

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 6, Number 324 (2017), 11 – 17

L. I. Astafyeva¹, V. N. Lokshin²

¹ N. N. Burdenko national medical research center of neurosurgery of the ministry of health
of the Russian Federation, Moscow, Russia,

² «PERSONA» the International Centre of Clinical Reproduction, Almaty, Kazakhstan

DISORDERS OF REPRODUCTION IN MEN AND WOMEN WITH HYPERPROLACTINEMIA, TREATMENT METHODS

Abstract. Hyperprolactinemia is a condition characterized by an increase in the level of prolactin in the blood. Most often, hyperprolactinemia is caused by prolactinomas – tumors from lactotrophic cells of the pituitary gland. Also, taking medications, the mechanism of action of which is associated with the dopamine system, is accompanied, so-called, by drug or medicamental hyperprolactinemia. An increased level of prolactin in the blood can lead to a violation of sexual and reproductive functions in men and women. This is one of the most frequent causes of endocrine infertility in patients of both sexes. Currently, the method of choice of hyperprolactinemia is therapy with dopamine agonists, which leads to normalization of prolactin level, prolactin size reduction, menstrual cycle recovery and ovulation in women, sperm quality in men and reproductive function in both sexes. The review presents data on pathogenesis, epidemiology, clinical picture and methods of treatment of hyperprolactinaemia in general, and prolactin in particular. The tactics of introducing patients with prolactinoma during pregnancy, as well as methods of treatment of tumors resistant to drug therapy, are presented.

Key words: hyperprolactinemia, prolactinoma, prolactin, pituitary adenoma, infertility, reproductive disorders.

Л. И. Астафьева¹, В. Н. Локшин²

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

² Международный центр клинической репродуктологии «PERSONA», Алматы, Казахстан

РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ И МЕТОДЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Аннотация. Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышением уровня пролактина в крови. Наиболее часто гиперпролактинемию вызывают пролактиномы – опухоли из лактотрофных клеток гипофиза. Также прием лекарственных препаратов, механизм действия которых связан с дофаминовой системой, сопровождается, так называемой, лекарственной или медикаментозной гиперпролактинемией. Повышенный уровень пролактина в крови может приводить к нарушению сексуальной и репродуктивной функций у мужчин и женщин. Это одна из наиболее частых причин эндокринного бесплодия у пациентов обоих полов. В настоящее время методом выбора гиперпролактинемии является терапия агонистами дофамина, которая приводит к нормализации уровня пролактина, уменьшению размера пролактином, восстановлению менструального цикла и овуляции у женщин, качества спермы у мужчин и репродуктивной функции у пациентов обоих полов. В обзоре представлены данные о патогенезе, эпидемиологии, клинической картине и методах лечения гиперпролактинемии в целом, и пролактином, в частности. 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.

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. Гиперпролактинемия отмечается у 25–30% бесплодных пар, это одна из наиболее частых причин эндокринного бесплодия у женщин и первая по частоте встречаемости у мужчин.

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 [1]. В последних исследованиях показана роль ПРЛ в подавлении секреции ксипептинов – недавно открытого класса пептинов, которые являются мощными стимуляторами ГнРГ и гонадотропинов у пациентов обоих полов. ПРЛ, действуя непосредственно на нейроны, экспрессирующие ксипептины, подавляет секрецию ксипептинов, что приводит к снижению секреции ГнРГ и гонадотропинов. Ксипептины, в свою очередь, по-видимому, способствуют контролю продукции ПРЛ, что предполагает двунаправленное взаимодействие между ПРЛ и ксипептином [2]. 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 [3]. Снижение уровня эстрадиола, а также ФСГ приводит к подавлению овариальной ароматазной активности [4].

Клинически синдром гиперпролактинемии у женщин проявляется нарушением менструального цикла различной степени от олиго-/опсоменореи до аменореи (первичной и вторичной), хронической ановуляцией и бесплодием. К частому проявлению гиперпролактинемии относится синдром поликистозных яичников. Стимуляция ПРЛ молочных желез приводит к появлению лакторей. Однако этот процесс зависит от уровня эстрогенов в крови; при этом у женщин с длительным дефицитом эстрогенов отмечается регресс лакторей.

