые включают в себя препараты короткого действия 2-бromo- α -эргокриптин и 2-бromo- α и β -эргокриптин и эрголиновое производное с длительным и селективным действием (достинекс). Вторые — производные трициклических бензогуанолинов, синтезированные специально для снижения уровня ПРЛ (норпролак), обладающие селективным и пролонгированным действием.

ТАБЛИЦА 3. Фармакологические препараты - дофаминомиметики, применяемые для лечения гиперпролактинемии в России

ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАЛОИДОВ СПОРЫНЬИ (ЭРГОЛИНОВЫЕ)

1. ПРЕПАРАТЫ 2-БРОМО- α -ЭРГОКРИПТИНА (БРОМОКРИПТИНА)

- содержащие 2,5 мг бромокриптин (БРОМОКРИПТИН (GEDEON-RICHTER и POLI INDUSTRIA CHIMICA), ЛАКТОДЕЛЬ (AMOUN));
- содержащие 5 мг и 10 мг бромокриптин (БРОМОКРИПТИН (POLI INDUSTRIA CHIMICA));
- содержащие 2,5 мг бромокриптин мезилата (ПАРЛОДЕЛ (NOVARTIS PHARMA), СЕРОКРИПТИН (SERONO), АПО-БРОМОКРИПТИН (APOTEX));
- содержащие 2,5 мг и 10 мг бромокриптин метансульфоната (БРОМЭРГОН (LEK))

2. ПРЕПАРАТЫ 2-БРОМО- α -ЭРГОКРИПТИНА И 2-БРОМО- β -ЭРГО-КРИПТИНА МЕЗИЛАТА

- АБЕРГИН (ПЭЗ НПО ВИЛАР, Московский Агроцентр) - таблетки 0,004 г

3. ПРЕПАРАТЫ КАБЕРГОЛИНА

- ДОСТИНЕКС (PFIZER) - таблетки 0,5 мг

ПРОИЗВОДНОЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ БЕНЗОГУАНОЛИНОВ (НЕЭРГОЛИНОВЫЕ)

ПРЕПАРАТЫ ХИНАГОЛИДА

- НОРПРОЛАК

ПРЕПАРАТЫ БРОМОКРИПТИНА

■ **Фармакокинетические особенности:**

- после перорального приема хорошо всасываются;
- у здоровых добровольцев полупериод всасывания равняется 0,2-0,5 часа, а максимальные концентрации его в плазме достигаются в пределах 1-3 часов;
- уменьшение уровня ПРЛ начинается через 1-2 часа после приема, достигает максимума, т.е. снижения концентрации ПРЛ более, чем на 80%, через 5-10 часов и сохраняется в течение 8-12 часов на уровне, близком к максимальному;
- выведение исходного препарата из плазмы носит двухфазный характер с терминальным полупериодом выведения около 15 часов (от 8 до 20 часов). Исходный препарат и его метаболиты почти полностью выделяются через печень и только на 6% - через почки;
- связывание с белками плазмы составляет 96%.

- **Особенности дозирования.** Лечение бромокриптином начинают, как правило, с низких доз (0,625 - 1/4 таблетки, 1,25 мг - 1/2 таблетки, обычно перед сном с едой, чтобы предотвратить

тошноту и ортостатическую гипотензию), увеличивая их на 0,625-1,25 мг каждые 3-4 дня, пока не будет достигнута общая доза в 2,5—7,5 мг в сутки (принимаемая дробно 2-3 раза в день во время еды). Доза подбирается индивидуально под контролем уровня ПРЛ и при необходимости увеличивается каждые две недели.

- **Применение при беременности.** У больных, желающих забеременеть, бромокриптин, как все другие препараты, после подтверждения беременности нужно отменить, если только нет медицинских показаний для продолжения терапии. После отмены бромокриптина на ранних сроках беременности увеличения частоты выкидышей не наблюдалось. Обширный опыт показывает, что применение бромокриптина во время беременности не оказывает отрицательного влияния на ее течение или исход. Если беременность возникает при наличии у больной макроаденомы гипофиза и лечение бромокриптином прекращают, необходимо внимательное наблюдение за больной на протяжении всего срока беременности. Больным с признаками выраженного увеличения размеров пролактиномы, например, головными болями или сужением полей зрения, лечение бромокриптином можно возобновить или предпринять оперативное вмешательство.
- **Побочные действия.** На протяжении первых нескольких дней лечения у некоторых больных может отмечаться легкая тошнота или реже головокружение, слабость или рвота, которые, однако, не настолько сильны, чтобы потребовать прекращения терапии. При необходимости тошноту и рвоту на ранних стадиях лечения можно предотвратить приемом периферического антагониста дофамина, типа домперидона, в течение нескольких дней, не позже, чем за час до приема препаратов, содержащих бромокриптин. В редких случаях бромокриптин вызывает ортостатическую гипотонию, которая иногда может приводить к коллапсу; поэтому в первые дни лечения рекомендуется контролировать артериальное давление. Ортостатическая гипотония может причинять больному беспокойство, однако ее можно купировать симптоматически. Кроме того, имеются сообщения о случаях запора, сонливости, головных болей и реже спутанности сознания, психомоторного возбуждения, галлюцинаций, дискинезий, сухости во рту, судорог в ногах и аллергических кожных реакций. Обычно эти побочные действия зависят от дозы, и с ними можно справиться, уменьшив дозу бромокриптина. Иногда при длительном лечении возникают приступы побледнения пальцев рук и ног в ответ на воздействие холода, особенно у больных, ранее страдавших болезнью Рейно.
- Уменьшение размеров опухоли может произойти через 6 недель после начала лечения в результате уменьшения количества клеток опухоли и клеточного некроза, однако, как правило, регресс опухоли отмечается позднее.
- Единого мнения о продолжительности непрерывного использования бромокриптина у нежелающих беременеть женщин нет.

АБЕРГИН

- Является единственным отечественным средством, стимулирующим дофаминовые рецепторы в гипоталамусе (синтезирован Всероссийским научно-исследовательским институтом лекарственных и ароматических растений, г. Москва).
- Оказывает тормозящее влияние на секрецию гормонов передней доли гипофиза и прежде всего ПРЛ, не влияя на нормальные концентрации других гормонов гипофиза.
- Обладает более продолжительной ПРЛ-ингибирующей и нейротропной активностью по сравнению с препаратами бромокриптина, обусловленной сочетанием двух эргоалкалоидов. β -изомер более липофильный, чем α -изомер, и при пероральном приеме он всасывается из кишечника более длительно, чем бромокриптин, поэтому активная концентрация препарата в плазме крови достигается более плавно и более длительно удерживается в тканях и органах.
- Побочные действия схожи с таковыми у препаратов бромокриптина, но абергин в меньшей степени обладает гипотоническим действием.
- Режим дозирования такой же как, и у бромокриптина; средняя дозировка при гиперпролактинемии от 4 до 16 мг в день в два приема во время еды.

НОРПРОЛАК

- Является пролонгированным пероральным неэрголиновым агонистом дофамина со специфической активностью к D₂-рецепторам, оказывающим подавляющее воздействие на уровень ПРЛ, но не влияющим на уровни других гормонов гипофиза.

- Клинически значимое снижение уровня ПРЛ в крови появляется через 2 часа после приема препарата, достигает максимума через 4-6 часов и сохраняется около 24 часов, что позволяет назначать препарат однократно в течение суток.
- Период полувыведения исходного вещества после однократного назначения составляет 11,5 часа, при достижении равновесного состояния - 17 часов.
- Доза препарата устанавливается индивидуально. Начальная доза составляет 0,025 мг 1 раз в сутки - в течение 3 дней. В течение последующих 3 дней назначают ежедневно в суточной дозе 0,05 мг. С 7-го дня лечения ежедневная суточная доза составляет 0,075 мг. При необходимости проводят дальнейшее постепенное (с интервалами не менее одной недели) увеличение дозы - до достижения оптимального эффекта.
- Средняя суточная доза составляет 0,075-0,15 мг. У 1/3 пациентов возникает необходимость в применении суточной дозы 0,3 мг и выше. В этом случае суточную дозу можно повышать ступенчато - на величину от 0,075 мг до 0,15 мг с интервалами не менее 4 недель.
- Отмечена значительно лучшая переносимость норпролака по сравнению с препаратами бромокриптина.

ДОСТИНЕКС

- Производное эрголина с селективным (стимуляция D₂-рецепторов лактотрофов гипофиза), пролонгированным действием (обусловленным персистированием препарата в гипофизе);
- **Фармакокинетические особенности:**
 - снижение уровня ПРЛ в плазме отмечается через 3 часа после приема и сохраняется в течение 7-28 дней у пациентов с гиперпролактинемией и до 14-21 дней - при приеме для подавления послеродовой лактации;
 - быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме достигается через 0,5-4 часа;
 - период полувыведения, оцениваемый по скорости выведения с мочой, составляет 63-68 часов у здоровых, 79-115 часов у больных с гиперпролактинемией;
 - вследствие длительного периода полувыведения состояние стабильности достигается через 4 недели;
 - на 41-42% связывается с белками плазмы крови;
 - прием пищи не влияет на всасывание и распределение препарата.
- Схема подбора оптимальной дозы: начальная доза - 0,5 мг (1 таблетка) в два приема (1/2 таблетки 2 раза в неделю) с приемом пищи в течение 4 недель с последующим контролем уровня ПРЛ крови и при необходимости «титровкой» дозы — увеличением недельной дозы на 0,5 мг с интервалом в 4 недели и подбор оптимальной дозы (минимальной, на фоне которой нормализуется уровень ПРЛ при хорошей переносимости) и дальнейшее поддержание оптимальной терапевтической дозы.
- Обычно терапевтическая доза составляет 0,5-1 мг в неделю и может колебаться от 0,25 мг до 4,5 мг в неделю.
- При назначении дозы 1 мг в неделю и выше прием препарата следует разбивать на два или больше приемов в неделю в зависимости от переносимости.
- Из побочных действий наиболее часто встречаются тошнота, головная боль, снижение артериального давления, головокружение, боли в животе, диспептические явления, слабость, запоры, рвота, болезненность молочных желез, приливы жара к лицу, депрессия, парестезии. Обычно эти симптомы умеренно или слабо выражены, появляются в течение первых двух недель приема и в дальнейшем проходят самостоятельно. При отмене ДОСТИНЕКСА нежелательные явления исчезают в течение нескольких дней.
- Побочные эффекты являются дозозависимыми. В случае выраженных или непрекращающихся побочных действий временное снижение дозы с последующим постепенным ее увеличением (например, на 0,25 мг в неделю в течение 2 недель) может устранить побочные эффекты.
- При отмене ДОСТИНЕКСА устойчивое подавление уровня ПРЛ может продолжаться длительно, в течение 3-6 месяцев.
- Клинические исследования не доказали зависимость между приемом ДОСТИНЕКСА при беременности и развитием выкидышей, невынашивания и ранних самопроизвольных абортов.
- Не доказано негативное влияние ДОСТИНЕКСА на развитие плода, даже в случаях приема препарата на протяжении всей беременности.

- Перед назначением ДОСТИНЕКСА следует провести тест на беременность. После восстановления регулярных менструальных циклов рекомендуется прекратить прием препарата за месяц до предполагаемого зачатия. При возникновении беременности на фоне приема препарата необходимо прекратить его прием.
 - Учитывая все вышеперечисленные особенности препаратов, следует отметить, что на сегодняшний день ДОСТИНЕКС в большей степени отвечает требованиям, предъявляемым к препаратам, используемым для лечения гиперпролактинемии: эффективностью, позволяющей снижать синтез и выделение ПРЛ; селективностью (воздействие на D2-рецепторы, находящиеся на лактотрофах); пролонгированностью действия, так как гиперпролактинемия является состоянием, которое требует длительного лечения; удобной дозировкой для улучшения соблюдения больным режима лечения; хорошей переносимостью.
 - ДОСТИНЕКС нормализует или существенно снижает уровень ПРЛ, одновременно уменьшая размеры опухоли ([рис. 2](#), [3](#), [4](#)), что нередко позволяет избежать хирургического вмешательства.

До лечения

Через 6
месяцев после
начала лечения

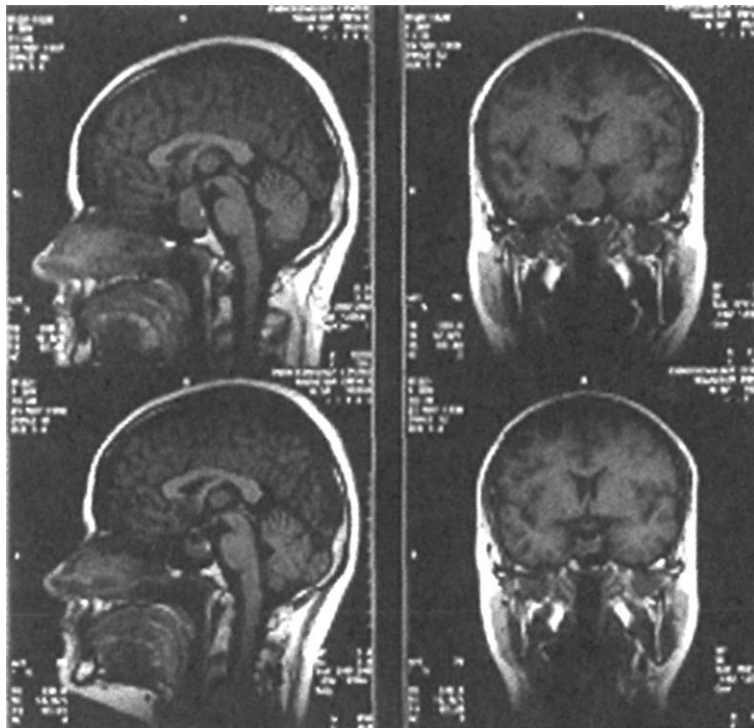


Рис. 2. Динамика размеров пролактиномы до и через 6 месяцев после лечения достинексом

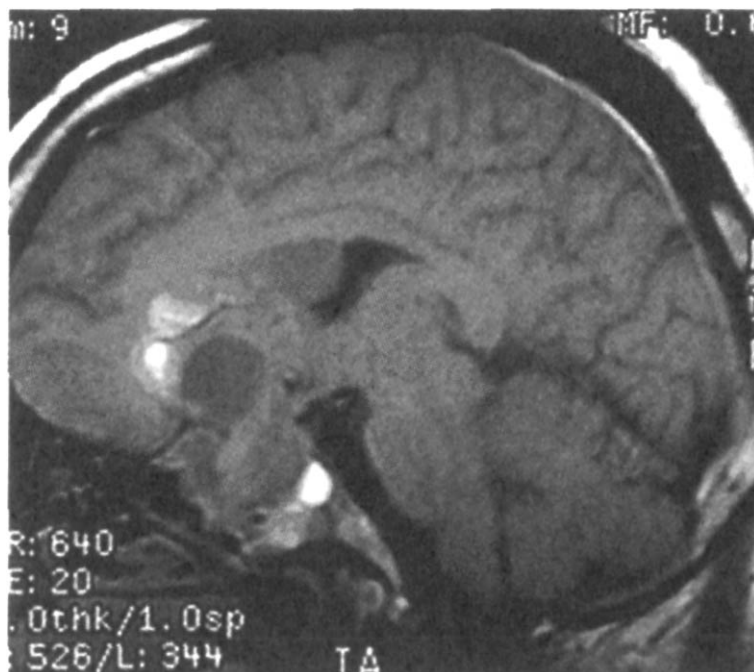


Рис 3. МР-томограмма пациента с гигантской пролактиномой

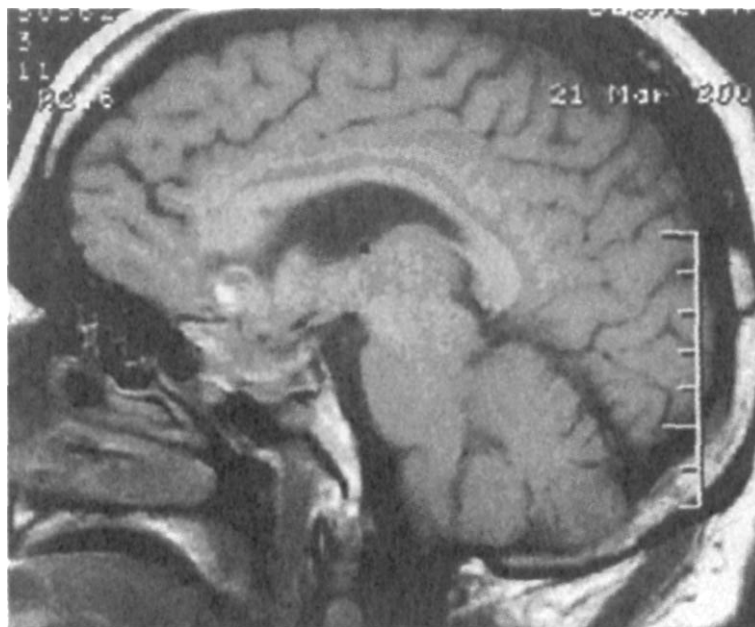


Рис 4. МР-томограмма пациента через 6 месяцев лечения ДОСТИНЕКСОМ.

- Рефрактерность опухоли к агонистам дофамина развивается лишь в редких случаях, поэтому лечение часто продолжают длительно, даже в течение всей жизни, поддерживающими минимальными дозами препарата.
- Поскольку от 5 до 10% опухолей регрессирует спонтанно, каждые 2-3 года следует уменьшать дозировку или прекращать лекарственную терапию на срок один - три месяца, чтобы оценить необходимость продолжения терапии. У некоторых больных гиперпролактинемия исчезает лишь после нескольких лет лечения.
- Современные данные, полученные с помощью последовательно проводимых КТ и МРТ, показывают, что за долгий период времени микроаденомы почти или совсем не увеличиваются в размерах. Поэтому больным этой группы не требуются частые повторные сканирования.
- Женщины, забеременевшие на фоне лечения пролактиномы агонистами дофамина, требуют особого внимания. Во время беременности размеры пролактином могут увеличиваться, отчасти из-за возрастающего кровоснабжения гипофиза, но главным образом вследствие непосредственного влияния высокого уровня эстрогенов. Размеры микроаденом практически не увеличиваются и поэтому в таких случаях агонисты дофамина следует отменять сразу же после зачатия, чтобы избежать их воздействия на плод. Что же касается макроаденом, особенно выходящих за пределы турецкого седла, то они иногда требуют продолжения медикаментозной терапии на протяжении всей беременности. Раньше, когда этого не делалось, подчас приходилось прибегать к срочной нейрохирургической операции. Больным этой группы высокого риска иногда проводят операцию или облучение гипофиза еще до зачатия. В случае наличия макропролактиномы у женщины беременность всегда нужно тщательно планировать.
- Дополнительная терапия препаратами тестостерона без нормализации ПРЛ не восстанавливает потенцию у мужчин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. Лечение же, направленное в основном на нормализацию уровня ПРЛ в сыворотке, может восстановить гипоталамо-гипофизарно-гонадную функцию, обеспечивая секрецию эндогенного тестостерона и позволяя обойтись без введения экзогенных андрогенов. Дополнительная парентеральная терапия препаратами тестостерона оправдана и, вероятно, будет эффективной только при наличии нормального уровня ПРЛ на фоне постоянно сниженного содержания тестостерона в сыворотке крови. Восстановление фертильности у мужчин (нормализация показателей спермограммы), как правило, происходит через 3-6 месяцев после нормализации уровня ПРЛ на фоне приема пролонгированных агонистов дофамина и через 12-24 месяца - на фоне приема препаратов бромокриптина.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Существует два основных метода удаления опухолей гипофиза: трансфеноидальный и трансфронтальный. Трансфеноидальный метод основан на подходе к гипофизу через основную пазуху, задняя стенка которой одновременно является передней и нижней стенками турецкого седла.
- **Показаниями к оперативному лечению ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза являются:**
 - микроаденомы и макроаденомы, рефрактерные к терапии агонистами дофамина (доза бромокриптина более 20 мг/сут, каберголина более 3,5 мг, хинаголида более 0,6 мг);
 - непереносимость агонистов дофамина;
 - опухоли, прорастающие в сфеноидальный синус или сопровождающиеся ликвореей;
 - макроаденомы со значительным супраселлярным распространением и признаками компрессии хиазмы зрительных нервов.
- Хирургическое лечение, хоть и является более радикальным, в настоящее время не считается предпочтительным методом первичного лечения многих больных с ПРЛ-секретирующей аденомой.
- Первоначальные сообщения о 85-90%-ной «частоте излечения» оказались чересчур оптимистичными, но и до сих пор приводятся весьма впечатляющие показатели ближайшего положительного эффекта операции - 70%.
- Хотя у многих больных с микроаденомами удается произвести селективную трансфеноидальную аденомэктомию, у значительного числа больных (20-50%) в течение 5 лет после операции развивается рецидив гиперпролактинемии; у больных с макроаденомами даже ближайший «излечивающий» эффект операции невысок (10-30%).
- Операция иногда приводит к повреждению соседних структур или к гипопитуитаризму.
- У больных, перенесших операцию, следует оценивать необходимость заместительной гормональной терапии, определяя содержание тестостерона (у мужчин), свободного Т4 в сыворотке крови и исследуя состояние гипоталамо-гипофизарной системы. Наличие регулярных менструаций у женщин пременопаузального возраста обычно свидетельствует об относительной сохранности секреции эстрогенов и в отсутствие жалоб на бесплодие дальнейшего обследования не требует. У всех больных для выявления гиперсекреции ПРЛ необходимо контролировать его уровень в сыворотке крови.
- Успех операции определяется двумя факторами: размером гипофизарной аденомы и опытом нейрохирурга. Менее крупные аденомы легче, а более крупные труднее поддаются хирургическому лечению.
- Нередко оперативному вмешательству предшествует медикаментозная терапия в целях достижения уменьшения первоначальных размеров опухоли для более удобного операционного доступа. В основном это касается макропролактином.
- Показателем долговременного эффекта операции служит послеоперационный уровень ПРЛ в сыворотке крови. Если через 10-15 дней после операции снижения или нормализации уровня ПРЛ не происходит, можно думать о неполном удалении аденомы или, по-видимому, ожидать в будущем рецидива ПРЛ-секретирующей аденомы.
- В случае частичного удаления аденомы показано комбинированное лечение: назначение агонистов дофамина, либо лучевой терапии.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- Поскольку положительные эффекты после облучения аденомы гипофиза развиваются постепенно и для развития полного эффекта проходит до 12-18 месяцев, а также из-за осложнений (некроз мозговой ткани, повреждение зрительных нервов, в отдаленном периоде - гипопитуитаризм в результате лучевого повреждения гипоталамуса), лучевая терапия пролактином применяется в исключительных случаях:
 - в качестве дополнительного воздействия после операции у больных, когда остается большой объем опухолевой ткани;
 - неэффективности и непереносимости медикаментозной терапии;
 - у больных, которым противопоказана операция или которые отказываются от оперативного лечения.

Таким образом, лечение гиперпролактинемии требует дифференцированного подхода с учетом клинико-биохимических, рентгенологических данных и включает как монотерапию агонистами дофамина, оперативное вмешательство или облучение, так и их сочетание в различных вариантах.

- К лечению нужно подходить строго индивидуально. Поскольку и медикаментозная терапия и операция на гипофизе эффективно снижают уровень ПРЛ в сыворотке, оба этих метода могут быть использованы для лечения гиперпролактинемии опухолевого генеза.
- Препараты, снижающие уровень ПРЛ, начинают действовать быстро и именно их предпочитают использовать в качестве начального средства лечения.
- Операция, если она выполнена успешно, обладает преимуществом одноразовой процедуры, но может нарушать нормальные функции передней и задней долей гипофиза, вследствие чего у больных, ранее страдавших только гиперпролактинемией, развивается транзиторный или постоянный гипопитуитаризм и несахарный диабет. При трансфеноидальном доступе к гипофизу возрастает опасность послеоперационного менингита.
- Медикаментозное и хирургическое лечение не обязательно исключают друг друга. В сложных случаях, когда у больного имеется опухоль больших размеров, может потребоваться применение дофаминиметиков и аденомэктомия.

ГИПОПРОЛАКТИНЕМИЯ

- Снижение уровня ПРЛ (гипопрولاктинемия) у женщин в зрелом возрасте проявляется неспособностью к адекватной лактации (отсутствие послеродовой лактации является одним из ранних симптомов некроза гипофиза при синдроме Шиена). Гипопрولاктинемия также может приводить к развитию недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла вследствие неадекватной секреции прогестерона.
- У мужчин снижение уровня ПРЛ в крови и сперме может приводить к астено-, олиго-, азооспермии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: «Универсум паблишинг», 1998.-С. 134-142.
2. Балаболкин М.И., Герасимов Г.А. Пролактин: клинические аспекты. — М.:ВНИИМИ, 1988.
3. Воронцов А.А. Магнитно-резонансная томография // Нейроэндокринология: клинические очерки под ред. проф. Е.И. Маровой. — Ярославль: «ДИА-пресс», 1999. - С. 40-52
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. - М.: 2004. - 304 с.
5. Дзеранова Л.К., Табеева К.И., Гончаров Н.П., Колесникова Г.С, Добрачева А.Д. Макропрولاктинемия // Проблемы репродукции 2005. -11 (2): 60-65.
6. Мельниченко Г.А. Синдром персистирующей галактореи-аменореи. // Руководство по клинической эндокринологии под ред. Проф. Н.Т. Старковой. СПб.: Питер-пресс, 1996, с. 84-93.
7. Abram R, Linke E, Kalfon A., Tchovelidze C, Chelbi N., Arvis G. Erectile dysfunction secondary to hyperprolactinemia [Apropos of 13 cases] // Prog. Urol. - 1998, Sep.;8(4): 537-541.
8. Acar D., Cayan S., Bozlu M., Akbay E. Is routine hormonal measurement necessary in initial evaluation of men with erectile dysfunction? // Arch Androl. - 2004, Jul.-Aug.; 50(4): 247-253.
9. Acarturk F., Altug N. In-vitro and in-vivo evaluation of a matrix-controlled bromocriptine vtsilane-releasing vaginal ring // J. Pharm Pharmrcol. — 2001, Dec; 53(12): 1721-1726
10. Altay Gezera, Turgay Atasua, Can Hekimb, Ulf H. Stenmanb, Nezih Hekimc. Hyperprolactinaemia does not always mean 'hyperprolactinaemia'! // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 118 (2005), 206-208.
11. Aron D.C., Howlett T.A. (2000) Pituitary incidentalomas // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 29: 205-221.
12. Basu R., Singh R.J., Basu A., et al. Splanchnic Cortisol production occurs in humans // Diabetes. — 2004, vol. 53.
13. Berezin M., Shimon I., Hadani M. Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma) // J. Endocrinol. Invest. - 1995 Jun.; 18(6): 436-441.
14. Biswas M., Smith J., Jadon D., McEwan P., Rees D.A. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas// Clinical Endocrinology. - (2005); 63, 26-31.

15. BI Miyazaki Y, Mahankali A., Matsuda M., et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* - 2002; 87(6): 2784-2791.
16. Brunelleschi S., Zeppego P., Risso F., Cattaneo C.I., Torre E. Risperidone-associated hyperprolactinaemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients // *Pharmacol. Res.* - 2003, Oct.; 48(4): 405-409.
17. Buvat J. Hyperprolactinaemia and sexual function in men: a short review // *Int. J. Impot. Res.* - 2003, Oct.; 15(5): 373-377.
18. Cannavo S., Bartolone L., Blandino A., Spinella S., Galatioto S., Trimarchi F. Shrinkage of a PRL-secreting pituitary macroadenoma resistant to cabergoline // *J. Endocrinol. Invest.* - 1999, Apr.; 22(4): 306-309.
19. Cannavo S., Curto L., Squadrito S., Almoto B., Vieni A., Trimarchi F. Cabergoline: a first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999, May; 22(5): 354-359.
20. Cavallaro R., Cocchi F, Angelone S.M., Lattuada E., Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinaemia: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* - 2004, Feb.; 65(2): 187-190.
21. Ciccarelli E.; Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinoma // *Drugs.* -1996, Jun; 51(6): 954-65.
22. Cicinelli E., Pertuzzi D., Ragno G., Schonauer L.M., Ruccia C, Vatteo G. Nasal spray bromocriptine: effects on serum prolactin in puerperal women // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 1996, Sep.; 75(8): 730-733.
23. Colao A., di Sarno A., Pivonello R., di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas // *Expert Opin Investig Drugs.* — 2002, Jun.; 11(6): 787-800.
24. Colao A., Loche S., Cappa M., di Sarno A., Landi M.L., Sarnacchiaro F., Faccioli G., Lombardi G. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998, Aug.; 83(8): 2777-2780.
25. Colao A., Sarno A.D., Cappabianca P., Briganti F., Pivonello R., Somma C.D., Faggiano A., Biondi B., Lombardi G. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinaemia // *Eur. J. Endocrinol.* - 2003, Mar.; 148(3): 325-331.
26. Colao A., Vitale G., Cappabianca P., Briganti F. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinaemia // *European Journal of Endocrinology.* - 2003, 148: 325-331.
27. Colao A., Vitale G., Cappabianca P., Briganti F. Outcome of Cabergoline Treatment in Men with Prolactinoma: Effects of a 24-Month Treatment on Prolactin Levels, Tumor Mass, Recovery of Pituitary Function, and Semen Analysis // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 89(4): 1704-1711.
28. Colao A., Vitale G., Cappabianca P., Briganti F. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia // *N. engl. j. med.* - 2003, Nov. 20; 349: 2023-2033.
29. Colao A., Vitale G., Sarno A., Spiezia S. Prolactin and Prostate Hypertrophy: A Pilot Observational, Prospective, Case-Control Study in men // *Clinical Endocrinology.* - 2005; 24: 209-217.
30. Compton M.T., Miller A.H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction // *Psychopharmacol Bull.* - 2002, Winter; 36(1): 143-164.
31. Coppola A., Cuomo M.A. Prolactinoma in the male. Physiopathological, clinical, and therapeutic features // *Minerva Endocrinol.* - 1998, Mar.; 23(1): 7-16.
32. Corona G., Mannucci E., Petrone L., Giommi R., Mansani R., Fei L., Forti G., Maggi M. Psychological correlates of hypoactive sexual desire in patients with erectile dysfunction // *Int. J. Impot. Res.* - 2004, Jun.; 16(3): 275-281.
33. Corsello S.M., Ubertini G., Altomare M. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment // *Clinical Endocrinology.* - 2003, 58: 662—670.
34. Cozzi R., Attanasio R., Lodrini S. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status // *Clinical Endocrinology.* - 2004; 61: 209-215.

35. Crawford J.L., Lun S., Demmer J. Prolactin in the brushtail possum (*Trichosurus vulpecula*): Development of homologous radioimmunoassay using recombinant possum prolactin // *General and Comparative Endocrinology*. - 2005; 142: 297-307.
36. De Rosa M., Colao A., di Sarno A., Ferone D., Landi M.L., Zarrilli S., Paesano L., Merola B., Lombardi G. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine // *Eur. J. Endocrinol.* - 1998, Mar; 138(3): 286-293.
37. De Rosa M., Zarrilli S., Vitale G., di Somma C, Orio F., Tauchmanova L., Lombardi G., Colao A. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004, Feb.; 89(2): 621-625.
38. Delgrange E., Trouillas J., Maiter D., Donckier J., Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study//*J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1997, Jul.; 82(7): 2102-2107.
39. Delitala G. Hyperprolactinaemia: causes, biochemical diagnosis and tests of prolactin secretion // *Clinical Endocrinology* edited by A. Grossman. — Oxford, 1992.-P. 123-147.
40. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferators-activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocrine Reviews*. - 1999; 20 (5): 649-688.
41. Dickson R.A., Glazer W.M. Hyperprolactinaemia and male sexual dysfunction // *J. Clin. Psychiatry*. - 1999, Feb.; 60(2): 125.
42. Evans L.M., Scanlon M.F., Davies J.S. Treatment with Cabergoline Is Associated with Weight Loss in Patients with Hyperprolactinaemia // *Obesity Research*. - 2003, Feb.; Vol. 11, No. 2: 311.
43. Fahie-Wilson M.N. Polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinaemia // *Clinical Chemistry*. — 1999; No. 3: 45.
44. Ferre P. The biology of peroxisome proliferators-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity // *Diabetes*. — 2004; Vol. 53: S.1.
45. Frost P.J., Laperriere N.J., Wong C.S., Milosevic M.F., Simpson W.J., Pintilie M. Medulloblastoma in adults// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1995; 32: 951-957.
46. Gary Paul., Witold Winnik., Nicola Hughes. Accurate mass measurement at enhanced mass-resolution on a triple quadrupole mass-spectrometer for the identification of a reaction mpurity and collisionally-induced fragment ions of cabergoline // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* - 2003; 17: 561-568.
47. Gillam M.P., Middler S., Freed D.J., Molitch M.E. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2002 Oct.; 87(10): 4447-4451.
48. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects // *Psychoneuroendocrinology*. - 2003, Jan.; 28, Suppl 1: 53-67.
49. Harris E., Mahendra P., McGarrigle H.H., Linch D.C., Chatterjee R. Gynaecomastia with hypergonadotrophic hypogonadism and Leydig cell insufficiency in recipients of high-dose chemotherapy or chemo-radiotherapy // *Bone Marrow Transplant.* - 2001, Dec; 28(12): 1141-1144.
50. Hattori N. Macroprolactinaemia: a new cause of hyperprolactinaemia // *J. Pharmacol. Sci.* - 2003, Jul.; 92(3): 171-177.
51. Hattori N. The frequency of macroprolactinaemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1996; 81 (2): 586-590.
52. Heaney A.P., Fernando M., Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas // *J. Clin. Investigation*. - 2003; Vol. III, 9:1381-1388.
53. Hughes N., Winnik W., Dunyach J. High-sensitivity quantitation of cabergoline and pergolide using a triple-quadrupole mass spectrometer.
54. Ismail Tuncer Degim, Fusun Acarturk, Deniz Erdogan and Nese Demirez Lortlar. Transdermal Administration of Bromocriptine // *Biol. Pharm. Bull.* — 2003; 26(4): 501-505.
55. Jarvinen H. Tiazolidindiones; drug therapy // *New Engl. J. Med.* - 2004; 351: 1106-1118.
56. Johri A.M., Heaton J.P., Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia // *Int. J. Impot Res.* — 2001, Jun.; 13(3): 176—182.
57. Keller R., Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinaemia // *Neurol Sci.* — 2002, Dec; 23(5): 233-5.

58. Kim H., Ann Y. Role of peroxisome proliferators-activated receptor-gamma in the glucose-sensing apparatus of liver and beta-cells // *Diabetes*. — 2004; Vol.-53: S. 1.
59. Kruger T.H., Haake P., Hartmann U., Schedlowski M., Exton M.S. Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? // *Neurosci Biobehav. Rev.* - 2002, Jan.; 26(1): 31-44.
60. Kruger T.H., Haake P., Haverkamp J., Kramer M., Exton M.S., Sailer B., Leygraf N., Hartmann U., Schedlowski M.J. Effects of acute prolactin manipulation on sexual drive and function in males // *Endocrinol.* — 2003, Dec; 179(3): 357-65.
61. Leanos-Miranda A., Pascoe-Lira D., Chavez-Rueda K.A., Blanco-Favela F. Persistence of macroprolactinaemia due to antiprolactin antibody before, during, and after pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001; 86(6): 2619-2624
62. Leslie H., Courtney C.H., Bell P.M., Hadden D.R. Laboratory and clinical experience in 55 patient with macroprolactinaemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2001; 86 (6): 2743-2746.
63. Levy M.J., Matharu M.S., Goadsby P.J. Prolactinomas, dopamine agonists and headache // *European Journal of Neurology.* — 2003; 10: 169-173.
64. Brooks P.L., Vella E.T., Wynne-Edwards K.E. Dopamine agonist treatment before and after the birth reduces prolactin concentration but does not impair paternal responsiveness in Djungarian hamsters, *Phodopus campbelli* // *Hormones and Behavior.* - 2005; 47: 358-366.
65. Lombardo F., Gandini L., Santulli M., Jannini E.A., Dondero F., Lenzi A. Endocrinological diagnosis in sexology // *J. Endocrinol. Invest.* — 2003; 26(3 Suppl): 112-114.
66. Ma E., Lau J., Grattan D.R., Lovejoy D.A. and Wynne-Edwards K.E. Male and Female Prolactin Receptor mRNA Expression in the Brain of a Biparental and a Uniparental Hamster, *Phodopus*, Before and After the Birth of a Litter // *Journal of Neuroendocrinology.* - 2005; Vol. 17: 81-90.
67. Masuzaki H., Paterson J., Shinyama H. et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome // *Science.* - 2001; 294: 2166-2170.
68. McClellan K.A., Robertson F.G., Kindblom J., Wennbo H., Tornell J., Bouchard B., Kelly P.A., Ormandy C.J. Investigation of the role of prolactin in the development and function of the lacrimal and Harderian glands using genetically modified mice // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2001, Jan.; 42(1): 23-30.
69. Meaney A.M., O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia // *Life Sci.* - 2002, Jul. 19; 71(9): 979-92
70. Medras M., Jankowska E.A. Hyperprolactinemia and sexual activity of men - clinical aspect // *Pol. Arch. Med. Wewn.* - 2004, Mar.; 111(3): 327-331.
71. Men with Prolactinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 89(6): 2770-2775.
72. Molitch M.E. Medical treatment of prolactinomas // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* - 1999, Mar.; 28(1): 143-169, vii.
73. Molitch M.E. Disorders of prolactin secretion // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* - 2001, Sep.; 30(3): 585-610.
74. Morton N.M., Paterson J.M., Masuzaki H., Holmes M.C. et al. Novel adipose tissue - mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 117-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - deficient mice // *Diabetes.* - 2004; Vol. 53.
75. Motta T., de Vincentiis S., Marchini M., Colombo N., D'Alberion A. Vaginal cabergoline in the treatment of hyperprolactinemic patients intolerant to oral dopaminergics // *Fertil. Steril.* - 1996, Feb.; 65(2): 440-442.
76. Nagi D.K., Vani D.H. Diabetic fatty liver. *Diabetes UK // Diabetic Medicine.* -2005; 22: 1-21.
77. Olukoga A.O. Macroprolactinaemia is clinically important // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2002; 87(10): 4833-4834.
78. Olukoga A.O., Kane J.W. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition // *Clin. Endocrinol.* - 1999; 51: 119.
79. Del Dotto P., Gambaccini G., Caneparo D., Berti C. Bedtime cabergoline in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness induced by dopamine agonists // *Neurol. Sci.* — 2003; 24: 170-171.

80. Pinto L.P., Hanna F.W.F., Evans L.M., Davies J.S., John R. and Scanlon M.F. The TSH response to domperidone reflects the biological activity of prolactin in macroprolactinaemia and hyperprolactinaemia // *Clinical Endocrinology*. — 2003; 59: 580-584.
81. Piroli G.G., Pietranera L., Grillo C.A., De Nicola A.F. Gender differences in the expression of galanin and vasoactive intestinal peptide in oestrogen-induced prolactinomas of Fischer 344 rats. // *J. Neuroendocrinol.* — 2004, Jan.; 16(1): 64-71.
82. Pivonello R., Matrone C, Filippella M., Cavallo L.M. Dopamine Receptor Expression and Function in Clinically Nonfunctioning Pituitary Tumors: Comparison with the Effectiveness of Cabergoline Treatment // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 89(4): 1674-1683.
83. Ramot Y., Rapoport M.J., Hagag P., Wysenbeek A.J. A study of the clinical differences between women and men with hyperprolactinaemia // *Gynecol. Endocrinol.* - 1996, Dec; 10(6): 397-400.
84. Ricci G., Giolo E., Nucera G., De Seta F., Guaschino S. Pregnancy in Hyperprolactinemic infertile women treated with vaginal bromocriptine: report of two cases and review of the literature // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2001; 51(4): 266-270.
85. Rosa M., Zarrilli S., Vitale G., Somma C.D. Six Months of Treatment with Cabergoline Restores Sexual Potency in Hyperprolactinemic Males: An Open Longitudinal Study Monitoring Nocturnal Penile Tumescence // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2004; 89(2): 621-625.
86. Rutkowski S., Bode U., Deinlein F., et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone // *N. Engl. J. Med.* — 2005; 352: 978-986.
87. Saeki N., Nakamura M., Sunami K., Yamaura A. Surgical indication after bromocriptine therapy on giant prolactinomas: effects and limitations of the medical treatment // *Endocr. J.* - 1998, Aug.; 45(4): 529-537.
88. Schlechte J.A. Editorial: the macroprolactin problem // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2002; 87(12): 5408-5409.
89. Schlechte M.D., Janet A. Prolactinoma // *New england journal of medicine*. -2003, Nov. 20; 349: 21.
90. Selim Aslan Murat Findik. Induction of abortion in queens by administration of cabergoline (Galastop TM) solely or in combination with the PGF2 α analogue Alfaprostol (GabbrostimTM) // *Theriogenology*. - 2004; 61: 1471-1475.
91. Selvarajah D., Webster J., Ross., Newell-Price J. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting somatostatin analogues in the management of acromegaly // *European Journal of Endocrinology*. - 2005; 152: 569-574.
92. Sigala S., Martocchia A., Missale C. Increased serum concentration of nerve growth factor in patients with microprolactinoma // *Neuropeptides*. — 2004; 38:21-24.
93. Silva E.J., Felicio L.F., Nasello A.G., Zaidan-Dagli M., Anselmo-Franci J.A. Prolactin induces adrenal hypertrophy // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2004, Feb.; 37(2): 193-199. Epub. - 2004, Jan. 30.
94. Smala A.M., Spottke E. Lactotroph Associations in the Pars Distalis of the Male Equine Pituitary Gland // *Journal of Neuroendocrinology*. - 2004; Vol. 16: 432-440.
95. Smith T.P., Suliman A.M., Fahie-Wilson M.N., Mc Kenna T.J. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002; 87: 5410-5415.
96. Suliman A.M., Smith T.P., Gibney J., McKenna T.J. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening // *Clin. Chem.* - 2003; 49(9): 1434-1436.
97. Toldy E., Zoltan L., Szabolcs I. Hyperprolactinemia // *Endocrine*. - 2003; 22 (3): 267-273.
98. Townsend J., Sneddon C.L. and Tortonese D.J. Gonadotroph Heterogeneity, Density and Distributio Orv Hetil // *Bristol Neuroscience*. — 2003; 26; 144(43): 2121-2127.
99. Tuzcu A., Bahceci M., Dursun M., at al. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia // *J. Endocrinol. Invest.* - 2003; 26: 341-346.
100. Walsh J.P., Pullan P.T. Hyperprolactinaemia in males: a heterogeneous disorder // *Aust. N. Z. J. Med.* - 1997, Aug; 27(4): 385-390.
101. Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome // *Nutrition and Metabolism*, 2:3 doi: 10.1186/1743-7075-2-3. - 2005.

102. Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A., Cushman S.W. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle // *Metabolism*. - 1998; 47: 3-6.
103. Zink M., Mase E., Dressing H. Ziprasidone-augmentation of clozapine // *Psychiatr Prax.* - 2004, Jul.; 31(5): 259-261.