

Гиперпролактинемия в период постменопаузы: версии и контраверсии

О.Я. Лешенко✉

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Аннотация

Распространенность гиперпролактинемии (ГПРЛ) у женщин в постменопаузе неизвестна и многими исследованиями оценивается как нечастая. Пролактиномы, обнаруженные после менопаузы, обычно являются макроаденомами и долгое время остаются нераспознанными из-за нетипичных клинических признаков или их отсутствия. Потенциал роста пролактином сохраняется после менопаузы, большинство из них инвазивны и сопровождаются высоким уровнем пролактина. Лечение агонистами дофамина обычно длительное, его целями являются уменьшение размеров опухоли, нормализация уровня пролактина, а соответственно, и негативных влияний ГПРЛ. Терапия каберголином позволяет достичь ремиссии заболевания в первые годы после отмены, однако через 5 лет после отмены препарата доля рецидивов увеличивается. В постменопаузе ремиссия пролактином неочевидна. Современный менеджмент пациентов с пролактиномой и/или ГПРЛ в период постменопаузы не имеет четких позиций. Дискуссионные вопросы: неоднозначная связь между уровнем пролактина и раком молочной железы, нет убедительных выводов по улучшению минеральной плотности костной ткани и/или снижению риска переломов при нормализации уровня пролактина, отсутствуют данные о метаболических параметрах после окончания лечения агонистами дофамина, противоречивы сведения, касающиеся уровня пролактина и выраженности многообразных проявлений климактерического синдрома. Применение эстроген-гестагенных препаратов у женщин с ГПРЛ/пролактиномами гипопиза также недостаточно изучено. Таким образом, проблема ГПРЛ в перименопаузальном и постменопаузальном периодах недооценена и нуждается в дополнительных исследованиях, как и разработка диагностических и терапевтических стратегий для потенциальной пользы в отношении потери веса, улучшения чувствительности к инсулину, снижения риска переломов, поддержания сексуальности и психоэмоционального благополучия.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, пролактинома, постменопаузальный период, климакс

Для цитирования: Лешенко О.Я. Гиперпролактинемия в период постменопаузы: версии и контраверсии. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1234–1239. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201073

REVIEW

Hyperprolactinemia in the postmenopause: versions and contraversions

Olga Ya. Leshchenko✉

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Abstract

The prevalence of hyperprolactinemia in postmenopausal women is unknown and has been estimated as infrequent by many studies. Prolactinomas found after menopause are usually macroadenomas and remain unrecognized for a long time due to atypical clinical signs or their absence. The growth potential of prolactinomas persists after menopause, most of them are invasive and accompanied by high prolactin levels. Treatment with dopamine agonists is usually long-term, the goals of which are to reduce tumor size, normalize prolactin levels and the negative effects of hyperprolactinemia. Treatment with cabergoline makes it possible to achieve remission of the disease in the first years after discontinuation, however, the proportion of relapses in postmenopausal women increases 5 years after discontinuation of the drug. Remission of prolactinomas is not evident in postmenopausal women. The modern management of patients with prolactinoma and/or hyperprolactinemia does not have clear positions in the postmenopausal period. Controversial issues remain: an ambiguous relationship between prolactin levels and breast cancer, there are no convincing conclusions on the improvement of bone mineral density and/or a decrease in the risk of fractures with normalization of prolactin levels, there are no data on metabolic parameters after the end of treatment with dopamine agonists, conflicting information about the relationship of prolactin levels and the severity of the manifold manifestations of the climacteric syndrome. The use of estrogen-progestin drugs in women with hyperprolactinemia/prolactinomas is also not well understood. Thus, the problem of hyperprolactinemia in the perimenopausal and postmenopausal period is underestimated and requires additional research, as well as the development of diagnostic and therapeutic strategies for potential benefits in terms of weight loss, improving insulin sensitivity, reducing the risk of fractures, maintaining sexuality and psycho-emotional well-being.

Keywords: hyperprolactinemia, prolactinoma, postmenopausal period, climacteric

For citation: Leshchenko OYa. Hyperprolactinemia in the postmenopause: versions and contraversions. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (10): 1234–1239. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201073

Методы

Проведен всесторонний поиск литературы, включая статьи, опубликованные до декабря 2020 г., с использованием баз данных PubMed, Medline.

В настоящее время накоплено большое количество клинических данных эффективной диагностики и терапии пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией (ГПРЛ) [1–3]. Проблема гиперпролактинемического гипонадизма с точки зрения влияния на менструальную и ре-

продуктивную функцию не вызывает сомнений. Установлено, что ГПРЛ чаще всего поражает женщин в возрасте 25–34 лет, распространенность 10–90 на 100 тыс. человек, встречается у мужчин в 4 раза реже [1–3]. Считается, что частота ГПРЛ как заболевания уменьшается с возрастом. У женщин это вызвано снижением концентрации эстрогена и, следовательно, ингибированием стимуляции лактотрофных клеток. Отсутствие специфических симптомов, характеризующих течение заболевания, означает, что ГПРЛ

Информация об авторе / Information about the author

✉ Лешенко Ольга Ярославна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. научных технологий. Тел.: +7(964)352-15-88; e-mail: loyairk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5335-1248

✉ Olga Ya. Leshchenko. E-mail: loyairk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5335-1248

практически не диагностируется среди женщин в постменопаузальном периоде, а следовательно, нет информации о влиянии ГПРЛ на здоровье женщин в постменопаузе.

Онлайн-опросы по ГПРЛ врачей из разных стран

Анкеты охватывали различные аспекты диагностики и лечения пролактином и ГПРЛ [4–7]. Всего 22–30% респондентов считали, что уровень пролактина (ПРЛ) <2000 мЕд/л исключает наличие пролактиномы. Всего 9–21% респондентов считали, что уровни ПРЛ >5000 мЕд/л совместимы только с макропролактиномами, другие полагали, что это совместимо также с микропролактиномами, макропролактиномами и лекарственной ГПРЛ (50, 42 и 36% соответственно). Также 71% респондентов поддерживали скрининг макропролактином у бессимптомных лиц с ГПРЛ. Что касается лечения, 58–84% респондентов будут лечить микропролактиномы даже при отсутствии симптомов, тогда как 72% респондентов будут лечить их только при наличии симптомов. Также 60 и 49% респондентов выбрали каберголин для лечения макро- и микропролактином соответственно. Всего 48% опрошенных разрешили бы кормление грудью без ограничений, 28% ограничили бы его пациентами с микропролактиномами, и 25% не рекомендовали бы его женщинам с пролактиномами. Также 40–46 и 70–75% респондентов высказались за отмену лечения через 2–3 года после нормализации уровня ПРЛ у пациентов с макро- и микропролактиномами соответственно, тогда как 10–30% респондентов в обоих случаях отказывались от лечения после менопаузы. Авторы опросов специалистов делают вывод, что некоторые из этих практик не соответствуют последним клиническим рекомендациям, а часть врачей игнорируют эту проблему. Надо признать, что проблема ГПРЛ не затрагивала вопросов менеджмента в постменопаузальный период.

Проблемы диагностики ГПРЛ в постменопаузе

Современные клинические рекомендации регламентируют определение базального уровня ПРЛ. В исследовании, целью которого стало определение степени изменчивости ПРЛ в физиологических состояниях, уровни ПРЛ, полученные у 6540 субъектов, разделены на 5 групп: мужчины, женщины в постменопаузе и женщины в пременопаузе в фолликулярной, овуляторной и лютеиновой фазах. Средние и верхние пределы ПРЛ существенно не различались у мужчин и женщин в постменопаузе. Значения ПРЛ значительно выше у женщин в пременопаузе по сравнению с мужчинами и женщинами в постменопаузе. У женщин в пременопаузе медиана и верхний предел ПРЛ значительно выше в фазе овуляции по сравнению с фолликулярной и лютеиновой фазами и в лютеиновой фазе по сравнению с фолликулярной [8].

Большинство женщин с существующим диагнозом пролактиномы после менопаузы не предъявляли специфических жалоб. Надо признать, что обследование анализа крови на ПРЛ регламентируется клиническими симптомами (нарушения менструальной и репродуктивной функции, галакторея), и, соответственно, вероятность такого скрининга присутствует у женщин с менструальной функцией [9]. Тем не менее во многих случаях длительная задержка диагностики пролактином и ГПРЛ у женщин может быть связана с использованием гормональных контрацептивов (регулярные циклы, несмотря на ГПРЛ) или внутриматочных устройств с левоноргестрелом, поэтому

врачи не всегда могут полагаться на гонадные эффекты ГПРЛ [10–12]. В отечественном исследовании Г.А. Мельниченко и соавт. значимое различие ГПРЛ выявлено только в группе старше 45 лет (5932 [2080; 8272] мЕд/л у мужчин, 818 [445; 1448] мЕд/л у женщин; $p < 0,0001$) [13]. Пролактиномы, диагностируемые у женщин в постменопаузе, обычно бывают большими, инвазивными, и зачастую их диагностируют на основании симптомов опухолевидного образования гипофиза. Задержка в диагностике гигантских пролактином у женщин составляла от 2 до более 30 лет [11]. И еще одна непостоянная находка у женщин с макропролактиномами – галакторея (37,5%) [9, 12]. Однако данные относительно галактореи могут быть недооценены, поскольку многими врачами не регистрируются.

В исследовании D. Maier и соавт. галакторею диагностировали у 8 из 24 пациентов с гигантскими пролактиномами в возрасте старше 50 лет. У женщин с гигантскими пролактиномами наблюдали незначительный пик заболеваемости в течение 3-го десятилетия жизни и основной пик в течение 5-го десятилетия. Наиболее частыми симптомами макропролактином у женщин в постменопаузе являются нарушения полей зрения и головная боль, а также имеются сообщения о других атипичных проявлениях, таких как нарушение слуха, гемипарез, деменция и впервые возникшая эпилепсия [10]. D. Deepak и соавт. выявили эпилептические припадки в анамнезе у 6 из 29 пациентов с макропролактиномами с супраселлярным расширением, вторгающимся/сдавливающим окружающие структуры мозга на момент постановки диагноза [14]. Женщины в постменопаузе с пролактиномой могут также внезапно испытывать сильные головные боли, тошноту и недомогания. Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием обнаруживает неоднородное образование с периферическим усилением, подтверждая, что пролактиномы у женщин часто бывают геморрагическими. Достигнут улучшенный контроль над приступами головной боли и тошноты после лечения каберголином [15].

ГПРЛ и кости

Пациенты с пролактиномами имеют пониженную минеральную плотность костной ткани (МПКТ), а потеря костной массы связана с увеличением резорбции костной ткани вследствие гипогонадизма, в том числе индуцированного ГПРЛ [11]. Нормализация ПРЛ и восстановление функции гонад увеличивают МПКТ, однако это не связано с возможной нормализацией костной массы. Одни исследования показали, что, несмотря на низкую МПКТ, у пациентов с ГПРЛ не наблюдается увеличение частоты переломов [16], в других исследованиях сообщалось о более высокой распространенности переломов позвонков у женщин в постменопаузе с нелечеными пролактиномами по сравнению с пациентками, получавшими каберголин [17, 18]. В поперечном исследовании G. Mazzioti и соавт. (2011 г.) участвовали 78 женщин (средний возраст 45,5 года, диапазон 20–81 год) с аденомой гипофиза, секретирующей ПРЛ, и 156 женщин с нормальными значениями ПРЛ. Переломы позвонков были у 32,6% пациентов с аденомой и у 12,8% пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Распространенность переломов позвонков значительно выше у женщин в постменопаузе с аденомой, секретирующей ПРЛ, по сравнению с пациентками в пременопаузе [18]. Авторы исследования делают вывод, что ГПРЛ связана с высокой распространенностью переломов позвонков у женщин с существующими пролактиномами [18]. Отечественными авторами отмечена небольшая положительная динамика

увеличения МПКТ поясничных позвонков ($\pm 2\%$) при лечении каберголином более 6 мес пациентов с гиперпролактинемическим гипогонадизмом [17].

Еще одно исследование подтвердило воздействие ГПРЛ на кости независимо от функции гонад. Авторы этого исследования свидетельствуют о прямом влиянии пролактина на дифференцировку остеобластов и минерализацию *in vitro* [19]. Избыток ПРЛ сам по себе может способствовать хрупкости скелета [18]. Тем не менее вызывает опасения отсутствие проспективных исследований, показывающих, что нормализация уровня ПРЛ у женщин в постменопаузе улучшает МПКТ или снижает риск переломов, что, в свою очередь, подвергает сомнению целесообразность терапии без «уважительной причины» [20].

ГПРЛ и рак молочной железы

Эпидемиологические исследования связи ГПРЛ и риска рака молочной железы (РМЖ) дали противоречивые результаты [20–22]. В одних исследованиях не обнаружено связи между развитием рака груди у женщин в пременопаузе и ГПРЛ, в то время как у женщин в постменопаузе имеются сведения об увеличении риска РМЖ [20]. В литературе обсуждаются роль рецептора ПРЛ в онкогенезе и участие аутокринного/паракринного продуцирования ПРЛ при прогрессировании РМЖ. ПРЛ играет роль в инициации и развитии рака груди, вызывая пролиферацию клеток и ингибируя апоптоз, а также усиление ангиогенеза и миграции клеток, что может вносить значительный вклад в метастазирование рака. Повышенный уровень ПРЛ в плазме часто обнаруживается у пациенток с развитым и поздним раком груди [23]. В метаанализе 2016 г. авторы выявили положительную связь между уровнем ПРЛ в плазме и риском рака груди как при первичных, так и инвазивных опухолях. В частности, такая корреляция особенно заметна для тех, кому поставлен диагноз подтипа ER+/PR+, и у пациенток в постменопаузе [24].