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 5 α -редуктазы происходит редукция конверсии тестостерона в дегидротестостерон. Истощение ДА в дофаминергических нейронах может играть главную роль в копулятивном цикле, особенно ослаблении либидо [5].

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 [5].

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 [6, 7]. К ним относят: противосудорожные препараты, антидепрессанты (амитриптилин и др.), блокаторы H2-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 нейролептики, 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 [8-11].

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 [12]. 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 [13, 14].

В зависимости от размера выделяют микропролактиномы (аденомы размером менее 10 мм в диаметре) и макропролактиномы (более 10 мм в диаметре). ПРЛ-секретирующие макроаденомы гипофиза в клинической практике выявляются значимо 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 [15, 16].

Как правило, микропролактиномы ассоциированы с уровнем ПРЛ более 2000–3000 мЕд/л (100–150 нг/л), макропролактиномы с уровнем ПРЛ более 10 000 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. 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.

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.

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. 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 [17, 18]. В плацебо-контролируемом исследовании лечение каберголином в течение 12–24 мес 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 [19].

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) [20].

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 восстановление 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% репродуктивных женщин, а улучшение андрогенного статуса отмечено у 80% мужчин [21].

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 лакторей (86%) и нормализации уровня ПРЛ (68%) [22].

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 [23, 24].

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:

1. Назначение другого препарата из группы агонистов дофамина. У пациентов, резистентных к бромокриптину, назначение каберголина, может привести к появлению «чувствительности» опухоли.

2. Прогрессивное повышение дозы препарата. 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 [18].

3. Хирургическое лечение трансфеноидальным доступом может быть альтернативным методов лечения пациентов с потенциально удаляемой пролактиномой.

4. 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

5. «Экспериментальное» лечение. 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. Учитывая отсутствие значимых исследований, такие методы могут быть использованы только в тех ситуациях, когда все другие стандартные методы лечения не имели успеха. В отношении макропролактином, учитывая риск прогрессии опухоли, эти методы практически не применяются.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Sauder S.E., Frager M., Case G.D., Kelch R.P., Marshall J.C. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Responses to bromocriptine // *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59:941–8.
- [2] 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.
- [3] 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
- [4] Krasnow J.S., Hickey G.J., Richards J.S.. Regulation of aromatase mRNA and estradiol biosynthesis in rat ovarian granulosa and luteal cells by prolactin // *Mol Endocrinol.* 1990;4:13–12.
- [5] Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. – М., 2008.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Daly A.F., Rixhon M., Adam C., Dempegioti A., Tichomirowa M.A., 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
- [9] Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. 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
- [10] Ciccarella A., Daly A.F., Beckers A. The epidemiology of prolactinomas // *Pituitary* 2005, 8:3–6
- [11] Gruppeta 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
- [12] 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
- [13] Benbow S.J., Foy P., Jones B., Shaw D. & McFarlane I.A. Pituitary tumours presenting in the elderly: management and outcome // *Clinical Endocrinology (Oxford)*; 1997; 46; 657–660.
- [14] Turner H.E., Adams C.B.T. & Wass J.A.H. Pituitary tumours in the elderly: a 20-year experience // *European Journal of Endocrinology.* 1999, 140 383–389.
- [15] 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.
- [16] Shrivastava R.K., Arginteanu M.S., King W.A. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up // *J Neurosurg.* – 2002, 97:299–306
- [17] Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A.; 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
- [18] Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P., Di Salle F., Rossi F.W., 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

- [19] 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
- [20] De Rosa M.¹, 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.
- [21] 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, № 4. – С. 3-9.
- [22] Wang A.T., Mullan R.J., Lane M.A., Hazem A., Prasad C., Gathaiya N.W., Fernández-Balsells M.M., Bagatto A., Coto-Yglesias F., Carey J., Elraiyah T.A., Erwin P.J., Gandhi G.Y., Montori V.M., Murad M.H. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis // *Syst Rev*. 2012 Jul 24;1:33. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.
- [23] 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
- [24] 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] Sauder S.E., Frager M., Case G.D., Kelch R.P., Marshall J.C. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Responses to bromocriptine // *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59:941–8.
- [2] 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.
- [3] 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
- [4] Krasnow J.S., Hickey G.J., Richards J.S.. Regulation of aromatase mRNA and estradiol biosynthesis in rat ovarian granulosa and luteal cells by prolactin // *Mol Endocrinol*. 1990;4:13–12.
- [5] Mel'nicenko G.A., Marova E.I., Dzeranova L.K., Vaks V.V. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Посobie dlja vrachej. M., 2008.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Daly A.F., Rixhon M., Adam C., Dempegioti A., Tichomirowa M.A., 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
- [9] Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. 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
- [10] Ciccarella A., Daly A.F., Beckers A. The epidemiology of prolactinomas // *Pituitary* 2005, 8:3–6
- [11] Gruppeta 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
- [12] 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
- [13] Benbow S.J., Foy P., Jones B., Shaw D. & McFarlane I.A. Pituitary tumours presenting in the elderly: management and outcome // *Clinical Endocrinology (Oxford)*; 1997; 46: 657–660.
- [14] Turner H.E., Adams C.B.T. & Wass J.A.H. Pituitary tumours in the elderly: a 20-year experience // *European Journal of Endocrinology*. 1999, 140 383–389.
- [15] 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. Vol. 57, N 3. P. 11-16.
- [16] Shrivastava R.K., Arginteanu M.S., King W.A. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up // *J Neurosurg*. 2002, 97:299–306
- [17] Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A.; 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
- [18] Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P., Di Salle F., Rossi F.W., 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
- [19] 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
- [20] De Rosa M.¹, 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.

- [21] Astaf'eva L.I., Kadashev B.A., Dedov I.I., Kalinin P.L., Kutin M.A., Shkarubo A.N., Fomichev D.V., Tenedieva V.D., Tropinskaja O.F. Sravnitel'noe issledovanie rezul'tatov hirurgicheskogo i medikamentoznogo metodov lechenija makroprolaktinoma razlichnoj lokalizacii // Voprosy nejrohirurgii. 2001. Vol. 75, N 4. P. 3-9.
- [22] Wang A.T., Mullan R.J., Lane M.A., Hazem A., Prasad C., Gathaiya N.W., Fernández-Balsells M.M., Bagatto A., Coto-Yglesias F., Carey J., Elraiyah T.A., Erwin P.J., Gandhi G.Y., Montori V.M., Murad M.H. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis // Syst Rev. 2012 Jul 24;1:33. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.
- [23] 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
- [24] 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.

Л. И. Астафьева¹, В. Н. Локшин²

¹ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация,
²Международный центр клинической репродуктологии «PERSONA», Алматы, Казахстан

РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ И МЕТОДЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Аннотация. Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышением уровня пролактина в крови. Наиболее часто гиперпролактинемию вызывают пролактиномы – опухоли из лактотрофных клеток гипофиза. Также прием лекарственных препаратов, механизм действия которых связан с дофаминовой системой, сопровождается, так называемой, лекарственной или медикаментозной гиперпролактинемией. Повышенный уровень пролактина в крови может приводить к нарушению сексуальной и репродуктивной функций у мужчин и женщин. Это одна из наиболее частых причин эндокринного бесплодия у пациентов обоих полов. В настоящее время методом выбора гиперпролактинемии является терапия агонистами дофамина, которая приводит к нормализации уровня пролактина, уменьшению размера пролактином, восстановлению менструального цикла и овуляции у женщин, качества спермы у мужчин и репродуктивной функции у пациентов обоих полов. В обзоре представлены данные о патогенезе, эпидемиологии, клинической картине и методах лечения гиперпролактинемии в целом, и пролактином, в частности. 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.

Л. И. Астафьева¹, В. Н. Локшин²

¹ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация,
²Международный центр клинической репродуктологии «PERSONA», Алматы, Казахстан

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯМЕН АУЫРАТЫН ЕРЛЕР МЕН ӘЙЕЛДЕРДІҢ РЕПРОДУКТИВТІ БҰЗЫЛУЛАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІ

Сведения об авторах:

Астафьева Людмила Игоревна – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, e-mail: Last@nsi.ru

Локшин Вячеслав Натанович – д.м.н., профессор, член-корр. НАН РК, ген. директор Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA»