

Клинические рекомендации

Гиперпролактинемия

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем,
связанных со здоровьем: E22.1

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения:

Разработчик клинической
рекомендации: Российская ассоциация
эндокринологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение.	6
1.2 Этиология и патогенез.	6
1.3 Эпидемиология.....	7
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	7
1.5 Классификация.	7
2. Диагностика	8
2.1 Жалобы и анамнез.....	8
2.2 Физикальное обследование.....	9
2.3 Лабораторная диагностика.	9
2.4 Инструментальная диагностика.	11
2.5 Иная диагностика.	11
2.6 Особенности диагностики ятрогенной гиперпролактинемии.	11
3.0 Лечение.....	12
3.1 Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза.	12
3.1.1 Тактика отмены агонистов дофамина.	13
3.1.2 Терапия эстроген- и тестостерон-содержащими препаратами при гиперпролактинемии опухолевого генеза.	13
3.2 Лечение гиперпролактинемии неопухолевого генеза.....	14
3.3 Лечение идиопатической гиперпролактинемии.	14
3.4 Лечение ятрогенной гиперпролактинемии.	14
3.5 Хирургическое лечение пролактином.	15
3.6 Лучевая терапия.	15
3.7 Лечение пролактином, резистентных к агонистам дофамина.	15
3.8 Лечение злокачественных пролактином.	16

3.9 Ведение пациенток с пролактиномами во время беременности.	17
3.10 Хирургическое лечение в течение беременности.	18
3.11 Тактика ведения пациенток с гиперпролактинемией после родоразрешения.	18
3.12 Ведение пациенток с пролактиномами в постменопаузе.	18
4.0 Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	19
5.0 Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	19
6.0 Организация медицинской помощи	19
7.0 Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	20
Критерии оценки качества медицинской помощи	20
Список литературы	21
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	29
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	31
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	33
Приложение А3.1 Характеристика лекарственных препаратов для лечения.....	33
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	37
Приложение В. Информация для пациента	38
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	40
Приложение С. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций.....	41

Список сокращений

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

МЭН - синдром множественной эндокринной неоплазии

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

FDA - Food and drug administration

КИ - клиническое исследование

РКИ - рандомизированное контролируемое испытание (рандомизированное клиническое исследование)

РФ - Российская Федерация

УДД - уровень достоверности доказательств

УУР - уровень убедительности рекомендаций

МКБ 10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

Термины и определения

Пролактинома - доброкачественная опухоль из лактотрофов гипофиза, характеризующаяся избыточной секрецией пролактина с развитием синдрома гиперпролактинемии.

Феномен макропролактинемии – лабораторный феномен, заключающийся в преобладании в образце сыворотки крови высокомолекулярной биологически неактивной фракции пролактина.

НООК-эффект - лабораторный артефакт в методике определения уровня пролактина и ряда пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона оказывается ложно заниженным.

Stalk-эффект – сдавление ножки гипофиза объемным образованием, приводящее к нарушению функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Идиопатическая гиперпролактинемия - синдром гиперпролактинемии неустановленной этиологии.

Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия – развитие синдрома гиперпролактинемии на фоне терапии некоторыми лекарственными препаратами.

Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (синдром Вернера, МЭН-1) – группа наследственных аутосомно-доминантных синдромов, обусловленных опухолями или гиперплазией нескольких эндокринных желез. Наиболее типичными компонентами МЭН-1 являются первичный гиперпаратиреоз, опухоли аденогипофиза, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, реже опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы.

Гипопитуитаризм - заболевание, обусловленное частичной или полной утратой функции передней доли гипофиза.

1. Краткая информация

1.1 Определение.

Гиперпролактинемия – стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы [1, 2].

1.2 Этиология и патогенез.

Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез и другие факторы. В основном пролактин синтезируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D₂-рецепторами лактотрофов. Пролактин является многофункциональным гормоном, обладает широким спектром биологического действия: обуславливает инициацию и поддержание лактации, функционирование желтого тела, синтез прогестерона, участвует в регуляции сперматогенеза и овуляторного цикла.

В 60% случаев гиперпролактинемия обусловлена лактотрофными аденомами - пролактиномами, на долю которых приходится около 40 % всех гормонально активных аденом гипофиза. На основании размера пролактиномы классифицируют на микро- (до 10 мм) и макропролактиномы (10 мм и более). Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем пролактина более 2000 мЕд/л, макроаденомы – более 5000 мЕд/л. Уровень пролактина менее 2000 мЕд/л более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза [2].

Гиперпролактинемия также может развиваться вследствие stalk-эффекта при наличии гормонально-неактивного опухолевого образования селлярной области за счет невозможности транспортировки дофамина в гипофиз по портальному гипоталамо-гипофизарному тракту.

Гиперпролактинемия может быть обусловлена сопутствующей патологией или развиваться в связи с нарушением гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов (табл. 1).

При исключении всех патологических причин повышения пролактина устанавливается диагноз идиопатической гиперпролактинемии. Следует подчеркнуть, что повышение уровня пролактина при отсутствии клинических проявлений нередко объясняется феноменом макропролактинемии. При этом в крови преобладают не мономерные фракции

пролактина, а димеры или комплексы молекулы пролактина с иммуноглобулином класса G, обладающие большим молекулярным весом и не обладающие биологическими эффектами. Методом выявления макропролактина обычно является реакция преципитации с полиэтиленгликолем.

• У пациентов с асимптоматической гиперпролактинемией рекомендуется исключение феномена макропролактинемии [2, 3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Таблица 1. Причины, обуславливающие развитие гиперпролактинемии.

Физиологические причины	Патологические причины			
	Повреждение воронки гипоталамуса и ножки гипофиза	Опухоль гипофиза	Соматические заболевания и другие состояния	Прием лекарственных препаратов
Беременность Физическая нагрузка Коитус Сон Стресс	Гранулемы Инфильтративные процессы Облучение Кисты Опухоли (краниофарингиомы, дисгерминомы, метастазы, менингиомы, неактивные аденомы гипофиза и др.) Нейрохирургическое вмешательство Травма головного мозга Лимфоцитарный гипофизит	Пролактинома Смешанная аденома	Хроническая болезнь почек Цирроз печени Эпилепсия Патологические процессы грудной клетки: опоясывающий лишай, нейрогенная травма и др.	Анестезирующие средства Антиковальсанты Антидепрессанты Антигистаминные (H ₂ -блокаторы) Верапамил Агонисты холинергических рецепторов Эстрогены Противорвотные Нейролептики Опиаты и агонисты опиоидных рецепторов

1.3 Эпидемиология.

Согласно данным разных авторов распространенность патологической гиперпролактинемии колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тысяч человек [1, 2, 12].

1.4 Кодирование по МКБ-10.