ГПРЛ и соматическое здоровье

В ретроспективном исследовании PROLEARS (1988–2014 гг.) [22] показана связь ГПРЛ с неблагоприятными последствиями для здоровья. У пациентов с микроаденомами гипофиза не наблюдалось повышение смертности, при этом другие подгруппы с макроаденомами гипофиза, лекарственной и идиопатической ГПРЛ продемонстрировали повышенный риск смерти. Лица с лекарственной ГПРЛ также продемонстрировали повышенный риск диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных заболеваний и переломов костей. Авторы делают заключение, что эти риски вряд ли напрямую связаны с повышением сыровоточного ПРЛ, однако ГПРЛ может выступать в качестве биомаркера повышенного риска заболеваний у этих пациентов. ГПРЛ, ведущая к гипозестрогении, может вызывать изменения липидного спектра, аналогичные нарушениям у здоровых женщин в период менопаузы: увеличение содержания общего холестерина (ОХС) сыворотки крови, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности с одновременным снижением липопротеидов высокой плотности. Показано, что перечисленные нарушения способствуют повышению атерогенности плазмы крови, увеличивают риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин в период менопаузы [22].

Есть данные, что ПРЛ может способствовать агрегации тромбоцитов [25], однако другие авторы аргументируют,

что пациенты с пролактиномами, по-видимому, не имеют более высокого риска тромбоза [26].

В исследовании, посвященном изучению влияния хронической ГПРЛ на содержание глюкозы и инсулина у мышей, показано значимое повышение содержания этих показателей в течение 12 мес наблюдения после искусственно вызванной ГПРЛ [26].

Есть мнение, что ГПРЛ связана с увеличением массы тела (МТ) и ожирением, а также инсулинорезистентностью [27, 28]. Показано, что терапия агонистами дофамина (АгД) может улучшить метаболический синдром у пациентов с пролактиномой и снизить уровень глюкозы у пациентов с диабетом [29]. В ретроспективном исследовании результатами были изменения параметров метаболизма глюкозы и липидов у пациентов с ГПРЛ после достижения нормопролактинемии при лечении каберголином [29, 30]. Наблюдалось значительное снижение медианного уровня ЛПНП и ОХС, но без изменений липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также значительное повышение уровня тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин. У пациентов с пролактиномами нормализация повышенного уровня ПРЛ при лечении каберголином сопровождалась значительным снижением ЛПНП и ОХС [30].

В литературе отсутствуют данные о влиянии ГПРЛ на метаболические параметры у женщин в период постменопаузы и о том, следует ли рассматривать их в качестве кандидатов на терапию АгД [31]. Таким образом, этот вопрос до сих пор является открытым.

В клинической практике регистрация избыточной МТ, а затем и ожирения на фоне длительно существующей ГПРЛ – довольно часто встречающаяся ситуация [32–34]. У 70–90% пациентов с ГПРЛ и пролактиномами гипофиза выявлены увеличение МТ и прогрессия ожирения, что может свидетельствовать о влиянии ГПРЛ на процессы депонирования жировой ткани [35, 36]. Отмечено преобладание избыточной МТ и ожирения у пациентов с пролактиномами по сравнению с пациентами с нефункционирующими аденомами гипофиза, а снижение МТ зарегистрировано у 70% пациентов с пролактиномами после успешного лечения и нормализации уровня ПРЛ [27].

Ограничение энергии метаболизма липидов, а не потеря МТ, по-видимому, отвечает как за снижение циркулирующих уровней ПРЛ, так и за нормализацию ритма его секреции после бариатрической хирургии. Кроме того, снижение экспрессии липопротеинлипазы в жировой ткани, которое в значительной степени коррелирует со снижением инсулина и ПРЛ, предполагает роль гиперинсулинемии и ГПРЛ в индукции и поддержании ожирения [37]. Еще одно исследование показало, что спонтанное высвобождение ПРЛ значительно усиливается у женщин с ожирением пропорционально размеру их массы висцерального жира. Снижение МТ увеличивало количество рецепторов D_2 , что привело к уменьшению показателей суточной секреции ПРЛ у пациенток с ожирением [38].

