

МРНТИ 76.29.48

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Л.И. Астафьева¹, В.Н. Локшин², Ю.Г.Сиднева¹, Ш.К.Кармбаева²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Федерация, Москва

²Международный центр клинической репродуктологии PERSONA, Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышением уровня пролактина в крови. Наиболее часто гиперпролактинемия вызывают пролактиномы - опухоли из лактотрофных клеток аденогипофиза. Прием лекарственных препаратов, в том числе антидепрессантов, механизм действия которых связан с дофаминовой системой, сопровождается лекарственной гиперпролактинемией. Высокий уровень пролактина в крови может приводить к нарушению сексуальной и репродуктивной функций, как у женщин, так и у мужчин. Это одна из наиболее частых причин эндокринного бесплодия у пациентов обоих полов. В настоящее время методом выбора гиперпролактинемии, в общем, и пролактином, в частности, является терапия агонистами дофамина, которая приводит к нормализации уровня пролактина, уменьшению размера пролактином, восстановлению менструального цикла и овуляции у женщин, восстановлению эректильной функции и либидо, улучшению качества спермы у мужчин и репродуктивной функции у пациентов обоих полов. В обзоре представлены данные о патогенезе, эпидемиологии, клинической картине и методах лечения гиперпролактинемии. Представлена тактика введения пациенток с пролактиномой во время беременности, а также способы лечения опухолей, резистентных к медикаментозной терапии.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, пролактиномы, пролактин, аденомы гипофиза, бесплодие, репродуктивные нарушения.

Пролактин (ПРЛ) – гормон, продуцируемый лактотрофными клетками аденогипофиза, и обладающий широким спектром биологического действия в организме, как у женщин, так и у мужчин. Хорошо известно, что в норме ПРЛ поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона, наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию, в период беременности подготавливает молочные железы к лактации, в послеродовом периоде стимулирует образование молока. Влияние ПРЛ на мужской организм долго оставалось неизученным, однако в настоящее время показана его многогранная роль в репродуктивной функции, в том числе поддержании сперматогенеза, регуляции энергетического метаболизма в сперматозоидах, потенцировании действия тестостерона, усиления подвижности сперматозоидов и их таксиса к яйцеклеткам и др. Действие ПРЛ не ограничивается только репродуктивной системой; показана его роль в регуляции водно-электролитного, жирового и углеводного обмена, а также в работе иммунной системы.

Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышением уровня пролактина (ПРЛ) в крови, которое может приводить к нарушению репродуктивной функции у пациентов обоих полов, воздействуя на различные уровни системы гипоталамус – гипофиз – гонады [1,2]. Гиперпролактинемия отмечается у 25-30% бесплодных пар, это одна из наиболее частых причин

эндокринного бесплодия у женщин и первая по частоте встречаемости у мужчин. Повышенный уровень ПРЛ вызывает подавление нормальной пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) у пациентов обоих полов, тем самым ингибируя выработку гонадотропинов в гипофизе, что в свою очередь приводит к нарушению секреции половых гормонов [3].

Кроме того, ПРЛ может воздействовать непосредственно на яичники у женщин и яички у мужчин. Исследования *in vitro* у женщин показали, что ПРЛ подавляет секрецию эстрогена и прогестерона [4]. Снижение уровня эстрадиола, а также ФСГ приводит к подавлению овариальной ароматазной активности [5].

В последних исследованиях показана роль ПРЛ в подавлении секреции киспептинов – недавно открытого класса пептинов, которые являются мощными стимуляторами ГнРГ и гонадотропинов у пациентов обоих полов. ПРЛ, действуя непосредственно на нейроны, экспрессирующие киспептины, подавляет секрецию киспептинов, что приводит к снижению секреции ГнРГ и гонадотропинов. Киспептины, в свою очередь, по-видимому, способствуют контролю продукции ПРЛ, что предполагает двунаправленное взаимодействие между ПРЛ и киспептином [6].

Клинически синдром гиперпролактинемии у женщин проявляется нарушением менструального цикла различной степени от олиго-/ опсоменореи до аменореи (пер-

вичной и вторичной), хронической ановуляцией и бесплодием. К частому проявлению гиперпролактинемии относится синдром поликистозных яичников [7].

Стимуляция ПРЛ молочных желез приводит к появлению лактореи. Однако этот процесс зависит от уровня эстрогенов в крови; при этом у женщин с длительным дефицитом эстрогенов отмечается регресс лактореи.

У мужчин гиперпролактинемия приводит к подавлению продукции тестостерона и нарушению сперматогенеза в результате подавления секреции ГнРГ и гонадотропинов гипофиза, а также прямого ингибирующего влияния на сперматогенный эпителий яичек. В результате блокады 5α -редуктазы происходит редукция конверсии тестостерона в дегидротестостерон. Истощение ДА в дофаминергических нейронах может играть главную роль в копулятивном цикле, особенно ослаблении либидо.

Клиническая картина у мужчин с гиперпролактинемией проявляется снижением либидо, эректильной дисфункцией, нарушением качества спермы (олигозооспермией, астенозооспермией, азооспермией) и бесплодием. Гиперпролактинемия является одной из частых причин мужского бесплодия (до 15 % случаев), в связи с чем у каждого мужчины с бесплодием целесообразно определение ПРЛ.

При длительной гиперпролактинемии из-за часто появляющегося дефицита эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин развивается остеопороз, характеризующийся снижением костеобразования и сопровождающийся снижением уровня остеокальцина в крови. У 40-60% пациентов отмечается ожирение и инсулинорезистентность [1,8].

Выделяют физиологические и патологические причины гиперпролактинемии. К физиологическим относят беременность, лактацию, половой акт у женщин, психологический стресс, хирургические вмешательства, сон, прием белковой пищи и др.

Основными причинами, вызывающими патологическую гиперпролактинемию, являются пролактиномы и лекарственные препараты, механизм действия которых связан с дофаминовой системой [9,10]. К ним относят: противосудорожные препараты, антидепрессанты (амитриптилин и др.), блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин и др.), ингибиторы синтеза дофамина (метилдопа и др.), блокаторы дофаминовых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов (верапамил), блокаторы дофамина (метоклопрамид др.), антагонисты ацетилхолина, различные нейростимуляторы, опиаты и препараты кокаина, а также оральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов. При подозрении на медикаментозную гиперпролактинемию рекомендуется исследование уровня ПРЛ через 3 дня после прекращения приема препарата или его замены на другой. Отмену или замену психотропных препаратов, вызывающих гиперпролактинемию, должен проводить лечащий психиатр.

Пролактиномы - опухоли из лактотрофных клеток гипофиза, продуцирующих ПРЛ в избыточном количестве. Маркером пролактиномы является высокий уровень ПРЛ (обычно выше 2000 мЕд/л (100 нг/л) и наличие опухоли гипофиза по данным МРТ исследования.

Согласно современным публикациям распространенность аденом гипофиза в популяции составляет 680-940 случаев на миллион населения. При этом пролактиномы являются наиболее часто встречаемыми аденомами и выявляются в 51 - 66% случаев всех опухолей гипофиза. [11,12,13,14].

Пролактиномы, преимущественно, встречаются у женщин и мужчин в репродуктивном возрасте. Отмечается значимое гендерное различие в частоте встречаемости этих опухолей. Они в 2,8-4,3 раз чаще выявляются у женщин, однако существуют и возрастные различия [15]. Так, в молодом возрасте - соотношение женщин и мужчин составляет 10 : 1. В среднем возрасте - частота встречаемости у мужчин и женщин примерно одинаковая. У детей пролактиномы встречаются крайне редко и в основном в пубертатном возрасте. Частота встречаемости этих опухолей у пожилых людей также низкая. Среди пациентов с аденомами гипофиза старше 65 лет пролактиномы выявляются только в 4-10% случаев [16,17].

В зависимости от размера выделяют микро- (аденомы размером менее 10 мм в диаметре) и макропролактиномы (более 10 мм в диаметре). ПРЛ-секретирующие макроаденомы гипофиза в клинической практике выявляются значительно реже в сравнении с микропролактиномами.