E22.1 – Гиперпролактинемия

1.5 Классификация.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ:

I. Физиологическая гиперпролактинемия

- Беременность
- Лактация
- Коитус

- Стрессовые состояния (физическая нагрузка, психо-эмоциональное напряжение, оперативные вмешательства и др.)

II. Патологическая гиперпролактинемия

1) Опухолевая

- Пролактин-секретирующие опухоли гипофиза (пролактинома, маммосоматотропинома, опухоли со смешанной секрецией)

2) Опосредованная воздействием на ножку гипофиза (опухолевые образования, кисты, гранулематозные и инфильтративные заболевания гипоталамо-гипофизарной области)

3) Неопухолевая

- Гиперпролактинемия вследствие соматических заболеваний и состояний:
 - Гипотиреоз;
 - Надпочечниковая недостаточность (в т.ч. ВДКН);
 - Почечная недостаточность;
 - Печеночная недостаточность;
 - Повреждения IV-VI пар межреберных нервов;
 - Эндометриоз / аденомиоз;
 - Фиброзно-кистозная мастопатия.
- Ятрогенная (лекарственная)
- Идиопатическая

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез.

Вне зависимости от причины гиперпролактинемии избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям ритма секреции ЛГ, ФСГ и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию. Со стороны репродуктивной системы у женщин наблюдаются галакторея, нарушения менструального цикла (аменорея, олигоменорея, опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение полового влечения. У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, бесплодие, гинекомастия. Пациентов с макропролактиномами могут беспокоить жалобы, связанные с наличием объемного образования – головная боль, нарушение зрения [1, 2, 5]. Сбор анамнеза при гиперпролактинемии включает оценку наследственной отягощенности, расспрос о текущей или проводимой ранее лекарственной терапии, сопутствующих эндокринных и системных заболеваниях, хронической

патологии печени, почек, органов половой системы, травмах или облучении головы и шеи, хирургических вмешательствах в гипоталамо-гипофизарной области, беременности.

2.2 Физикальное обследование.

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, вторичных половых признаков, следов внутривенных инъекций. У пациентов с гиперпролактинемией также необходима оценка неврологического статуса (для исключения нарушений полей зрения), исследование щитовидной железы и тщательный осмотр молочных (грудных) желез. Травмы грудной клетки и опоясывающий лишай также должны быть исключены. У мужчин при осмотре и пальпации грудных желез может выявляться гинекомастия.

Исследование молочных (грудных) желез с целью обнаружения галактореи проводится следующим образом: большой палец следует расположить на железе снизу, указательный - сверху, друг напротив друга на границе ореолы, остальные пальцы – свободно на верхней части молочной (грудной) железы. При большом размере железы необходимо поддерживать ее второй рукой. Затем необходимо слегка надавить большим и указательным пальцами по направлению к грудной стенке, не сжимая железу. Далее необходимо сжать участок железы за соском с небольшим движением вперед, повторить движения несколько раз. Следует избегать трения или скольжения пальцами по коже, а также сдавления сосков.

Определение степени галактореи:

- 1 степень – капельное выделение секрета при надавливании на околососковую область;
- 2 степень – выделение секрета при надавливании в виде струи;
- 3 степень – самопроизвольное выделение секрета.

2.3 Лабораторная диагностика.

Введение: учитывая высокий уровень стресса, возникающий у пациента при проведении венопункции, однократного исследования уровня пролактина недостаточно для верификации гиперпролактинемии.

- Рекомендовано двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина, если ранее его оценка не проводилась.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: для исключения физиологических причин повышения уровня пролактина необходимо избегать воздействия стрессовых факторов, физических нагрузок, в том числе коитуса, накануне проведения исследования. Оценку уровня

пролактина проводят через 2-3 часа после пробуждения, строго натощак после ночного периода голодания от 8 до 14 часов. Женщинам с сохраненным менструальным циклом целесообразно выполнять исследование в первую (раннюю фолликулярную) фазу менструального цикла.

- Не рекомендуется многократное измерение уровня пролактина с помощью проб с тиролиберином, леводопой, домперидоном.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- В случае выявления уровня пролактина, превышающего референсные значения, при отсутствии клинических проявлений гиперпролактинемии, рекомендуется исключение феномена макропролактинемии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- При несоответствии больших размеров аденомы гипофиза и умеренного повышения уровня пролактина рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено как stalk-эффектом, так и несовершенством лабораторной диагностики - «НООК» - эффектом. «НООК» - эффект - это артефакт в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях [2].

- Для уточнения генеза гиперпролактинемии рекомендуется оценка функции щитовидной железы, почек и печени [1, 13, 14, 15, 96].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарий: при первичном гипотиреозе нередко отмечается умеренная гиперпролактинемия, обусловленная гиперплазией пролактотрофов гипофиза при длительном неадекватном лечении или отсутствии лечения. Гиперпролактинемия наблюдается при приеме некоторых лекарственных препаратов: нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, опиатов, комбинированных оральных контрацептивов. Кроме того, гиперпролактинемия наблюдается у пациентов с нарушением функции почек вследствие снижения экскреции гормона.

2.4 Инструментальная диагностика.

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области [6, 7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: прибегнуть к данному исследованию следует после исключения неопухолевой и ятрогенной гиперпролактинемии или при первоначальном подозрении на имеющееся новообразование sellarной области (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения). Для лучшей визуализации целесообразно проводить исследование в режиме T1 и T2-взвешенных изображений с применением контрастного усиления.

- В случаях невозможности выполнения МРТ рекомендовано проведение компьютерной томографии [9, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

2.5 Иная диагностика.

Введение: как правило, опухоли гипофиза, в том числе пролактиномы, имеют спорадический характер. Тем не менее, некоторые из них включены в ряд наследственных синдромов, таких как МЭН-1 (мутация гена *MEN1*), МЭН-4 (мутация гена *CDKN1B*), а также семейные изолированные аденомы гипофиза (мутации гена *AIP*).

- В случаях отягощенного семейного анамнеза, сочетания пролактиномы с другими эндокринными заболеваниями или агрессивного течения заболевания рекомендуется выполнить генетическое исследование.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.6 Особенности диагностики ятрогенной гиперпролактинемии.

Введение: гиперпролактинемия наблюдается при приеме лекарственных препаратов: нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, опиатов, комбинированных оральных контрацептивов и др. Повышение уровня пролактина более 5000 мЕд/л может также наблюдаться при лечении метоклопрамидом, рисперидоном, фенотиразином [38, 39, 40].

- При подозрении на развитие ятрогенной гиперпролактинемии, рекомендуется повторное определение уровня пролактина через 72 часа после отмены препарата, если таковая не несет риск для пациента [14, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- У пациентов со стойкой гиперпролактинемией и невозможностью полной отмены

препарата, рекомендуется проведение МРТ головного мозга для исключения опухолей гипоталамо-гипофизарной области [8, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

• В качестве оптимального алгоритма диагностики синдрома гиперпролактинемии рекомендуется следующий:

Алгоритм диагностики синдрома гиперпролактинемии:
<u>1. Сбор анамнеза, физикальный осмотр.</u>
<u>2. Двукратное измерение уровня пролактина (исключение макропролактинемии, НООК-эффекта).</u>
<u>3. Поиск причины гиперпролактинемии при ее неопухоловом генезе</u>
<u>4. Поиск объемного образования при подозрении на опухолевую этиологию гиперпролактинемии.</u>

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

3.0 Лечение

3.1 Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза.

Введение: в лечении гиперпролактинемии опухолевого генеза выделяют 3 основных метода: медикаментозный, хирургический и лучевой. Приоритетным методом лечения является медикаментозный, в связи с чувствительностью пролактин-секретирующей аденомы гипофиза к лечению агонистами дофамина, что приводит к снижению уровня пролактина в крови и уменьшению размеров аденомы.

• В качестве метода выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза рекомендуется применение медикаментозного лечения – агонистов дофамина [1, 5, 16, 17, 43].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: в настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие агонисты дофамина:

1) Каберголин – эрголиновый селективный агонист D₂ дофаминовых рецепторов. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1-2 раза в неделю. Начальная дозировка составляет 0,25-0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило, средняя доза составляет 1 мг в неделю,

в случаях резистентных пролактином может достигать 3-4,5 мг в неделю. Максимальная доза препарата – 4,5 мг в неделю.

2) Бромокриптин – эрголиновый неселективный агонист дофаминовых рецепторов. Начальная дозировка составляет 0,625-1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5-7,5 мг в сутки. Максимальная доза препарата – 30 мг в сутки.

3) Хинаголид – неэрголиновый селективный агонист дофаминовых рецепторов. Начальная доза составляет 25 мкг в сутки с постепенным увеличением каждые 3-5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза около 75 мкг, максимальная 300 мкг.

- Каберголин рекомендуется к применению в качестве препарата первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли [1, 16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

3.1.1 Тактика отмены агонистов дофамина.

- Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при соблюдении обязательных условий:

- стойкая нормализация уровня пролактина, сохраняющаяся при постепенном уменьшении дозировки препарата до минимальной;
- отсутствие опухоли по данным МРТ головного мозга [26, 27, 28, 29, 30, 31].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарий: допустима попытка постепенного снижения дозы агониста дофамина при уменьшении размера опухоли на 50% от исходного и наличии кистозных изменений в ткани опухоли по данным МРТ головного мозга.

- В случае рецидива гиперпролактинемии возобновление терапии рекомендовано проводить с минимальных доз агонистов дофамина [32, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

3.1.2 Терапия эстроген- и тестостерон-содержащими препаратами при гиперпролактинемии опухолевого генеза.

- При наличии у женщин микропролактиномы и необходимости приема комбинированных оральных контрацептивов с целью контрацепции возможно использование препаратов, содержащих не более 30 мг эстрогенов совместно с агонистами дофамина. В случае макропролактиномы прием эстроген-содержащих контрацептивов не рекомендован [45, 46, 47, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: у женщин с микропролактиномой, гиперпролактинемией и гипогонадизмом при резистентности или непереносимости агонистов дофамина может применяться заместительная гормональная терапия эстроген-содержащими препаратами. У мужчин с микропролактиномой, гиперпролактинемией и гипогонадизмом, не заинтересованных в фертильности, при резистентности или непереносимости агонистов дофамина может применяться терапия препаратами тестостерона [46, 49, 50, 51].

3.2 Лечение гиперпролактинемии неопухолевого генеза.

- При неопухолевой гиперпролактинемии первоочередным является лечение патологического состояния, вызывающего повышение уровня пролактина. В случае сохранения стойкой гиперпролактинемии, возможно назначение терапии агонистами дофамина.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

3.3 Лечение идиопатической гиперпролактинемии.

- Тактику ведения пациентов с идиопатической гиперпролактинемией рекомендуется определять индивидуально в зависимости от целей лечения конкретного пациента.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

3.4 Лечение ятрогенной гиперпролактинемии.

Введение: лечение ятрогенной гиперпролактинемии рекомендуется начинать с прекращения приема препарата, ассоциированного с повышением уровня пролактина в крови. Если отмена терапии неприемлема, следует оценить возможность применения альтернативных препаратов.

- При невозможности отмены или замены психотропного лекарственного средства рекомендовано рассмотреть целесообразность назначения агонистов дофамина после консультации с психиатром для оценки риска развития психозов [14, 15, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: на фоне приема агонистов дофамина у пациентов, имеющих нарушения психической сферы, возможно ухудшение состояния. Назначение агонистов дофамина при асимптоматической ятрогенной гиперпролактинемии нецелесообразно [35, 36].

3.5 Хирургическое лечение пролактином.

- Оперативное лечение не является методом выбора при пролактиномах. Проведение аденомэктомии рекомендуется пациентам с непереносимостью или резистентностью к консервативной терапии или при наличии абсолютных показаний [56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: показания к хирургическому лечению:

- *апоплексия гипофиза;*
- *ликворея на фоне приема агонистов дофамина;*
- *компрессия зрительного перекреста, сохраняющаяся на фоне медикаментозного лечения;*
- *непереносимость медикаментозной терапии;*
- *резистентность к терапии агонистами дофамина;*
- *макроаденома у пациентов с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к назначению агонистов дофамина.*

Выполнение аденомэктомий целесообразно только в специализированных лечебных учреждениях с высококвалифицированным хирургическим персоналом. Рецидив после хирургического лечения реже встречается при микроаденомах, при макропролактиномах достигает 50% [58, 59].

3.6 Лучевая терапия.

Введение: лучевая терапия не является методом выбора лечения гиперпролактинемии опухолевого генеза.

- Проведение лучевой терапии рекомендуется при необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции, в случаях непереносимости или резистентности к лечению агонистами дофамина, при агрессивных пролактиномах или пролактокарциномах [65, 66, 67, 68, 69, 70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

3.7 Лечение пролактином, резистентных к агонистам дофамина.

Введение: резистентность опухоли к лечению агонистами дофамина наблюдается при отсутствии нормализации уровня пролактина крови и/или отсутствии уменьшения объема аденомы на 50% и более от исходного на фоне приема максимально переносимых доз агонистов дофамина, но не менее 15 мг/сутки бромокриптина или 3 мг/неделю каберголина, в течение не менее 6 месяцев. Полная резистентность проявляется отсутствием какого-либо значимого эффекта от назначения агонистов дофамина,

частичная наблюдается при снижении секреции пролактина без нормализации его уровня или уменьшения размеров аденомы, но менее 50% от исходного. Резистентность к агонистам дофамина встречается у пациентов с микро- и макропролактиномой примерно в 5% и 20% соответственно. Как правило, резистентные пролактиномы чаще встречаются у мужчин.

- У пациентов с резистентными или частично резистентными пролактиномами перед рассмотрением вопроса о хирургическом вмешательстве рекомендуется увеличение доз агонистов дофамина до максимально переносимых [52, 53, 54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

- При непереносимости бромокриптина рекомендуется его замена на каберголин или другой агонист дофамина [1, 16, 43].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарий: в случае сохранения гиперпролактинемии после оперативного вмешательства возможно возобновление медикаментозной терапии агонистами дофамина с начальных доз.

3.8 Лечение злокачественных пролактином.

Введение: злокачественная пролактинома характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами, встречается довольно редко. На текущий момент нет достоверных патологических маркеров, позволяющих оценить злокачественный потенциал опухоли, однако об агрессивности объемного образования может свидетельствовать наличие множественных митозов, ядерной атипии, положительная реакция на иммуномаркеры p53, Ki-67>3%. Смертность пациентов с пролактокарциномами после выявления метастазов составляет более 40% в течение первого года от постановки диагноза. Химиотерапия, включающая такие препараты как прокарбазин, винкристин, цисплатин и этопозид, малоэффективна. Описано несколько случаев положительных эффектов применения темозоломида. Данный препарат снижает уровень пролактина и замедляет рост опухоли, не экспрессирующей метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу.

- Темозоломид является препаратом выбора для лечения пролактокарцином [60, 61, 62, 63, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

3.9 Введение пациенток с пролактиномами во время беременности.

Введение: при беременности уровень пролактина в норме начинает возрастать с первого триместра и сопровождается гиперплазией и гипертрофией лактотрофов. Таким образом, повышение уровня пролактина после отмены агонистов дофамина в начале беременности и далее объективно не отражает изменения размеров опухоли или ее гормональной активности.

- Измерение уровня пролактина у беременных женщин с пролактиномами в период гестации проводить не рекомендуется [16, 81, 82, 83, 84, 85].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарий: с целью динамического контроля беременным женщинам с пролактиномами показано наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога и офтальмолога. Пациенткам с микроаденомами показано клиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб, осмотр эндокринолога и офтальмолога с проведением периметрии 1 раз в триместр, пациенткам с макропролактиномами - 1 раз в месяц.

- При подтверждении факта наступления беременности терапию агонистами дофамина рекомендовано отменить [13, 75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

- Беременным пациенткам с опухолевым генезом гиперпролактинемии не рекомендуется рутинное проведение МРТ головного мозга [81, 84, 86].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

- При подозрении на рост объемного образования рекомендовано проведение МРТ головного мозга без контрастирования [73, 86].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарий: клиническими проявлениями роста новообразования гипофиза являются головная боль, нарушения полей зрения, очаговая неврологическая симптоматика.

- При выявлении роста опухоли по данным МРТ головного мозга рекомендуется возобновить терапию агонистами дофамина (бромкриптин, каберголин) во время беременности [77, 78, 79, 80, 87].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарий: целесообразно возобновление терапии агонистом дофамина, который был использован до наступления беременности. В исследованиях, посвященных

безопасности применения агонистов дофамина (каберголин, бромокриптин) во время беременности, не было отмечено увеличения частоты врожденных пороков развития или самопроизвольных выкидышей. Хинаголид имеет низкий уровень безопасности, в связи с чем его использование при беременности не целесообразно [79].

3.10 Хирургическое лечение в течение беременности.

Введение: При увеличении объема опухоли на фоне терапии агонистами дофамина необходимо рассмотреть вопрос о проведении оперативного лечения.

- Проведение трансфеноидальной аденомэктомии при отсутствии ответа на медикаментозное лечение и прогрессивном снижении зрения рекомендовано во втором триместре беременности [90, 91, 92, 93].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 3)

3.11 Тактика ведения пациенток с гиперпролактинемией после родоразрешения.

Введение: в литературе отсутствуют данные, указывающие на прогрессирование аденом во время грудного вскармливания. При отсутствии клинических признаков роста аденомы во время беременности грудное вскармливание не противопоказано.

- Рекомендовано не превышать продолжительность грудного вскармливания более 12 месяцев [94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в ряде случаев после беременности наблюдается спонтанная ремиссия заболевания, в возобновлении лечения такие пациентки не нуждаются, однако дальнейшее наблюдение следует проводить минимум в течение 5 лет.

- Измерение пролактина с целью оценки необходимости возобновления терапии агонистами дофамина рекомендуется проводить через 6-8 недель после родов или окончания лактации [92, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

3.12 Ведение пациенток с пролактиномами в постменопаузе.

- Пациенткам с макропролактиномами после наступления менопаузы рекомендуется продолжение терапии агонистами дофамина [75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-4)

Комментарий: у пациенток с микропролактиномами после наступления менопаузы возможна отмена терапии с дальнейшим динамическим мониторингом уровня пролактина для оценки риска увеличения размеров аденомы в течение 5 лет.

4.0 Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с гиперпролактинемией не разработано.

5.0 Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Диспансерное наблюдение пациентов с гиперпролактинемией при отсутствии показаний к оперативному лечению заключается в клинико-лабораторном мониторинге, определяемом индивидуально в зависимости от целей лечения конкретного пациента. Специфических мер профилактики гиперпролактинемии не разработано.

6.0 Организация медицинской помощи

Показаниями к плановой госпитализации являются:

- появление симптомов, обусловленных увеличением размеров аденомы гипофиза;
- проведение лабораторного обследования для оценки функции гипофиза;
- выполнение МРТ головного мозга с оценкой динамики размеров аденомы гипофиза и наличия компрессии хиазмы зрительных нервов;
- оценка зрительных нарушений с выполнением компьютерной периметрии.

Показаниями к экстренной госпитализации являются:

- острая потеря зрения;
- апоплексия гипофиза с расстройствами зрения;
- нарушение ликворооттока, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия, ликворея.

Показаниями к выписке пациента из стационара являются:

- стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или в домашних условиях;
- необходимость перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- грубое нарушение пациентом пребывания в стационаре;
- письменное требование пациента или его законного представителя, если выписка не угрожает жизни и не представляет опасности для окружающих; необходимо

разрешение главного врача лечебного учреждения или его заместителя по лечебной работе.

7.0. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Наибольшее влияние на эффективность лечения гиперпролактинемии оказывает приверженность пациента методу лечения, определенного врачом. Продолжительность и последовательность терапии, преемственность между врачами хирургического и терапевтического профилей изложены в разделе «Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения».

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Определение уровня пролактина сыворотки крови	Да/нет
2	Определение уровня биоактивного пролактина сыворотки крови при подозрении на феномен макропролактинемии	Да/нет
3	МРТ головного мозга при подозрении на наличие гиперпролактинемии вследствие объемного образования	Да/нет
4	Оценка состояния менструальной функции	Да/нет
5	Оценка наличия галактореи	Да/нет
6	Назначение терапии агонистами дофамина при симптоматической гиперпролактинемии	Да/нет

Список литературы

1. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2006;1(1):1-12. doi: 10.1186/2046-4053-1-33
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-288. doi: 10.1210/jc.2010-1692
3. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, et al. Patients with macroprolactinaemia: Clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(7):552-557. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01823.x
4. Joseph McKenna T. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):466-469. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03577.x
5. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: A prospective analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 1989;44(9):684-685. doi: 10.1097/00006254-198909000-00016
6. Buchfelder M, Schlaffer SM, Zhao Y. The optimal surgical techniques for pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101299. doi: 10.1016/j.beem.2019.101299
7. Jones PS, Swearingen B. Intraoperative MRI for Pituitary Adenomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(4):413-420. doi: 10.1016/j.nec.2019.05.003
8. Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson RJ, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 2005;84(1):181-185. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.102
9. M. Kinoshita, H. Tanaka, H. Arita, Y. Goto, S. Oshino, Y. Watanabe, T. Yoshimine and YS. Pituitary-Targeted Dynamic Contrast-Enhanced Multisection. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(May):904-908. doi: 10.3174/ajnr.A4220
10. Tosaka M, Nagaki T, Honda F, Takahashi K, Yoshimoto Y. Multi-slice computed tomography-assisted endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary macroadenoma: A comparison with conventional microscopic transsphenoidal surgery. *Neurol Res.* 2015;37(11):951-958. doi: 10.1179/1743132815Y.0000000078
11. Buchfelder M, Schlaffer S. *Imaging of Pituitary Pathology.* Vol 124. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00011-3
12. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):265-273. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x

13. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):885-896. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.011
14. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: A case-control study. *Neurology.* 2006;67(7):1225-1229. doi: 10.1212/01.wnl.0000238508.68593.1d
15. 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;234(22):3279-3297. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6
16. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf.* 1996;14(4):228-238. doi: 10.2165/00002018-199614040-00003
17. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2518-2522. doi: 10.1210/jcem.84.7.5810
18. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(4):11-14. doi: 10.1530/EJE-08-0365
19. Vallette S, Serri K, Rivera J, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2009;12(3):153-157. doi: 10.1007/s11102-008-0134-2
20. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JAH. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(1):104-108. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03458.x
21. Devin JK, Lakhani VT, Byrd BF, Blevins LS. Prevalence of valvular heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. *Endocr Pract.* 2008;14(6):672-677. doi: 10.4158/EP.14.6.672
22. Lafeber M, Stades AME, Valk GD, Cramer MJ, Teding Van Berkhout F, Zelissen PMJ. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):667-675. doi: 10.1530/EJE-09-0989
23. Tan T, Cabrita IZ, Hensman D, et al. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(3):369-374. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03827.x
24. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, Toogood AA, Bevan JS, Steeds RP. A cross-sectional

- study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):90-96. doi: 10.1210/jc.2013-2254
25. Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y, et al. Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(3):359-366. doi: 10.1530/EJE-13-0231
 26. Salvatori R. Dopamine agonist withdrawal in hyperprolactinemia: when and how. *Endocrine.* 2018;59(1):4-6. doi: 10.1007/s12020-017-1469-0
 27. Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;59(1):50-61. doi: 10.1007/s12020-017-1444-9
 28. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2023-2033. doi: 10.1056/NEJMoa022657
 29. Biswas M, Smith J, Jadon D, et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(1):26-31. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02293.x
 30. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. 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
 31. Passos VQ, Souza JJS, Musolino NRC, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: Normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3578-3582. doi: 10.1210/jcem.87.8.8722
 32. Kwacharoen R, Auriemma RS, Yenokyan G, Wand GS, Colao A, Salvatori R. Second attempt to withdraw cabergoline in prolactinomas: a pilot study. *Pituitary.* 2014;17(5):451-456. doi: 10.1007/s11102-013-0525-x
 33. Vilar L, Albuquerque JL, Gadelha PS, et al. Second attempt of cabergoline withdrawal in patients with prolactinomas after a failed first attempt: Is it worthwhile? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6(FEB):1-7. doi: 10.3389/fendo.2015.00011
 34. Carroll RW, Christodoulou P, Baynes KCR, Kahn DA. Hyperprolactinemia in a patient with a pituitary adenoma receiving antipsychotic drug therapy. *J Psychiatr Pract.* 2012;18(2):126-129. doi: 10.1097/01.pra.0000413279.95843.b5
 35. Dogansen SC, Cikrikcili U, Oruk G, et al. Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in Patients with Prolactinoma: A Cross-Sectional Multicenter Study. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2527-2534. doi: 10.1210/jc.2018-02202
36. Barake M, Evins AE, Stoeckel L, et al. Investigation of impulsivity in patients on dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia: A pilot study. *Pituitary.* 2014;17(2):150-156. doi: 10.1007/s11102-013-0480-6
 37. Bushe C, Yeomans D, Floyd T, Smith SM. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *J Psychopharmacol.* 2008;22(2 SUPPL.):56-62. doi: 10.1177/0269881107088436
 38. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther.* 2000;22(9):1085-1096. doi: 10.1016/S0149-2918(00)80086-7
 39. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary.* 2008;11(2):209-218. doi: 10.1007/s11102-008-0106-6
 40. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-Induced Hyperprolactinemia: A Clinical Review. *Psychosomatics.* 2014;55(1):29-36. doi: 10.1016/j.psym.2013.08.008
 41. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):1995-2010. doi: 10.1210/jc.2005-2847
 42. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: A 30-year retrospective study. *J Urol.* 2005;173(6):2072-2075. doi: 10.1097/01.ju.0000158133.09197.f4
 43. WILLIAMS MH. Drugs Five Years Later. *Ann Intern Med.* 1981;95(4):464. doi: 10.7326/0003-4819-95-4-464
 44. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril.* 1987;48(1):67-71. doi: 10.1016/S0015-0282(16)59292-9
 45. Aden U, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. A randomized cross-over study on various hormonal parameters of two triphasic oral contraceptives. *Contraception.* 1998;58(2):75-81. doi: 10.1016/S0010-7824(98)00071-7
 46. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68(2-3):106-112. doi: 10.1016/j.ando.2007.03.008
 47. Alvarez-Tutor E, Forga-Llenas L, Rodriguez-Erdozain R, Goñi-Iriarte MJ, Menendez-Torre E, Alvarez-Tutor J. Persistent increase of PRL after oral contraceptive treatment.

- Alterations in dopaminergic regulation as possible etiology. *Arch Gynecol Obstet.* 1999;263(1-2):45-50. doi: 10.1007/s004040050261
48. Testa G, Vegetti W, Motta T, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception.* 1998;58(2):69-73. doi: 10.1016/S0010-7824(98)00069-9
 49. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics.* 2013;68(SUPPL. 1):81-88. doi: 10.6061/clinics/2013(Sup01)09
 50. Auriemma RS, Galdiero M, Vitale P, et al. Effect of chronic cabergoline treatment and testosterone replacement on metabolism in male patients with prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2015;101(1):66-81. doi: 10.1159/000371851
 51. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol.* 2014;117(3):421-428. doi: 10.1007/s11060-013-1270-8
 52. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary.* 2011;14(3):222-230. doi: 10.1007/s11102-010-0283-y
 53. Soule SG, Farhi J, Conway GS, Jacobs HS, Powell M. The outcome of hypophysectomy for prolactinomas in the era of dopamine agonist therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(6):711-716. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.738559.x
 54. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors in the United States, 1996-2000: Mortality, Morbidity, and the Effects of Hospital and Surgeon Volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4709-4719. doi: 10.1210/jc.2003-030461
 55. Amar AP, Couldwell WT, Chen JCT, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2002;97(2):307-314. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0307
 56. Schlechte JA, Sherman BM, Chapler FK, Vangilder J. Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(6):1296-1301. doi: 10.1210/jcem-62-6-1296
 57. Ivan C, Ann R, Craig B, Debi P. Complications of Transsphenoidal Surgery: Results of a National Survey, Review of the Literature, and Personal Experience. *Neurosurgery.* 1997;(April):225-237. doi: 10.1097/0006123-199702000-00001
 58. Qu X, Wang M, Wang G, et al. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: A single-center experience with 87 consecutive cases. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):499-504. doi: 10.1530/EJE-10-0961
 59. Song YJ, Chen MT, Lian W, et al. Surgical treatment for male prolactinoma: A retrospective

- study of 184 cases. *Med (United States)*. 2017;96(2):0-5. doi: 10.1097/MD.0000000000005833
60. Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):518-520. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70728-8
 61. McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(2):226-233. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03487.x
 62. Hagen C, Schroeder HD, Hansen S, Hagen C, Andersen M. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4):631-637. doi: 10.1530/EJE-09-0389
 63. Kovacs K, Horvath E, Syro L V., et al. Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: morphological findings. *Hum Pathol*. 2007;38(1):185-189. doi: 10.1016/j.humpath.2006.07.014
 64. Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: Correlation of clinical outcome with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):280-290. doi: 10.1210/jc.2010-0441
 65. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma knife surgery for pituitary adenomas: Factors related to radiological and endocrine outcomes: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(2):303-309. doi: 10.3171/2010.5.JNS091635
 66. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):597-601. doi: 10.1016/j.radonc.2009.09.011
 67. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loreda LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):425-434. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.978
 68. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery*. 2006;59(2):255-264. doi: 10.1227/01.NEU.0000223445.22938.BD
 69. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3400-3407. doi: 10.1210/jc.2008-2772

70. Ježková J, Hána V, Kršek M, et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):732-741. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03384.x
71. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol*. 1996;41(1):45-53. doi: 10.1016/S0167-8140(96)91807-1
72. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril*. 1979;31(4):363-372. doi: 10.1016/s0015-0282(16)43929-4
73. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Obstet Gynecol Surv*. 1995;50(3):199-201. doi: 10.1097/00006254-199503000-00020
74. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485-534. doi: 10.1210/er.2005-9998
75. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(5):436-444. doi: 10.1007/BF03346388
76. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: Up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):450-455. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02364.x
77. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: Extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(1):66-71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03000.x
78. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol*. 1996;10(4):333-337. doi: 10.1016/0890-6238(96)00063-9
79. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary*. 2020;23(1):65-69. doi: 10.1007/s11102-019-01010-5
80. Levin G, Rottenstreich A. Prolactin, prolactin disorders, and dopamine agonists during pregnancy. *Hormones*. 2019;18(2):137-139. doi: 10.1007/s42000-018-0071-z
81. Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary*. 2005;8(1):31-38. doi: 10.1007/s11102-005-5083-4
82. Rigg LA, Lein A, Yen SSC. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;129(4):454-456. doi: 10.1016/0002-9378(77)90594-4

83. Gonzalez J g., Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: An in Vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988;85(2):217-220. doi: 10.1016/S0002-9343(88)80346-2
84. Daly AF, Beckers A. Update on the treatment of pituitary adenomas: Familial and genetic considerations. *Acta Clin Belg.* 2008;63(6):418-424. doi: 10.1179/acb.2008.086
85. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, Cavioni V, Maggioni P, Testa G. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;44(3):175-180. doi: 10.1016/0028-2243(92)90094-F
86. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(1):99-116. doi: 10.1016/j.ecl.2005.09.011
87. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(8):935-938. doi: 10.1016/0002-9378(83)90968-7
88. van Roon E, van Der Vijver JCM, Gerretsen G, Hekster RE, Wattendorff RA. Rapid regression of a suprasellar extending prolactinoma after bromocriptine treatment during pregnancy. *Fertil Steril.* 1981;36(2):173-177. doi: 10.1016/S0015-0282(16)45674-8
89. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary.* 2001;4(3):179-185. doi: 10.1023/A:1015319007880
90. Iglesias P, Díez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM.* 2013;106(6):495-504. doi: 10.1093/qjmed/hcs240
91. Donoho DA, Laws ER. The Role of Surgery in the Management of Prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(4):509-514. doi: 10.1016/j.nec.2019.05.010
92. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: Management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):R205-R213. doi: 10.1530/EJE-14-0848
93. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):569-581. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.004
94. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: The special case of management of the pregnant woman. *Pituitary.* 2002;5(2):99-107. doi: 10.1023/A:1022364514971
95. Elenkova A, Atanasova I, Kirilov G, et al. Autoimmune hypothyroidism is three times more frequent in female prolactinoma patients compared to healthy women: data from a cross-sectional case-control study. *Endocrine.* 2017;57(3):486-493. doi: 10.1007/s12020-017-1372-8

96. Idiculla JM, Beckett G, Statham PFX, Ironside JW, Atkin SL, Patrick AW. Autoimmune hypothyroidism coexisting with a pituitary adenoma secreting thyroid-stimulating hormone, prolactin and α -subunit. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(5):566-571. doi: 10.1258/0004563011901190
97. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Heal.* 2019;13:117955811987192. doi: 10.1177/1179558119871921

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Дедов И.И. – д.м.н., академик РАН, президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России, президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.
2. Мельниченко Г.А., д.м.н., академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов».
3. Дзеранова Л.К. - д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов».
4. Андреева Е.Н. – д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», заведующая отделением эндокринной гинекологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.
5. Гринева Е.Н. – д.м.н., директор Института эндокринологии ФГБУ «СевероЗападный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии, функциональной диагностики и клиникой лечебного факультета ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

6. Марова Е.И. - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов».
7. Мокрышева Н.Г. – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.
8. Воротникова С.Ю. – сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов».
9. Пигарова Е.А., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов».
10. Федорова Н.С. – к.м.н., сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов».
11. Шутова А.С. – аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов».
12. Иловайская И.А. – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава России.
13. Романцова Т.И. – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва.
14. Догадин С.А. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, зав. Эндокринологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница» Минздрава Красноярского края.
15. Суплотова Л.А. – д.м.н., профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный эндокринолог Тюменской области.

Конфликт интересов: авторы, эксперты и рецензенты не имели конфликта интересов при разработке данных клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с гиперпролактинемией составлены в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №103н от 28.02.2019г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Клинические рекомендации основаны на доказательном клиническом опыте, описывающем действия врача, по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению пациентов с гиперпролактинемией.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-эндокринологи;
2. Врачи-терапевты;
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Врачи-акушеры-гинекологи;
5. Врачи других специальностей, занимающихся диагностикой и ведением пациентов с гиперпролактинемией.

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не заменяют личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей пациентов и их пожеланий.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 Характеристика лекарственных препаратов для лечения

1. Каберголин

Химическое название:

1-[(6-Аллилэрголин-8β-ил)карбонил]-1-[3 (диметиламино)пропил]-3-этилмочевина.

Брутто-формула:

$C_{26}H_{37}N_5O_2$.

Фармакологическая группа вещества Каберголин:

- Дофаминомиметики

Характеристика вещества Каберголин: белый порошок, растворим в этиловом спирте, хлороформе, N,N-диметилформамиде, слабо растворим в 0,1 н. соляной кислоте, незначительно растворим в н-гексане, нерастворим в воде.

Показания к применению вещества Каберголин

Гиперпролактинемия, бесплодие и дисменорея на фоне гиперпродукции пролактина, недостаточность лютеиновой фазы, необходимость подавления послеродовой лактации, предменструальный синдром, доброкачественные заболевания молочных желез, доброкачественные узловые и/или кистозные изменения молочных желез, в т.ч. фиброзно-кистозная мастопатия; болезнь Паркинсона, паркинсонизм.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к производным эргоалкалоидов), неконтролируемая артериальная гипертензия, симптомы нарушения функции сердца и дыхания вследствие фиброзных изменений или наличие таких симптомов в анамнезе.

Ограничения к применению

Артериальная гипертензия, связанная с беременностью (эклампсия, преэклампсия), одновременный прием антагонистов дофаминовых D₂-рецепторов, средств, обладающих гипотензивным эффектом, нарушение функции печени, детский возраст (безопасность и эффективность не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

При беременности следует применять с осторожностью, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (адекватных контролируемых исследований каберголина у беременных женщин не проводилось). Пациенток следует предупредить о необходимости информирования врача о планируемой, предполагаемой или состоявшейся беременности для решения вопроса о продолжении или прекращении терапии. Категория действия на плод по Food and drug administration (FDA) - B.

Побочные действия вещества Каберголин

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль 26%, головокружение 15%, вертиго 1%, парестезия 1%, сонливость 5%, депрессия 3%, утомляемость 7%, нарушение зрения 1%.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови: ортостатическая гипотензия 4%.

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсия 2%, тошнота 27%, рвота 2%, запор 10%, боль в животе 5%.

Прочие: приливы жара 1%, боль в молочных/грудных железах 1%, дисменорея 1%.

Взаимодействие

Не следует применять одновременно с антагонистами дофаминовых D₂-рецепторов (производные фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена, метоклопрамид). Одновременный прием с препаратами, имеющими высокую степень связывания с белками плазмы, с малой вероятностью может влиять на связь каберголина с белками плазмы. Следует с осторожностью применять одновременно со средствами, обладающими гипотензивным эффектом.

Передозировка

Симптомы: заложенность носа, обморок, галлюцинации.

Лечение: симптоматическое, поддержание АД.

Способ применения и дозы

Внутрь, в начальной дозе 0,25 мг 2 раза в неделю. Возможно повышение дозы до 1 мг 2 раза в неделю (под контролем содержания пролактина в плазме). Дозу повышают не чаще, чем 1 раз в 4 недели.

2. Бромокриптин

Химическое название:

(5'альфа)-2-Бром-12'-гидрокси-2'-(1-метилэтил)-5'-(2-метилпропил)эрготаман-3',6',18трион

Брутто-формула:

C₃₂H₄₀BrN₅O₅

Фармакологическая группа вещества Бромокриптин:

➤ Дофаминомиметики

Характеристика вещества Бромокриптин: полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина (2-бром-альфа-эргокриптин). Кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, умеренно растворим в этаноле.

Показания к применению вещества Бромокриптин

Гиперпролактинемия, бесплодие и дисменорея на фоне гиперпродукции пролактина, недостаточность лютеиновой фазы, необходимость подавления послеродовой лактации, предменструальный синдром, акромегалия, доброкачественные заболевания молочных желез, доброкачественные узловые и/или кистозные изменения молочных желез, в т.ч. фиброзно-кистозная мастопатия; болезнь Паркинсона, паркинсонизм.

Противопоказания

Гиперчувствительность, гестоз, заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипо- или гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, заболевания клапанного

аппарата сердца в анамнезе, выраженное нарушение ритма, эндогенный психоз, печеночная недостаточность.

Ограничения к применению

Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, беременность (I триместр).

Применение при беременности и кормлении грудью

Категория действия на плод по FDA - В.

Побочные действия вещества Бромокриптин

Тошнота, рвота, сухость во рту, запор, снижение АД, головная боль, головокружение, сонливость, возбуждение, снижение остроты зрения, заложенность носа, аллергические реакции, судороги в икроножных мышцах; редко - ортостатическая гипотензия, коллапс.

Взаимодействие

Несовместим с ингибиторами MAO и алкоголем. Снижает эффект нейролептиков, пероральных контрацептивов, уменьшает акинезию, вызванную резерпином.

Передозировка

Симптомы: головная боль, галлюцинации, снижение АД.

Лечение: парентеральное введение метоклопрамида.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды. Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний. Обычно начальная разовая доза составляет 1,25–2,5 мг 1–3 раза в сутки. Средние терапевтические дозы при моно- и комбинированной терапии составляют 10–30 мг/сут.

Меры предосторожности вещества Бромокриптин

Рекомендуется периодический контроль АД, функции печени и почек. Перед началом лечения доброкачественных заболеваний молочных желез необходимо исключить наличие злокачественной опухоли той же локализации. С осторожностью назначают лицам, работа которых требует повышенного внимания и быстроты принятия решений.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм диагностики синдрома гиперпролактинемии:

1. Сбор анамнеза, физикальный осмотр.
2. Двукратное измерение уровня пролактина (исключение макропролактинемии, НООК-эффекта).
3. Поиск причины гиперпролактинемии при ее неопухоловом генезе
4. Поиск объемного образования при подозрении на опухолевую этиологию гиперпролактинемии.

Приложение В. Информация для пациента

Пролактинома - это доброкачественная опухоль (аденома) гипофиза, синтезирующая в избытке гормон пролактин. Гипофиз – это маленькая железа в форме боба, расположенная в основании головного мозга, несколько позади носа и между ушами. Несмотря на небольшой размер, эта железа секретирует гормоны, которые оказывают влияние на весь организм. Не известно, что приводит к развитию пролактином, но они являются наиболее распространенным типом опухолей гипофиза у человека.

Пролактиномы растут очень медленно, а некоторые вообще не изменяются в размерах. Они редко бывают наследственными, поэтому вы с большей вероятностью не передадите эту опухоль своим детям. Пролактиномы чаще встречаются у женщин. Выделяют два вида пролактином: микропролактиномы, менее 1 см в диаметре, и макропролактиномы, которые больше по размеру, но встречаются реже. У мужчин чаще наблюдаются опухоли больших размеров. Симптомы опухоли могут быть связаны с избытком пролактина, а также с влиянием объема опухоли на окружающие структуры.

Повышенные уровни пролактина приводят к нарушению функционирования репродуктивной системы (гипогонадизму), поэтому некоторые проявления пролактиномы различаются у мужчин и женщин. У женщин - нерегулярный менструальный цикл (олигоменорея) или отсутствие менструаций (аменорея); выделение молозива/молока или молочных желез (галакторея) в отсутствие беременности или кормления грудью; сухость во влагалище. У мужчин - эректильная дисфункция; уменьшение роста волос в гормонально чувствительных зонах (на лице, под мышками, на лобке); редко, увеличение грудных желез (гинекомастия). У обоих полов - низкая минеральная плотность кости; снижение интереса к половой активности; головные боли; нарушение зрения (двоение, сужение полей зрения); бесплодие; снижение продукции других гормонов гипофиза (гипопитуитаризм) в результате его сдавления опухолью. Женщины замечают симптомы заболевания раньше, чем мужчины, когда размер опухоли еще небольшой, так как обращают внимание на нарушение менструального цикла. Мужчины же замечают симптомы опухоли гораздо позже, когда она уже достигает значительных размеров, чтобы вызывать головные боли или зрительные нарушения.

Если у вас имеются симптомы, указывающие на наличие пролактиномы, доктор может рекомендовать следующие методы обследования:

➤ анализы крови (гормональный анализ крови может выявить повышенную продукцию пролактина опухолью. Дополнительное определение активной фракции пролактина может потребоваться в случаях умеренного повышения уровня пролактина без

четких симптомов заболевания. Гормональные тесты могут определить находятся ли другие гормоны в пределах нормальных значений. У женщин может также потребоваться проведение теста на беременность);

➤ исследование головного мозга (ваш доктор может выявить опухоль гипофиза на снимке головного мозга, сделанном на магнитно-резонансном томографе);

➤ оценка зрения (осмотр офтальмолога поможет определить, повлиял ли рост опухоли на остроту и поля зрения).

Пролактиномы эффективно лечатся медикаментозно и чаще всего не требуют проведения оперативного лечения. В большинстве случаев для лечения пролактином применяются таблетированные препараты, которые снижают продукцию пролактина, уменьшают размеры опухоли. Как правило, требуется длительное лечение такими препаратами. Эти препараты относятся к агонистам дофамина, они оказывают действие подобное дофамину, который в норме контролирует продукцию пролактина гипофизом. В отличие от природного дофамина данные препараты более активны и действуют дольше. Наиболее часто назначаемые препараты – это бромокриптин и каберголин. Указанные лекарственные средства снижают уровень пролактина и могут уменьшить размеры опухоли у большинства (80- 90%) пациентов с пролактиномой. Наиболее распространенными побочными эффектами агонистов дофамина являются головокружение, тошнота, снижение артериального давления и заложенность носа. Побочные эффекты легко устранимы: доктор будет начинать лечение с маленьких доз с постепенным повышением; рекомендовать прием на ночь (для каберголина). Если медикаментозное лечение нормализует пролактин и эффективно уменьшает размеры опухоли, через некоторое время, которое определит врач, вы сможете уменьшить дозу препарата или прекратить его прием. Препараты для лечения пролактиномы считаются безопасными при беременности, но доктор, с большей вероятностью, будет рекомендовать вам отменить бромокриптин или каберголин при ее наступлении, поскольку повышенный уровень пролактина является нормой для беременности, а основной целью приема препарата было восстановление способности к зачатию. Тем не менее, если у вас пролактинома больших размеров, ваш доктор может рекомендовать продолжить прием агонистов дофамина во время беременности для предотвращения осложнений, связанных с возможным продолженным ростом опухоли при отмене препарата. Во время беременности необходим осмотр окулиста с определением полей зрения для исключения роста опухоли. Если вы получаете лечение по поводу пролактиномы и хотите завести семью, обсудите эти планы с вашим доктором, прежде, чем забеременеете. Если

медикаментозные средства лечения пролактином не работают или вы не можете их переносить, вам может быть показана операция по удалению опухоли гипофиза. Проведение оперативного лечения также требуется для исключения сдавления зрительных нервов.

Тип оперативного лечения зависит от размера и направления роста опухоли:

➤ трансфеноидальная операция. При этой операции опухоль удаляется через нос. Проводится большинству пациентов с пролактиномой. Осложнения при этой операции встречаются редко, поскольку при операции не затрагиваются никакие другие области головного мозга;

➤ транскраниальная операция. В некоторых случаях пролактином, когда имеется опухоль больших размеров, распространяющаяся в окружающие ткани головного мозга, трансфеноидальная операция может быть не эффективной. В таких ситуациях проводится операция транскраниальным доступом (краниотомия), когда доступ к опухоли осуществляется через верхнюю часть (свод) черепа.

Успех оперативного лечения напрямую зависит от размера и расположения опухоли и уровней пролактина до операции. Операция приводит к нормализации или снижению пролактина у преобладающего числа пациентов с маленькими опухолями гипофиза. Тем не менее, большинство пролактином склонны к продолжению роста после хирургического лечения. У некоторых пациентов возможно только частичное удаление пролактиномы (при распространении в трудно доступные участки), поэтому после операции для контроля уровня пролактина может быть рекомендована медикаментозная терапия.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Специфические опросники не разработаны, не используются.

Приложение С. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций

Рецензия на проект клинических рекомендаций «Гиперпролактинемия»

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Гиперпролактинемия» Вам понятен? ДА/НЕТ
2. Ваше отношение к значимости КР «Гиперпролактинемия» для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР «Гиперпролактинемия» будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР «Гиперпролактинемия» соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР «Гиперпролактинемия» соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР «Гиперпролактинемия» предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес dzeranovalk@yandex.ru в срок до «12» августа 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.