Исследование на животных показало, что ограничение калорийности пищи увеличивает гипоталамические уровни дофамина и уменьшает связанную с возрастом потерю его центральных рецепторов [12]. Поскольку регуляция секреции ПРЛ происходит за счет активации рецепторов D_2 , высказано предположение, что увеличение секреции ПРЛ у лиц с ожирением может произойти из-за уменьшения рецепторов D_2 в головном мозге. Тем не менее лептин и эстрадиол изменили секрецию пролактина после снижения МТ. Связь между секрецией пролактина и лептином отмечена в

нескольких работах. Известно, что терапия лептином восстанавливает лактацию у лептин-нокаутных мышей. Прямой стимулирующий эффект лептина на секрецию ПРЛ клетками гипофиза наблюдался *in vitro* и в естественных условиях у крыс. Сокращение концентрации ПРЛ в течение суток в ответ на снижение МТ в исследовании у пациенток с ожирением также значимо связано с уменьшением концентрации лептина в плазме [39].

Один из механизмов орексигенных эффектов ПРЛ – индукция центральной лептинорезистентности и сокращение внутриклеточных сигналов активации рецептора лептина в пределах вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Являются ли они основными ключевыми аспектами, на которые воздействует ПРЛ, чтобы уменьшить эффекты лептина на рацион питания и МТ, пока неясно [40].

Эмоциональные аспекты ГПРЛ

Португальское исследование 2000 г. показало, что ГПРЛ представляет собой риск для развития депрессии, тревоги и других психических симптомов. Не было значительной разницы в частоте психиатрических симптомов среди пациенток с аденомами гипофиза или без них, а также среди лиц, принимавших или не принимавших АгД [41].

В клинической практике изменения полового влечения редко становятся предметом консультации с врачом, несмотря на их высокую распространенность [42]. Гормоны – лишь один из многих факторов, которые способствуют нормальной сексуальной функции у женщин, и информация о влиянии различных эндокринопатий на сексуальность ограничена [43]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние ГПРЛ на сексуальность у женщин в постменопаузе и узнать, уменьшит ли лечение АгД сексуальную дисфункцию.

В исследовании женщин с депрессией в постменопаузе сообщалось о большей тяжести приливов и сопоставимых уровнях гипофизарных гормонов, за исключением повышенного уровня ПРЛ и тиреотропного гормона (ТТГ). У женщин с депрессией было низкое качество сна как по субъективным оценкам, так и по объективным полисомнографическим показателям [44, 45].

ГПРЛ и климактерические расстройства, менопаузальная гормональная терапия

Исследование, продемонстрировавшее влияние ГПРЛ на секрецию гонадотропинов и приливы у женщин в постменопаузе, показало, что лечение АгД связано с нормализацией уровня ПРЛ в плазме, повышением уровня гонадотропина и началом менопаузальных приливов у пациенток. Авторы пришли к выводу, что ГПРЛ может подавлять повышенную секрецию гонадотропинов, которая возникает у женщин в постменопаузе, и предотвращать приливы [46]. Еще одно исследование 2322 женщин в период менопаузы выявило ГПРЛ у 23 пациенток, у 224 женщин с нормальными значениями ПРЛ проведена менопаузальная терапия эстрогеном-гестагеном, в результате чего обнаружено значительное повышение уровня ПРЛ [47]. Исследование, в котором оценивали влияние эстрогена на размер гипофиза, уровень ПРЛ и ТТГ у женщин в постменопаузе, включало 69 женщин, 47 из которых использовали эстроген. Оценка уровня ПРЛ не показала статистически значимой разницы, но средний уровень ТТГ значительно выше в группе лечения. Средняя высота гипофиза в группе, получавшей эстроген, больше, чем у контроля. Авторы сделали вывод о том, что эстроген мо-

жет влиять на размер гипофиза, поскольку средняя разница в высоте гипофиза, оцененная как 0,78 мм, обнаружена у женщин, получавших эстроген [48].

Терапевтические проблемы ГПРЛ/пролактином у женщин в постменопаузе

Каберголин (оригинальный препарат Достинекс®) – это терапия 1-й линии для пролактином, диагностированных в период постменопаузы, и у большинства пациенток оригинальный препарат очень эффективен, так как нормализует уровень ПРЛ в сыворотке крови и происходит уменьшение размера опухоли [12]. Каберголин может поддерживать ремиссию после прекращения 5-летнего курса терапии у пациенток с макропролактиномами [49]. Факторами, связанными с ремиссией после отмены каберголина у пациенток с макропролактиномами, получающих лечение в течение более 5 лет, являются отсутствие инвазии кавернозного синуса и низкий уровень пролактина в сыворотке крови при терапии каберголином до отмены [48].

В ретроспективном исследовании продолжительности терапии АгД более 18 лет макропролактином доза каберголина была снижена до минимума, необходимого для поддержания нормального уровня ПРЛ и достижения контроля объема опухоли [50].