Микропролактиномы встречаются преимущественно у женщин, тогда как макропролактиномы - у мужчин. Большие и гигантские пролактиномы редки, описаны в основном у мужчин и для лечения представляют самую сложную группу из всех пролактином [18,19].

Как правило, микропролактиномы ассоциированы с уровнем ПРЛ более 2000-3000 мЕд/л (100-150 нг/л), макропролактиномы с уровнем ПРЛ более 10000 мЕд/л (500 нг/л).

Гиперпролактинемия менее 2000 мЕд/л (100 нг/л) можно трактовать как умеренную, и ее причины могут быть различны: нарушение дофаминергической регуляции при компрессии ножки гипофиза гормонально-неактивными опухолями гипоталамо-гипофизарной области, лимфоцитарный гипофизит, первичный гипотиреоз, феномен макропролактинемии и др.

Клиническая картина микропролактином проявляется синдромом гиперпролактинемии. При макропролактиномах помимо синдрома гиперпролактинемии выявляются симптомы «масс-эффекта» опухоли, характер которых определяется преимущественным направлением роста опухоли. Супраселлярный рост опухоли приводит к появлению зрительных нарушений в виде битемпоральной гемианопсии и снижению остроты зрения; инвазия в кавернозный синус - к поражению III и VI черепных нервов и появлению глазодвигательных нарушений; гипопитуитарные нарушения могут возникать в результате непосредственного сдавления аденогипофиза, нарушения гипоталамического контроля вследствие компрессии стебля гипофиза. При пролактиномах больших и гигантских размеров могут возникать эпилептические приступы.

Диагностика гиперпролактинемии заключается, как минимум в двукратном исследовании уровня ПРЛ в крови. При гиперпролактинемии целесообразно исследова-

ние уровня ТТГ для исключения гипотиреоза и проведения теста на беременность у женщин репродуктивного возраста. Частые диагностические ошибки в практике связаны с феноменом макропролактинемии в случаях выявления гиперпролактинемии у пациентов при отсутствии каких-либо клинических проявлений. При макропролактинемии в крови преобладают комплексы молекул ПРЛ с иммуноглобулином класса G, обладающие большим молекулярным весом и низкой биоактивностью. В настоящее время эффективным способом выявления макропролактина является реакция преципитации с этиленгликолем. У пациентов с гиперпролактинемией рекомендуется исключение феномена макропролактинемии во избежание неоправданного назначения агонистов дофамина [1].

У пациентов с аденомой гипофиза необходима оценка других гипофизарных гормонов, включая кортизол, АКТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ и тестостерон/эстрадиол для исключения гипопитуитарных нарушений и смешанной секреции аденом гипофиза.

Для лечения гиперпролактинемии в общем, и пролактином, в частности, применяются препараты из группы агонистов дофамина:

Каберголин – эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1-2 раза в неделю.

Бромокриптин – эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов. Препараты бромокриптина первыми стали применяться для лечения гиперпролактинемии с начала 70-х годов прошлого столетия [20].

В отличие от каберголина, бромокриптин является неселективным агонистом дофаминовых рецепторов в головном мозге, что определяет большее количество побочных эффектов. Хинаголид – неэрголиновый селективный агонист дофаминовых рецепторов.

В настоящее время препаратом выбора для лечения гиперпролактинемии, в том числе опухолевого генеза, является каберголин. Каберголин зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат в лечении ПРЛ-секретирующих микро- и макроаденом гипофиза [21,22]. В плацебо-контролируемом исследовании лечение каберголином в течение 12-24 месяцев приводило к нормализации уровня ПРЛ у 95% пациентов с микроаденомой гипофиза. Восстановление менструальной функции наблюдалось у 82% женщин с аменореей. В ретроспективном исследовании 455 пациентов, нормализация уровня ПРЛ отмечена у 92% пациентов с идиопатической гиперпролактинемией и микропролактиномой и в 77% пациентов с макропролактиномой [23].

У 80% мужчин с ПРЛ-секретирующими микро- и макроаденомами на фоне лечения агонистами дофамина отмечается нормализация уровня ПРЛ. Было показано, что терапия каберголином восстанавливает эректильную функцию, а также существенно улучшает качество спермы (отмечается увеличение количества и подвижности сперматозоидов) [24].

При лечении каберголином 176 пациентов с макропролактиномой (из которых в 54% случаях опухоли были большого и гигантского размеров), уменьшение размеров опухоли отмечено у 85%, улучшение или вос-

становление зрительных функций у 80% пациентов, нормализация уровня ПРЛ удалось достичь у 87% больных, получавших терапию каберголином не менее двух лет; менструальная функция восстановилась у 45% репродуктивного женщин, а улучшение андрогенного статуса отмечено у 80% мужчин [25].

При проведении мета-анализа было показано, что терапия каберголином у пациентов с ПРЛ-секретирующей аденомой гипофиза приводит к уменьшению размера опухоли (62%), улучшению зрительных функций у пациентов, исходно имевших зрительные нарушения (67%), восстановлению менструального цикла (78%), восстановлению репродуктивной функции (53%), улучшению сексуальной функции (67%), регрессу лакторреи (86%) и нормализация уровня ПРЛ (68%) [26].

Диапазон доз каберголина при лечении гиперпролактинемии обычно колеблется от 0,25 до 3 мг в неделю (79-82).

Как бромокриптин, так и каберголин показали хороший профиль безопасности при продолжении терапии на ранней стадии беременности. При наблюдении более 6000 случаев беременностей на фоне приема бромокриптина и более 900 случаев на фоне приема каберголина не описано увеличения частоты спонтанных выкидышей, преждевременных и множественных родов, а также пороков развития плода. Последующие обследования детей, матери которых получали бромокриптин или каберголин во время беременности, не выявили каких-либо аномалий развития.

Тем не менее, учитывая, что одной из главных целей лечения является индукция беременности, рекомендуется отмена агонистов дофамина у большинства женщин с пролактиномой при подтверждении беременности. Исследование ПРЛ во время беременности неинформативно и не отражает активность опухоли. Риск роста микропролактиномы у беременных женщин низкий и не превышает 2-3% случаев. При макропролактиномах этот риск значительно выше и достигает 20-30% случаев; рекомендуется динамическое наблюдение, осмотр офтальмолога 1 раз в 2-3 мес, МРТ без введения контраста в случае появления зрительных нарушений. При отрицательной динамике роста опухоли рекомендуется возобновление терапии бромокриптином или каберголином. При отсутствии эффекта может рассматриваться вопрос о проведении трансфеноидальной аденомэктомии во время беременности. Грудное вскармливание не оказывает провоцирующего влияния на рост опухоли и не противопоказано женщинам с пролактиномой. Однако, рекомендуется ограничить период кормления до 6-12 мес. В случае отрицательной динамики роста опухоли во время беременности целесообразен отказ от грудного вскармливания [27,28].

Наибольшие трудности в лечении представляют пролактиномы, резистентные к медикаментозной терапии. К ним относят опухоли, размер которых в ходе лечения не уменьшается менее 50% от первоначального объема или отсутствует нормализация уровня ПРЛ на фоне максимально переносимых доз агонистов дофамина.

В настоящее время возможны следующие методы лечения больных с фармакорезистентными опухолями:

- у пациентов, резистентных к бромокриптину, назна-

чение каберголина, может привести к появлению «чувствительности» опухоли.

- большинство пациентов уже на фоне приема низких доз агонистов дофамина «отвечают» быстрым снижением уровня ПРЛ. Однако у 18% больных с макропролактиномой наблюдается «пошаговое» снижение уровня ПРЛ в ответ на каждое повышение дозы препарата. Из них у 30% повышение дозы препарата до 7 мг в неделю приводит к снижению ПРЛ и восстановлению гонадотропной функции [11].

- альтернативным методом медикаментозного лечения может быть трансфеноидальное эндоназальное эндоскопическое удаление пролактином. Результаты радикального удаления эндоселлярных опухолей достигают 80-90%, а риск нейрохирургического лечения крайне низкий. Конечно, эти данные не следует экстраполировать на все нейрохирургические центры. Альтернатива медикаментозному лечению может быть применима в специализированных гипофизарных отделениях нейрохирургами с большим опытом трансфеноидальных операций. Абсолютными показаниями для хирургического метода лечения пролактином, помимо фармако-

зистентных случаев, являются развившиеся осложнения: кровоизлияние в аденому гипофиза и ликворея на фоне приема агонистов дофамина. Спонтанное развитие неврологического дефицита в виде зрительных нарушений на фоне кровоизлияния в опухоль требует срочного хирургического вмешательства.

- лучевое лечение может быть эффективно в контроле роста опухоли, хотя его эффективность в нормализации ПРЛ низкая. Кроме того, этот метод лечения часто сопровождается нарушением функции гипофиза (гипопитуитаризмом). Поэтому лучевое лечение применяется только при неэффективности медикаментозного и хирургических методов лечения.

- женщинам с микроаденомой, которые не планируют беременность, может быть назначена терапия эстрогенами. Если главная цель терапии – возможность иметь беременность, у пациенток с фармакорезистентной микроаденомой, для индукции овуляции могут быть использованы кломифен цитрат, гонадотропины и курсы ГнРГ. В отношении макропролактином, учитывая риск прогрессии опухоли, эти методы практически не применяются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59. № 6. С. 19-26.
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
3. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Responses to bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab. 1984; 59:941-8.
4. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. J Clin Endocrinol Metab. 1982;54:1246-50
5. Krasnow JS, Hickey GJ, Richards JS. Regulation of aromatase mRNA and estradiol biosynthesis in rat ovarian granulosa and luteal cells by prolactin. Mol Endocrinol. 1990;4:13-12.
6. Donato J Jr, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. Arch Endocrinol Metab. 2016 Nov-Dec;60(6):587-595. doi: 10.1590/2359-3997000000230.
7. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018 Sep;182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008
8. Andersen M, Glinborg D. Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia. Front Horm Res. 2018;49:29-47. doi: 10.1159/000486000.
9. Milano W, Colletti C, Capasso A. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach. 2017;17(1):38-55. doi: 10.2174/1871530317666170424102332. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach.
10. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. Psychopharmacology (Berl). 2017 Sep 9. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6.
11. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. J Clin Endocr Metab 2006, 91(12):4769-4775. doi:10.1210/jc.2006-1668
12. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010,72(3):377-382. doi:10.1016/j.ccr.2006.04.024
13. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary 2005, 8:3-6
14. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. Pituitary. 2012 doi:10.1007/s11102-012-0454-0
15. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T (2010) Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. J Clin Endocrinol Metab 95(9):4268-4275. doi:10.1210/jc.2010-0537

16. Benbow SJ, Foy P, Jones B, Shaw D & McFarlane IA. Pituitary tumours presenting in the elderly: management and outcome. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1997 46 657–660.
17. Turner HE, Adams CBT & Wass JAH. Pituitary tumours in the elderly: a 20-year experience. *European Journal of Endocrinology* 1999, 140 383–389
18. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Дедов И.И., Калинин П.Л., Кутин М.А., Тенедиева В.Д., Тропинская О.Ф. Различия в клинической симптоматике и ответе макропролактином на терапию агонистами дофамина у мужчин и женщин. *Проблемы эндокринологии*. 2011. Т. 57. № 3. С. 11–16.
19. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002, 97:299–306
20. Pfeiffer RF, Thorner MO. ANNIVERSARY REVIEW: 50 years since the discovery of bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2018 Aug;179(2):R69-R75. doi: 10.1530/EJE-18-0378
21. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692
22. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:5256–5261
23. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A., Beckers A 1999 Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518–2522
24. De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, Lombardi G, Colao A. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):307-13.
25. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Дедов И.И., Калинин П.Л., Кутин М.А., Шкарубо А.Н., Фомичев Д.В, Тенедиева В.Д., Тропинская О.Ф. Сравнительное исследование результатов хирургического и медикаментозного методов лечения макропролактином различной локализации. *Вопросы нейрохирургии* 2001, Т 75, N 4, стр 3-9
26. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, Fernández-Balsells MM, Bagatto A, Coto-Yglesias F, Carey J, Elraiyah TA, Erwin PJ, Gandhi GY, Montori VM, Murad MH. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012 Jul 24;1:33. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.
27. Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and Tumor Outcomes in Women with Prolactinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017 Jul 13. doi: 10.1055/s-0043-112861
28. Maiter D. *Ann Endocrinol (Paris)*. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. 2016 Jun;77(2):128-34. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.001

REFERENCES

1. Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Yu., Rozhinskaya L.Ya., Dedov I.I. *Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po klinike, diagnostike i metodam lecheniya giperprolaktinemii*. Problemyi endokrinologii. 2013. Т. 59. # 6. S. 19-26.
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
3. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59:941–8.
4. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:1246–50
5. Krasnow JS, Hickey GJ, Richards JS. Regulation of aromatase mRNA and estradiol biosynthesis in rat ovarian granulosa and luteal cells by prolactin. *Mol Endocrinol*. 1990;4:13–12.
6. Donato J Jr, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Nov-Dec;60(6):587-595. doi: 10.1590/2359-3997000000230.
7. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Sep;182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008
8. Andersen M, Glinborg D. Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia. *Front Horm Res*. 2018;49:29-47. doi: 10.1159/000486000.
9. Milano W, Colletti C, Capasso A. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach. 2017;17(1):38-55. doi: 10.2174/1871530317666170424102332. Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics: From Diagnosis to Treatment Approach.
10. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Sep 9. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6.

11. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocr Metab* 2006, 91(12):4769–4775. doi:10.1210/jc.2006-1668
12. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010,72(3):377–382. doi:10.1016/j.ccr.2006.04.024
13. Ciccarella A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005, 8:3–6
14. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2012 doi:10.1007/s11102-012-0454-0
15. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T (2010) Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 95(9):4268–4275. doi:10.1210/jc.2010-0537
16. Benbow SJ, Foy P, Jones B, Shaw D & McFarlane IA. Pituitary tumours presenting in the elderly: management and outcome. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1997 46 657–660.
17. Turner HE, Adams CBT & Wass JAH. Pituitary tumours in the elderly: a 20-year experience. *European Journal of Endocrinology* 1999, 140 383–389
18. Astafeva L.I., Kadashev B.A., Dedov I.I., Kalinin P.L., Kutin M.A., Tenedieva V.D., Tropinskaya O.F. Razlichiya v klinicheskoy simptomatike i otvete makroprolaktinom na terapiyu agonistami dofamina u muzhchin i zhenshin. *Problemy endokrinologii*. 2011. T. 57. # 3. S. 11-16.
19. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002, 97:299–306
20. Pfeiffer RF, Thorner MO. ANNIVERSARY REVIEW: 50 years since the discovery of bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2018 Aug;179(2):R69-R75. doi: 10.1530/EJE-18-0378
21. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692
22. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:5256–5261
23. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A., Beckers A 1999 Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518–2522
24. De Rosa M, Ciccarella A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, Lombardi G, Colao A. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):307-13.
25. Astafeva L.I., Kadashev B.A., Dedov I.I., Kalinin P.L., Kutin M.A., Shkarubo A.N., Fomichev D.V, Tenedieva V.D., Tropinskaya O.F. Sravnitelnoe issledovanie rezultatov hirurgicheskogo i medikamentoznogo metodov lecheniya makroprolaktinom razlichnoy lokalizatsii. *Voprosy neyrohirurgii* 2001, T 75, N 4, str 3-9
26. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, Fernández-Balsells MM, Bagatto A, Coto-Yglesias F, Carey J, Elraiyah TA, Erwin PJ, Gandhi GY, Montori VM, Murad MH. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012 Jul 24;1:33. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.
27. Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and Tumor Outcomes in Women with Prolactinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017 Jul 13. doi: 10.1055/s-0043-112861
28. Maiter D. *Ann Endocrinol (Paris)*. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. 2016 Jun;77(2):128-34. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.001

SUMMARY

HYPERPROLACTINEMIA IN WOMEN AND MEN: CLINICAL RELEVANCE, DIAGNOSIS AND TREATMENT. A REVIEW OF THE LITERATURE.

L.I. Astafeva¹, V.N. Lokshin², Y.G. Sidneva¹, Sh. Karibayeva²¹N.N. Burdenko national medical research center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation
Moscow, Russia²«PERSONA» the International Centre of Clinical Reproduction
Almaty, Kazakhstan

Hyperprolactinemia is a condition characterized by an increase in prolactin levels in the blood. Most often, hyperprolactinemia is caused by prolactinomas - tumors from the lactotrophic cells of the adenohypophysis. Taking medication drugs, including antidepressants, the mechanism of action of which is associated with the dopamine system, is accompanied by drug hyperprolactinemia. High levels of prolactin in the blood can lead to impaired sexual and reproductive functions in both women and men. This is one of the most common causes of endocrine infertility in patients of both sexes. Currently, the method of choice is hyperprolactinemia, in general, and prolactin, in particular, is dopamine agonist therapy, which leads to normalization of prolactin levels, a decrease in prolactin size, restoration of the menstrual cycle and ovulation in women, restoration of erectile function and libido, improving sperm quality in men and reproductive function in patients of both sexes. The review presents data on the pathogenesis, epidemiology, clinical picture and methods of treating hyperprolactinemia. The tactics of introducing patients with prolactinoma during pregnancy, as well as methods for treating tumors, resistant to drug therapy.

Key words: hyperprolactinemia, prolactinomas, prolactin, pituitary adenomas, infertility, reproductive violations

ТҮЙІНДЕМЕ

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСТЕР, ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІ, ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ӘДЕБИЕТТЕРДІҢ МӘЛІМЕТТЕРІНЕ ШОЛУ.

Л.И. Астафьева¹, В.Н. Локшин², Ю.Г. Сиднева¹, Ш.К. Карибаева²¹ТДРФ «Академик Н.Н. Бурденко атындағы Ұлттық нейрохирургия ғылыми-зерттеу орталығы»
Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау министрлігі
Ресей Федерациясы, Мәскеу² PERSONA Халықаралық клиникалық репродуктология орталығы
Қазақстан, Алматы

Гиперпролактинемия - қандағы пролактин деңгейінің жоғарылауымен сипатталатын жағдай. Көбінесе гиперпролактинемияны пролактиномалар – яғни аденогипофиздің лактотрофиялық жасушаларынан пайда болатын ісіктер туғызады. Дофамин жүйесімен байланысты депрессияға қарсы препараттарды қоса алғандағы дәрі-дәрмектерді қабылдау дәрілік гиперпролактинемиямен бірге жүреді. Қандағы пролактиннің жоғары деңгейі әйелдерде де, ерлерде де сексуалдық және репродуктивті функциялардың бұзылуына әкелуі мүмкін. Бұл екі жыныстағы пациенттерде эндокриндік бедеуліктің ең көп таралған себептерінің бірі. Қазіргі уақытта гиперпролактинемияны, әсіресе пролактинді таңдау әдісі бұл пролактин деңгейін қалыпқа келтіруге, пролактин мөлшерін төмендетуге, әйелдерде етеккір циклын және аналық жасушаның жетілуін (овуляцияны) қалпына келтіруге, эректильді функцияны және либидоны қалпына келтіруге, ер адамдағы ұрық сапасын және екі жыныстағы пациенттерде де репродуктивті функцияны жақсартуға әкелетін - дофаминнің агонистері терапиясы. Шолуда гиперпролактинемияның даму барысы, эпидемиологиясы, клиникалық көрінісі және емдеу әдістері туралы мәліметтер келтірілген.

Жүктілік кезінде пролактиннома бар пациенттерді басқару әдісі, сондай-ақ дәрілік терапияға төзімді ісіктерді емдеу әдістері ұсынылған.

Түйін сөздер: гиперпролактинемия, пролактиномалар, пролактин, гипофиз аденомалары, бедеулік, репродуктивті бұзылымдар