В исследовании отдаленных результатов прекращения лечения АгД у женщин с пролактиномой после менопаузы повторный рост остаточной аденомы обнаружен у 7% пациенток; учитывая ожидаемую продолжительность жизни в постменопаузе, авторы настаивают на регулярном наблюдении за случаями стойкой ГПРЛ [50]. Во французском исследовании лечения макропролактином доза каберголина снижалась до минимума, необходимого для поддержания нормального уровня пролактина и достижения контроля объема опухоли. После нормализации пролактина снижение дозы каберголина почти всегда было успешным, даже когда требовались очень высокие начальные дозы [51].

Описана еще одна подгруппа пациенток с пролактиномами, у которых проявлялся потенциал роста в период менопаузы, несмотря на низкий уровень ПРЛ во время терапии каберголином. Авторы делают предположение, что возраст не гарантирует стабильности опухоли при терапии [10]. Исследования показали, что ответ опухоли при макропролактиномах не коррелирует с возрастом, полом, исходным уровнем пролактина или размером опухоли.

Метаанализ, посвященный рецидивам ГПРЛ после приостановки лечения АгД, показал, что ГПРЛ будет повторяться после отмены терапии у значительной части (21%) пациенток. Вероятность успеха лечения была максимальной, когда каберголин применялся более 2 лет [52].

Каберголин оказывает благотворное влияние при терапии ГПРЛ в постменопаузе. Такое лечение улучшает чувствительность клеток к инсулину и липидный профиль, снижает индекс массы тела и абдоминальное ожирение (все симптомы, вызванные высокими концентрациями ПРЛ) [53]. Другие исследователи считают, что лечение женщин после менопаузы должно быть аналогичным лечению молодых женщин: АгД являются препаратами 1-й линии в терапии ГПРЛ и вызывают уменьшение размеров опухоли, а также количества лактотрофных клеток гипофиза [54]. Такое лечение дает хорошие результаты как у молодых, так и у пожилых пациенток. Предполагается, что при отсутствии симптомов заболевания у пожилых пациенток с микро- и макроаденомами следует проводить магнитно-резонансные исследования, чтобы оценить размер опухоли и ее возможный рост [31].

Заключение

Менопауза может способствовать нормализации ПРЛ, в литературе сообщается о меньшей доле рецидива ГПРЛ после отмены лечения АгД. Однако менопауза не обеспечивает стабильной ремиссии роста опухоли, особенно при инвазивных макропролактиномах. Медикаментозная терапия оригинальным каберголином очень эффективна с точки зрения нормализации уровня ПРЛ и значительного уменьшения размера опухоли. Современная концепция, заключающаяся в том, что пациентки с микропролактиномами должны активно отказываться от терапии в период менопаузы независимо от возможности рецидива ГПРЛ, подвергается критике и возможному пересмотру. Роль ПРЛ в климактерическом периоде, а также механизм действия эстрогенов на секрецию ПРЛ также являются предмета-

ми обсуждения. ГПРЛ – признанная причина вторичного остеопороза, и лечение каберголином может привести к улучшению МПКТ. Более того, ГПРЛ связана с увеличением МТ и инсулинорезистентностью, которая может быть также уменьшена при терапии. Каберголин, по-видимому, столь же эффективен у пациенток в постменопаузе, как и у молодых женщин, вызывает снижение уровня ПРЛ и уменьшение размеров опухоли. Имеются данные, потенциально благоприятствующие лечению каберголином у женщин в постменопаузе с диагнозом ГПРЛ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Список сокращений

АгД – агонисты дофамина
ГПРЛ – гиперпролактинемия
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МТ – масса тела

ОХС – общий холестерин
ПРЛ – пролактин
РМЖ – рак молочной железы
ТТГ – тиреотропный гормон

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(6):19-26 [Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Federal clinical recommendations for clinic, diagnostics, differential diagnosis and methods for treatment of hyperprolactinemia. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(6):19-26 (in Russian)].
2. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:273-88. DOI:10.1210/jc.2010-1692
3. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol*. 2006;65:265-73. DOI:10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x
4. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Национальный опрос по лечению гиперпролактинемии в условиях реальной клинической практики. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):14-9 [Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. The data of national medical interview on hyperprolactinemia treatment in real clinical practice. *Ozhireniye i metabolism*. 2016;13(2):14-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet2016214-19
5. Ji L, Yi N, Zhang Q, et al. Management of prolactinoma: a survey of endocrinologists in China. *Endocr Connect*. 2018;7(10):1013-9. DOI:10.1530/EC-18-0250
6. Beshyah S, Sherif I, Chentli F, et al. Management of prolactinomas: a survey of physicians from the Middle East and North Africa. *Pituitary*. 2017;20(2):231-40. DOI:10.1007/s11102-016-0767-5
7. Vilar L, Naves LA, Casulari LA, Azevedo MF. Management of prolactinomas in Brazil: an electronic survey. *Pituitary*. 2010;13(3):199-206. DOI:10.1007/s11102-010-0217-8
8. Tanner MJ, Hadlow NC, Wardrop R. Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle. *Obstet Gynaecol*. 2011;51(4):321-4. DOI:10.1111/j.1479-828X.2011.01321.x
9. Pekić S, Medic Stojanoska M, Popovic V. Hyperprolactinemia/ Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology*. 2019;109:28-33. DOI:10.1159/000494725
10. Maiter D, Delgrange E. The challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:R213-27.
11. Delgrange E, Raverot G, Bex M, et al. Giant prolactinomas in women. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(1):31-8. DOI:10.1530/EJE-13-0503
12. Green A, Sherlock M, Stewart P, et al. Extensive experience in the management of macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(1):85-92. DOI:10.1111/cen.12418
13. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Бармина И.И., и др. Гендерные особенности гиперпролактинемического синдрома. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(6):26-31 [Melnichenko GA, Dzeranova LK, Barmina II, et al. Gender-specific features of hyperprolactinemia syndrome. *Problemy endokrinologii*. 2009;55(6):26-31 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl200955626-31
14. Deepak D, Daousi C, Javadpour M, MacFarlane IA. Macroprolactinomas and epilepsy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):503-7. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02759.x
15. Sarwar K, Huda M, Van de Velde V, et al. The prevalence and natural history of pituitary hemorrhage in prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2362-7. DOI:10.1210/jc.2013-1249
16. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009;12(2):96-104. DOI:10.1007/s11102-008-0097-3
17. Сметник В.П., Осипова А.А. Гиперпролактинемия: реакция костной ткани и эффективность терапии каберголином. *Проблемы репродукции*. 2000;6:24-9 [Smetnik VP, Osipova AA. Hyperprolactinemia: bone response and the effectiveness of cabergoline therapy. *Problemy reproduksii*. 2000;6:24-9 (in Russian)].
18. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011;14(4):299-306. DOI:10.1007/s11102-011-0293-4
19. Seriwatanachai D, Krishnamra N, van Leeuwen JP. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem*. 2009;107(4):677-85. DOI:10.1002/jcb.22161
20. Faje AT, Klibanski A. The treatment of hyperprolactinemia in postmenopausal women with prolactin-secreting microadenomas: cons. *Endocrine*. 2015;48(1):79-82. DOI:10.1007/s12020-014-0308-9
21. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Васильева Т.О., и др. Гиперпролактинемия у пациентки с распространенным раком молочной железы: клинический случай. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012;2:30-4 [Dzeranova LK, Pigarova EA, Vasilyeva TO, et al. Hyperprolactinemia in a patient with advanced breast cancer: a clinical case. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2012;2:30-4 (in Russian)].

22. Soto-Pedre E, Newey P, Bevan J, Leese G. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocr Connect*. 2017;6(8):580-8. DOI:10.1530/EC-17-0171
23. Goffin V, Touraine P. The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: browsing new potential indications. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(9):1229-44. DOI:10.1517/14728222.2015.1053209
24. Wang M, Wu X, Chai F, et al. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:25998. DOI:10.1038/srep25998
25. Medic Stojanoska M, Mitic G, Mitic I, et al. The influence of hyperprolactinemia on coagulation parameters in females with prolactinomas. *Srp Arch Celok Lek*. 2014;142:314-9.
26. Matsuda M, Mori T, Sassa S, et al. Chronic effect of hyperprolactinemia on blood glucose and lipid levels in mice. *Life Sci*. 1996;58:1171-7. DOI:10.1016/0024-3205(96)00075-6
27. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(5):547-53. DOI:10.1046/j.1365-2265.1998.00403.x
28. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):77-84. DOI:10.1530/eje.0.1470077
29. Andersen M, Glintborg D. Metabolic syndrome in hyperprolactinemia. *Front Horm Res*. 2018;49:29-47. DOI:10.1159/000486000
30. Popovic V, Korbonits M. Metabolic Syndrome Consequent to Endocrine Disorders. *Front Horm Res*. 2018;49:29-47. DOI:10.1159/000486000
31. Iacovazzo D, De Marinis L. Treatment of hyperprolactinemia in post-menopausal women: pros. *Endocrine*. 2015;48(1):76-8. DOI:10.1007/s12020-014-0377-9
32. Leshchenko O, Zhukovets I, Atalyan A. Risk of obesity in adult women with hypothalamic dysfunction in puberty. Observational prospective study. *Endocrine Reviews*. 2017;38(S3):552.
33. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Diagnostic markers of primary infertility in women of reproductive age with hypothalamic dysfunction in the pubertal period. *Int J Biomed*. 2017;7(3):213-7. DOI:10.21103/Article7(3)_OA10
34. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В. Ожирение и ассоциированные с ним факторы риска у подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(3):42-8 [Rychkova LV, Ayurova ZhG, Pogodina AV. Obesity and associated risk factors in adolescents living in rural areas of the Republic of Buryatia. *Ozhireniye i metabolizm*. 2018;15(3):42-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9532
35. Schmid C, Goede D, Hauser R, Brandle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:254-8.
36. Жуковец И.В., Лешенко О.Я., Аталян А.В., Подошвелев Д.Р. Основные гормональные и метаболические механизмы гипоталамической дисфункции у девочек-подростков. *Вопросы практической педиатрии*. 2017;12(5):12-7 [Zhukovets IV, Leshchenko OYu, Atalyan AV, Podoshvelev DR. The main hormonal and metabolic mechanisms of hypothalamic dysfunction in adolescent girls. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2017;12(5):12-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2017-5-12-17
37. Mingrone G, Manco M, Iaconelli A, et al. Prolactin and Insulin Ultradian Secretion and Adipose Tissue Lipoprotein lipase Expression in Severely Obese Women After Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1831-7. DOI:10.1038/oby.2008.297
38. Kok P, Roelfsema F, Frölich M, et al. Activation of Dopamine D2 Receptors Lowers Circadian Leptin Concentrations in Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;81(8):3236-40. DOI:10.1210/jc.2005-2529
39. Ben-Jonathan N, LaPensee ChR, LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocrine Reviews*. 2008;29(1):1-41. DOI:10.1210/er.2007-0017
40. Шишкова В.Н. Ожирение и гиперпролактинемия. *Consilium Medicum*. 2010;12(12):3-6 [Shishkova VN. Obesity and hyperprolactinemia. *Consilium Medicum*. 2010;12(12):3-6 (in Russian)].
41. Oliveira MC, Pizarro CB, Golbert L, Micheletto C. Hyperprolactinemia and psychological disturbance. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(3A):671-6. DOI:10.1590/s0004-282x2000000400012
42. Leshchenko O. Vaginal estriol and injections of autoplasm reduce the symptoms of vulvovaginal atrophy. *Maturitas*. 2019;124:152. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.04.120
43. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt. 2):561-85. DOI:10.1111/j.1743-6109.2009.01629.x
44. Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(1):21-30 [Berdina ON, Madaeva IM, Rychkova LV. Obesity and disturbances in circadian rhythms of sleep and wakefulness: points of contact and prospects for therapy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(1):21-30 (in Russian)]. DOI:10.29413/ABS.2020-5.1.3
45. Madaeva I, Semenova N, Zhambalova RM, et al. Polysomnographic pattern of melatonin therapy in perimenopausal women. *Int J Biomed*. 2020;10(2):161-4. DOI:10.21103/Article10(2)_OA15
46. Scoccia B, Schneider A, Marut E, Scommegna A. Pathological Hyperprolactinemia Suppresses Hot Flashes in Menopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(4):868-71. DOI:10.1210/jcem-66-4-868
47. Metka M, Holzer G, Raimann H, et al. The role of prolactin in the menopause. *Clin Trial Maturitas*. 1994;20(2-3):151-4. DOI:10.1016/0378-5122(94)90011-6
48. Abech D, Moratelli H, Sérgio C, et al. Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thyroid-stimulating hormone concentrations in menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(4):223-6. DOI:10.1080/09513590500279717
49. Watanabe S, Akutsu H, Takano S, et al. Long-term results of cabergoline therapy for macroprolactinomas and analyses of factors associated with remission after withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):207-13. DOI:10.1111/c.13240
50. Santharam S, Fountas A, Tampourlou M, et al. Impact of menopause on outcomes in prolactinomas after dopamine agonist treatment withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):346-53. DOI:10.1111/cen.13765
51. Paeppegay A, Salenave S, Kamenicky P, et al. Cabergoline tapering is almost always successful in patients with macroprolactinomas. *J Endocr Soc*. 2017;1(3):221-30. DOI:10.1210/js.2017-00038
52. Dekkers O, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):43-51. DOI:10.1210/jc.2009-1238
53. Inancli S, Uluogullari A, Ustu Y Effect of cabergoline in insulin sensitivity, inflammation and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine*. 2012;44:193-9. DOI:10.1007/s12020-012-9857-y
54. Karunakaran S, Page RCL, Wass JAH. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol*. 2001;3:295-300. DOI:10.1046/j.1365-2265.2001.01190.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU