

Роль пролактина и диагностическое значение гиперпролактинемии у мужчин

И.И. Горпинченко, В.В. Спиридоненко

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Верификация клинической причины и терапия патологически повышенного уровня пролактина является актуальной проблемой современной андрологии, с которой все чаще сталкивается андролог и сексопатолог, что требует корректного и грамотного подхода в диагностике и терапии.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, мужское бесплодие.

Еще в начале XVIII века Джованни Санторини описал деление гипофиза на переднюю долю с выраженной железистой структурой и заднюю долю, состоящую в основном из нервной ткани. Однако полное представление о функциях этой железы было получено лишь в середине XX века. Пионерами этой области были Бернгард Цондек и Зельмар Ашгейм, которым в 1927 г. удалось экспериментально получить преждевременное половое созревание у молодых самок мышей после пересадки передней доли гипофиза. В 1969 г. Чарльз Ли с сотрудниками (США) установил первичную структуру пролактина у овец – 198 остатков 18 аминокислот образуют полипептидную цепь с тремя внутренними дисульфидными связями (-S-S-), сохранение которых необходимо для гормональной активности.

Человеческий пролактин (лактогенный гормон, лактогенный гормон, маммотропин, маммотропный гормон, prolactinum, Luteotropic hormone) – одноцепочечный полипептид, один из гормонов ацидофильных клеток передней доли гипофиза. По химическому строению является пептидным гормоном из семейства пролактиноподобных белков (к которому относятся также пролиферин – белковый гормон фибробластов, контролирующий их размножение, соматотропин, плацентарный лактоген), состоит из 199 аминокислот, массой около 24 килодальтон. Его структура сходна со структурой соматотропного гормона (СТГ) и плацентарного лактогена, в одной молекуле содержится три дисульфидных связи [1].

Практически все известные эффекты пролактина связаны с процессом размножения. Исследования центрального действия пролактина обычно сосредоточены на женщинах, но этот гормон также имеет документально подтвержденную роль в физиологии и поведении мужчин. Было экспериментально установлено, что при введении экзогенного пролактина в мозговые структуры мышей-самцов действия центрального пролактина были ограничены ситуациями, сопутствующими значительному выбросу гипофизарного пролактина (например, стресс или спаривание). Сравнение эффектов при введении экзогенного пролактина у самцов и самок мышей выявило значительный половой диморфизм, преобладание эффектов у представителей женского пола. У кастрированных мышей-самцов установлена низкая иммунореактивность активатора транскрипции пролактина (pSTAT5) в структурах паравентрикулярных, вентромедиальных ядер гипоталамуса и септофимбриальной области, что указывает на специфическую для данного локуса регуляторную роль андрогенов [2].

Основным органом-мишенью пролактина являются грудные железы. Гормон регулирует процесс лактации (повышает секрецию и способствует созреванию молозива и его превращению в грудное молоко), стимулирует рост и развитие грудных желез, а также взаимодействует со специфическими рецепторами, расположенными в разных частях организма [3].

Известны различные изоформы циркулирующего в крови пролактина, происхождение которых может быть связано с

различными посттрансляционными модификациями полипептидной цепи. Известны четыре изоформы (при этом иммуногенность всех указанных форм пролактина одинакова):

- «малый» (ММ 22000, обладает высоким аффинитетом и высокой биологической активностью),
- «большой» (ММ 50000),
- «очень большой» (ММ 100000),
- «гликолизированный» (ММ 25000).

«Большой» и «очень большой» пролактин обладают более низким аффинитетом к рецепторам и более низкой биологической активностью, чем «малый» пролактин. Эти формы пролактина могут содержаться и в крови здоровых людей, но чаще выявляются у больных аденомами гипофиза. «Малый», вероятно, образуется в результате передвижения некоторых аминокислот негликозилированного пролактина, в то время как «большой» пролактин – это продукт взаимодействия нескольких молекул негликозилированного пролактина (доминантной формы). Проблема гетерогенности пролактина может заключаться в том, что разный по функциональной активности пролактин и структурно различающиеся разные тканевые рецепторы могут моделировать периферическое действие пролактина.

Структура гена пролактина состоит из четырех интронов и пяти экзонов. Размеры гена составляют около 10 000 пар нуклеотидов. Ген представлен единственной копией гаплоидного набора и расположен в шестой хромосоме. Достаточно сильно удалены от старта транскрипции последовательности, отвечающие за тканеспецифичный характер экспрессии гена пролактина человека и мультигормональный контроль экспрессии гена пролактина человека. Экспрессия гена пролактина гипофизом находится под контролем трех 5'-регуляторных районов гена. Два из трех районов содержат места взаимодействия с Pit-1 (специфический для гипофиза транскрипционный фактор, присутствующий в ядрах лактотрофов, соматотрофов и тиреотрофов). Pit-1 участвует в индукции транскрипции гена пролактина. Фактор Pit-1 стимулирует не только экспрессию гена пролактина, но еще и гена гормона роста (СТГ) и тиреотропного гормона (ТТГ).

Доминантная негликозилированная форма пролактина, выделяемая лактогенными клетками, поступает из гипофиза в различные структуры организма. Высокая аффинность с СТГ подтверждается фактом наличия пролактиноподобных эффектов СТГ, способного связываться с лактогенными рецепторами и способного стимулировать трофику грудных желез и процессы лактогенеза.

Рецепторы пролактина обнаружены в грудных железах, сердце, легких, тимусе, печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, надпочечниках, матке, яичниках, яичках, мышцах скелета, коже, а также в некоторых отделах центральной нервной системы. Рецепторы пролактина относятся к семейству цитокинов и являются трансмембранными [1]. Рецептор пролактина содержит внеклеточный домен, которым он связывает пролактин, трансмембранные домены и цитоплазматический домен. Когда пролактин присоединяется к рецептору, происходит димеризация – объединение двух молекул рецепторов. Активация рецептора пролактина приводит к активации янус-киназы и соответствующего сигнального пути (JAK-Stat), а также активации митоген-активируемой протеинкиназы.

Пролактин секретирует лактотрофные клетки гипофиза. В секреции пролактина участвуют другие ткани, например, грудная железа, плацента, центральная нервная система и иммунная система (лейкоциты, в том числе лимфоциты).

Гипофизарная секреция пролактина находится под регулирующим влиянием гипоталамуса. Регуляция секреции пролактина проходит по принципу угнетения пролактинингибирующим фактором (биогенный амин дофамин), образующимся в гипоталамусе. Отростки дофаминергических клеток, находящихся в гипоталамусе, оканчиваются на сосудах воротной системы; выделение пролактина гипофизом постоянно находится в состоянии угнетения, но при прекращении выработки дофамина концентрация пролактина в крови возрастает. Специфические рилизинг-факторы (пролактолиберины), которые могли бы стимулировать выделение пролактина (по аналогии с люлиберином), до сих пор не обнаружены [1]. Синтез и секрецию пролактина непосредственно стимулируют эстрогены, находящиеся в крови. Повышенные уровни эстрогенов в крови стимулирует рост клеток, выделяющих пролактин, и непосредственно секрецию пролактина, что обязательно нужно учитывать при осмотре пациента (конституция тела, признаки феминизации, ожирение). У человека в регуляции выработки пролактина участвует также вазоактивный интестинальный полипептид и гистидин-изолейциновый пептид.

Пролактин способен стимулировать рост новых кровеносных сосудов. Механизм действия может заключаться как в прямом стимулировании пролиферации клеток эндотелия, так и посредством влияния на выработку различных проангиогенных факторов (фактор роста эндотелия сосудов) [4].

Выделение пролактина лейкоцитами (в основном лимфоцитами) доказывает его роль в формировании иммунных реакций, с увеличением уровня при воспалительных процессах, бактериальных, вирусных инфекциях, а также чувствительности рецепторов к пролактину на поверхности иммунокомпетентных клеток, активность которых уменьшается при иммуносупрессии (лечении иммунодепрессантами, глюкокортикоидами, противоопухолевыми химиопрепаратами).

Клетки гипофиза, выделяющие пролактин, способны выделять также и СТГ, что связано с существованием общих клеток-предшественников лактотрофов и соматотрофов.

Обобщенная статистика свидетельствует о наличии гиперпролактинемии у 1% населения мира во всем мире [5] в виде повышения его уровня в сыворотке крови >15 мг/л.

Считается, что стресс и физические упражнения могут вызывать небольшие повышения уровня пролактина и являются основными причинами физиологической гиперпролактинемии, в подавляющих случаях не требующей коррекции [6].

К нарушению уровней плазменного пролактина может приводить применение антигистаминных препаратов, антихолинэргических препаратов, противосудорожных средств, анестетиков, антигипертензивных препаратов (верапамил), ингибиторов синтеза дофамина, эстрогенов и комбинированных оральных контрацептивов, нейролептиков, нейропептидов, опиатов и опиатных антагонистов [7], а также большое количество растительных средств из Фармакопей и средств народной медицины, с невозможностью корректной интерпретации.

Секреция пролактина снижается при применении агонистов дофаминовых D2-рецепторов (бромкриптин, перголида, каберголина и других), а также антагонистов эстрогенов (тамоксифена, клостильбегита) [8, 9, 10, 11]. В некоторой степени секреция пролактина снижается при применении гормонов щитовидной железы и глюкокортикоидов. Органическими причинами гиперпролактинемии могут быть также:

- опухоли головного мозга гипофизарной и гипоталамической локализации (краниофарингиома, герминома, метастазы в гипоталамусе, менингиома, плюригормональная аденома гипофиза, расширение супраселлярной гипофизарной массы),

- киста Ратке,
- акромегалия,
- системные заболевания соединительной ткани,
- облучение головного мозга любого генеза,
- эпилепсия различного генеза.

Причиной гинекомастии и гиперпролактинемии у мужчин может выступать редко встречающееся галактоцеле, наличие цирроза печени и хронических диффузных заболеваний почек, а также гипогонадизма [12].

Пролактин участвует в реализации яркой картины оргазма, тормозя действие дофамина, который отвечает за половое возбуждение. Существует мнение, что он обеспечивает рефрактерный период невозбудимости после оргазма, поэтому уровень пролактина может служить индикатором процессов сексуального удовлетворения и расслабления.

Выработка пролактина значительно увеличивается при стрессовых состояниях, при тревоге, выражении сильных эмоций, на фоне болевого синдрома, связанного с травмами и операциями, при психических расстройствах. Секреция пролактина также увеличивается при злоупотреблении алкоголем и наркотиками (опиатами, амфетамин, кокаином, каннабисом), при употреблении некоторых психотропных препаратов, особенно антипсихотиков, в меньшей степени антидепрессантов, транквилизаторов, нормотимиков, а также при употреблении некоторых противорвотных лекарств.

Гиперпролактинемия, вызванная медикаментозным лечением, обычно связана с уровнями пролактина в диапазоне от 25 до 100 мг/л, при этом некоторые медицинские препараты (метоклопрамид, рисперидон, фенотиазины) могут приводить к повышению уровней пролактина >200 мг/л [13]. Наиболее частой патологической причиной стойко высоких показателей сывороточного пролактина (более 40% лиц мужского пола) является бессимптомная пролактинома, которая может быть в виде микроаденомы (<1 см в диаметре) или макроаденомы (>1 см в диаметре), а уровень пролактина в сыворотке крови, как правило, будет прямо пропорционален размеру аденомы [14, 15]. Хотя гиперпролактинемия встречается у 11% бесплодных мужчин [16]; этим фактом часто пренебрегают в силу отсутствия специфических клинических проявлений.

Механизм дисфункции гипофиза в случаях мужского бесплодия заключается в следующем. Секреция гонадолиберина гипоталамусом вызывает активацию аденогипофиза (гипоталамо-гипофизарная портальная циркуляция), что приводит к выработке ФСГ и ЛГ, которые в свою очередь, выделяясь в кровь, стимулируют соответственно клетки Сертолли (сперматогенез и синтез ингибина) и клетки Лейдига (ЛГ связывается с соответствующими рецепторами на клетках Лейдига, стимулируя стероидогенез и выработку тестостерона). Известно, что ФСГ может стимулировать выработку тестостерона клетками Лейдига в результате высвобождения активирующих гормонов из клеток Сертолли [18]. Секреция гонадолиберина гипоталамусом носит пульсообразный характер, вызывая реакцию ЛГ и, следовательно, синтез тестостерона, способствуя поддержанию нормальных реакций организма у мужчины. При их избытке тестостерон ароматизируется в эстрадиол, уровень ингибина в плазме возрастает, что вызывает отрицательную обратную связь с гипоталамусом и гипофизом в виде снижения уровней гонадолиберина, ФСГ и ЛГ, приводя к снижению выработки гонадолиберина, ФСГ и ЛГ, в результате чего поддерживается уровень тестостерона в оптимальном диапазоне [18].

Роль пролактина заключается в том, что он ингибирует не только пульсирующую секрецию гонадолиберина, а и пульсирующее высвобождение ФСГ, ЛГ и тестостерона. Это приводит к заметному влиянию на сперматогенез, начиная от изменения качества сперматозоидов и заканчивая полной остановкой сперматогенеза [19]. В результате у пациента может возникнуть вторичный гипогонадизм или секреторное мужское бесплодие. Кро-

ме того, пролактин может также влиять на фертильность мужчин посредством прямого воздействия на сперматогенез. Было доказано наличие клеточных рецепторов пролактина в клетках Лейдига, клетках Сертоли и эпителиальных клетках семявыносящих протоков, что позволяет предположить потенциальную роль пролактина в промоции стероидогенеза, сперматогенеза и секреторных функциях репродуктивных органов мужчины [20, 21, 22].

Таким образом, пролактин снижает уровень половых гормонов – эстрогена у женщин и тестостерона у мужчин.

Диагностика гиперпролактинемии у мужчин

Считается, что в норме уровень пролактина достигает максимума во время стадии «быстрого сна» или рано утром, поэтому его определение проводят утром натощак. При интерпретации полученных данных необходимо обязательно учитывать наличие факта предварительной физической нагрузки, приема пищи, полового акта, значительного стресса.

Перед исследованием уровней пролактина необходимо как минимум на 3 дня отменить медикаментозные (и другие) средства, влияющие на его уровень [23]. Для установления факта гиперпролактинемии (после исключения факторов, повышающих его уровень) необходимо дальнейшее обследование, прежде всего исключение феномена макропролактинемии, который не требует специфического лечения и нуждается только в лабораторном контроле по показаниям. Проведение исследования уровней пролактина в динамике может осуществляться как изолированно, так и с определением плазменных уровней других гипофизарных (ЛГ, ФСГ, СТГ, ТТГ) и половых (фракция тестостерона, эстрадиол) гормонов. Обязательным является исследование полей зрения с целью определения их сужения или выпадения, хотя установление факта сужения указывает на наличие значительного образования или его влияния на хиазматические структуры. Применение лучевых методов может быть в виде традиционной рентгенологической диагностики деформации турецкого седла без выяснения деталей патологического процесса (структура, распространение) в гипофизе. Современная диагностика микроаденом гипофиза, как основной причины гиперпролактинемии, заключается в проведении МРТ с внутривенным контрастированием, что позволяет оценить структуру и локализацию процесса, его распространенность (макроаденомы – больше 10 мм, с уровнем пролактина выше 500 нг/мл), детализировать предполагаемое влияние на ряд расположенных органы.

Гиперпролактинемия – это стабильное повышение уровня плазменного пролактина выше 25 нг/мл, однако нужно учитывать, что повышение показателей до уровня 25–100 нг/мл может быть физиологическим, на фоне применения медикаментов или различной соматической патологии.

В диагностике нужно учитывать возможность лабораторного феномена «hook-effect» – ложноотрицательный результат, когда получают нормальные уровни теста при крайне высоких уровнях пролактина в крови и характерной клиникой гиперпролактинемии. Согласно руководству, в таких случаях необходимо тестирование уровней пролактина в пробах с разведением 1:100 с целью получения истинного показателя для определения объема терапии и контроля эффективности лечения.

Обязательным дополнительным исследованием является выяснение наличия очагов хронической инфекции, системных заболеваний, метаболического синдрома, состояний с нарушением толерантности к глюкозе. Пациентам проводят исследование клинического анализа крови, липидограммы, креатинина, общего белка, уровня мочевого кислоты, гликозилированного гемоглобина, глюкозотолерантного теста и другие лабораторные тесты согласно показаниям.

Современные данные указывают, что прием агониста допаминовых рецепторов (бромкриптина мезилата) уменьшает показатель гиперпролактинемии у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). Экспериментальное исследование на мышах уста-

новило, что подавление секреции пролактина бромкриптином оптимизирует процесс толерантности к глюкозе и инсулину, повышает чувствительность к инсулину в печени и скелетных мышцах. Считается, что влияние антагониста рецептора пролактина G129R-hPrl на гомеостаз глюкозы может представлять собой многообещающий терапевтический метод контроля уровня глюкозы в крови у людей с резистентностью к инсулину [24].

При оценке различий функционального статуса у лиц с гигантскими пролактиномами и микропролактиномами (менее 10 мм) меньший уровень зрительных нарушений был установлен у последних при аналогичных терапевтических подходах и морфологических вариантах опухоли. Полное излечение при гигантских гиперпролактиномах наблюдалось редко, а нормализация уровня пролактина достигалась менее чем у 10% пациентов по отношению к случаям удачных исходов при микропролактиноме [25].

Важным фактом гиперпролактинемии является сочетание клинических и лабораторных данных с рядом патологий. Часто типичные проявления гиперпролактинемии (галакторея, мастодиния и гинекомастия) могут выступать паранеопластическим дебютом экстрацеребральных процессов (аденосаркома легких) с полной регрессией симптомов после радикальной операции [26]. У лиц с дефицитом роста/массы тела часто встречается нарушение уровней пролактина (чаще низкий уровень на фоне гипопитуитаризма) [27].

Важнейшая роль отводится нарушению уровней пролактина у мужчин с азооспермией, которая может выступать одним из гормональных маркеров нарушения фертильности как первичного, так и вторичного генеза [28].

Проблемы терапии гиперпролактинемии

Одной из наиболее сложных задач в терапии гиперпролактинемии является резистентность к агонистам дофамина, которая характеризуется неспособностью достичь уровня нормопролактинемии и уменьшения диаметра опухоли (в случае макропролактиномы) >30% при максимальных переносимых дозах. Агонисты дофамина обычно эффективны при лечении пролактином, но доказана 20–30% распространенность нечувствительности у пациентов к бромкриптину и около 10% к каберголину. Двумя основными прогностическими факторами являются мужской пол и инвазивность опухоли.

Тактика терапии у лиц с медикаментозно-резистентными пролактиномами включает несколько вариантов. Любой устойчивый к бромкриптину пациент должен быть переведен на каберголин, который способен нормализовать уровень пролактина у 80% из них, с условием очень плавной и постепенной отмены препарата, под контролем плазменного уровня пролактина и клинического анализа крови. Повышение дозы каберголина проводится до тех пор, пока не развиваются неблагоприятные эффекты, с дальнейшим снижением дозы и постепенной плавной отменой препарата. Пациентам, получающим такую терапию, необходим ежегодный эхокардиографический мониторинг, учитывая наличие риска развития фиброза в клапанном аппарате сердца. Поддержание максимальных доз каберголина на уровне 3,5 мг/нед у большей части пациентов может потребовать активного гормонального контроля. Полная устойчивость к каберголину встречается не более чем у 6% больных при назначении его максимальных доз в течение более 12 мес. Тактикой лечения большой резистентной пролактиномы является оперативное деблокирование с помощью трансфеноидального доступа или применение неоперативных новых технологий типа кибер-ножа. При агрессивном течении пролактиномы пациентам выполняется лучевая терапия с эффектом нормопролактинемии лишь у одной трети пациентов через много лет. Консервативная терапия каберголин-нечувствительных или злокачественных/агрессивных пролактином подразумевает химиотерапию темозоломидом [29].

Согласно научным данным, нормализация уровня пролактина может быть достигнута у 80% пациентов с макро- или микро-

аденомами после лечения бромкриптином, каберголином или другими агонистами DDA [30].

Каберголин – агонист DA из спорыньи, назначаемый 1 или 2 раза в неделю. Начальная доза составляет 0,5 мг 1 раз в неделю или 0,25 мг 2 раза в неделю. Еженедельная доза может быть увеличена на 0,5 мг/нед с 4-недельными интервалами, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический ответ. Наиболее распространенными побочными эффектами являются тошнота, постуральная гипотензия и умственная слабость. Каберголин может вызывать клапанные пороки сердца, когда его вводят в очень высоких дозах при лечении болезни Паркинсона, однако низкая доза, назначаемая при гиперпролактинемии, не связана с избыточным сердечным риском [31].

Бромкриптин является полусинтетическим алкалоидным производным спорыньи. Начальная доза составляет 1,25–2,5 мг в день и может быть увеличена на 2,5 мг/сут при переносимости, каждые 2–7 дней, пока не будет достигнут оптимальный ответ (диапазон 2,5–15 мг/день). Наиболее распространенными побочными эффектами являются головокружение, головная боль и тошнота [32].

Хинаголид – это агонист DA который обладает селективностью в отношении рецепторов D2-рецепторов. Являясь специфическим ингибитором секреции пролактина, хинаголид обладает благоприятным профилем стойкости и пролонгированной про-

должительностью действия. Начальная доза титруется от 0,025 до 0,075 мг/сут в течение 7-дневного периода. Наиболее распространенные побочные эффекты включают в себя потерю аппетита, тошноту и головную боль [33].

Наблюдение за пролактиномой должно проводиться регулярно, чтобы проанализировать переносимость медикаментов и побочные эффекты, а также оценить уровень пролактина как показатель ответ на лечение. Снижение уровня пролактина может привести к продолжению действия агониста DA в той же дозе; однако если уровень не снижается, дозу агониста DA следует увеличить [23]. При терапии макроаденом следует повторить МРТ гипофиза через 6 мес для оценки уменьшения опухолей. Через 1 год лечения, при условиях нормального лабораторного диапазона уровня пролактина и сокращении пролактиномы, дозу агониста DA можно постепенно снижать, особенно у пациентов с тревожными побочными эффектами. Для микропролактином, которые больше нельзя визуализировать при МРТ, и уровни пролактина нормальные, агонист DDA может быть отменен, с последующим мониторингом уровня пролактина [23, 34].

Таким образом, верификация и терапия патологически повышенного уровня пролактина является проблемой, с которой все чаще сталкивается сексопатолог, что требует корректного и грамотного подхода в диагностике и терапии.

Роль пролактину та діагностичне значення гіперпролактинемії у чоловіків

I.I. Горпинченко, В.В. Спиридоненко

Верифікація клінічної причини і терапія патологічно підвищеного рівня пролактину є актуальною проблемою сучасної андрології, з якої все частіше стикається андролог і сексопатолог, що вимагає коректного і грамотного підходу в діагностиці та терапії даного стану.

Ключові слова: гіперпролактинемія, чоловіча безплідність.

The role of prolactin and the diagnostic value of hyperprolactinemia in men

I.I. Gorpynchenko, V.V. Spyrydonenko

Verification of the clinical cause and therapy of pathologically elevated prolactin levels is a pressing problem of modern andrology, which the andrologist and sexopathologist increasingly face, which requires a correct and competent approach to diagnosis and therapy.

Key words: hyperprolactinemia, male infertility.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

Спиридоненко Владимир Владимирович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.

E-mail: bro-vladimir@yandex.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сексология и андрология /под ред. А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко. – К.: Абрис, 1997. – 880 с.
2. Salais-López H, Agustín-Pavón C, Lanuza E, Martínez-García F. (2018) The maternal hormone in the male brain: Sexually dimorphic distribution of prolactin signalling in the mouse brain. *PLoS One*. Dec 20;13(12).
3. Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О.А. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии // *Репродуктивная эндокринология*. – 2012. – № 1. – С. 26–44.
4. Clapp C. et al. (2015) Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins // *Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 846. – P. 83–95.
5. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R et al. (1999) Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci*, 6. pp. 168–175.
6. Majumdar A., Mangal N.S. (2013) Hyperprolactinemia *J Hum Reprod Sci*, 6. pp. 168–175.
7. Melmed S., Kleinberg D (2008) Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR eds. *Williams text-book of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 185–261.
8. Modebe O. (1994) Hyperprolactinemia in oligospermic Nigerian males: effect of bromocriptine treatment *Int J Fertil Menopausal Stud*, 39. pp. 95–99.
9. Rosa De M., Ciccarelli A., Zarrilli S., Guerra E., Gaccione M., Di Sarno A. et al. (2006) The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males *Clin Endocrinol (Oxf)*, 64, pp. 307–313.
10. Colao A., Vitale G., Cappabianca P., Briganti F., Ciccarelli A., De Rosa M., et al. (2004) Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis *J Clin Endocrinol Metab*, 89, pp. 1704–1711.
11. Rosa De M., Colao A., Di Sarno A., Ferone D., Landi M.L., Zarrilli S. et al. (1998) Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*, 138. pp. 286–293.
12. Bandyopadhyay A., Sen K., Chakrabarti N., Datta S. (2019) Galactoceles of adult male breast: A cytopathologist's perspective. *Diagn Cytopathol*. Feb;47(2):134-136.
13. Molitch M.E. (2008) Drugs and prolactin Pituitary, 11. pp. 209–218.
14. Katznelson L., Klibanski A. (1997) Prolactinomas *Cancer Treat Res*, 89. pp. 41–55.
15. Colao A., De Rosa M., Sarnacchiaro F., Di Sarno A., Landi M.L., Iervolino E., et al. (1996) Chronic treatment with CV 205–502 restores the gonadal function in hyperprolactinemic males *Eur J Endocrinol*, 135. pp. 548–552.
16. Singh P., Singh M., Cugati G., Singh A.K. (2011) Hyperprolactinemia: an often missed cause of male infertility *J Hum Reprod Sci*, 4. pp. 102–103.
17. Nishimura K., Matsumiya K., Tsubonawa N., Yamanaka M., Koga M., Miura H. et al. (1999) Bromocriptine for infertile males with mild hyperprolactinemia: hormonal and spermatogenic effects *Arch Androl*, 43. pp. 207–213.
18. Mcquaid J.W., Tanrikut C. (2014) Physiology of testosterone. In: Mulhall JP, Hsiao W, editors. *Men's sexual health and fertility. A Clinician's guide*. New York: Springer Science and Business Media.
19. Tsutsumi R., Webster N.J. (2009) GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction *Endocr J*, 56. pp. 729–737.
20. Hair W.M., Gubbay O., Jabbour H.N., Lincoln G.A. (2002) Prolactin receptor expression in human testis and accessory tissues: localization and function. *Mol Hum Reprod*; 8:606–11.
21. Klemcke H.G., Amador A.G., Bartke A. (1990) Hormonal regulation of testicular prolactin receptors and testosterone synthesis in golden hamsters *Biol Reprod*, 43. pp. 162–168.
22. Jabbour H.N., Lincoln G.A. (1999) Prolactin receptor expression in the testis of the ram: localisation, functional activation and the influence of gonadotrophins *Mol Cell Endocrinol*, 148. pp. 151–161.
23. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A. et al. (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab*, 96. pp. 273–288.
24. Furigo IC, Suzuki MF, Oliveira JE et al. (2019) Suppression of Prolactin Secretion Partially Explains the Antidiabetic Effect of Bromocriptine in ob/ob Mice. *Endocrinology*. Jan 1;160(1):193-204.

25. Iglesias P, Arcano K, Berrocal VR, Bernal C, Villabona C, Diez JJ. (2018) Giant Prolactinoma in Men: Clinical Features and Therapeutic Outcomes. *Horm Metab Res*. Nov;50(11):791-796.

26. Lazopoulos A, Krimiotis D., Schizas N.C. et al. (2018) Galactorrhea, mastodynia and gynecomastia as the first manifestation of lung adenocarcinoma. A case report. *Respir Med Case Rep*. Dec 4;26:146-149.

27. Salhi H., Lahlou A., Dante M.L., El Ouahabi H., Boujraf S., Ajdi F. (2018)

Stature-weight growth delays: Clinical and etiological aspects. *J Family Med Prim Care*. Sep-Oct;7(5):963-966.

28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. Evaluation of the azoospermic male: a committee opinion. (2018) *Fertil Steril*. May;109(5):777-782.

29. Maiter D. (2018) Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology*. Nov 27. doi:

10.1159/000495775. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30481756.

30. Pinzone J.J., Katznelson L., Danila D.C., Pauler D.K., Miller C.S., Klibanski A. (2000) Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men *J Clin Endocrinol Metab*, 85 pp. 3053–3057.

31. RxList. Dostinex (cabergoline); 2016. Available at: <http://www.rxlist.com/dostinex-drug.htm>. Accessed October 2017.

32. RxList. Cycloset (bromocriptine mesylate tablets), 2017. Available at: <https://www>.

[rxlist.com/cycloset-drug.htm](http://www.rxlist.com/cycloset-drug.htm). Accessed October 2017.

33. Barlier A., Jaquet P. (2006) Quinagolide – a valuable treatment option for hyperprolactinaemia *Eur J Endocrinol*, 154. pp. 187–195.

34. Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P., Di Somma C., Pivonello R., Lombardi G. (2003) Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia *N Engl J Med*, 349. pp. 2023–2033.

Статья поступила в редакцию 19.02.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

1. Наибольший аффинитет к рецепторам пролактина в тканях имеет:

- «Макропролактин»
- «Микропролактин»
- Обе вышеуказанные формы
- Тестостерон
- Эстрадиол.

2. «Золотым стандартом» в диагностике гиперпролактинемии являются:

- Уровень пролактина плазмы с определением содержания макропролактина
- Уровень плазменного пролактина
- Исследование всех гипофизарных гормонов
- Исследование пролактина и тестостерона плазмы крови.

3. Какие виды гиперпролактинемии встречаются наиболее часто?

- Физиологическая
- Патологическая
- Перманентная, медикаментозно индуцированная
- Злокачественная.

4. С целью изучения генеза гиперпролактинемии начальным тестом является:

- Определение уровня пролактина в плазме в динамике
- Определение уровня гипофизарных гормонов
- Рентгенография турецкого седла
- Проведение бромкриптинового теста
- МРТ головного мозга.

5. У мужчин с нарушением спермограммы факт наличия гиперпролактинемии требует:

- Установления патологии простатовезикулярного комплекса
- Проведения консервативного лечения бромкриптином
- Проведения консервативного лечения каберголином
- Динамического исследования пролактина в плазме с отменой всех медикаментозных препаратов
- Динамического исследования спермограммы и тестостерона в плазме крови.

6. Какие половые расстройства наблюдаются при гиперпролактинемии чаще?

- Нарушение либидо и эректильной функции
- Нарушение мочеиспускания
- Анэякуляторный синдром
- Гиперлибидемия
- Преждевременная эякуляция.

7. Какая группа препаратов чаще всего вызывает повышение уровня пролактина в плазме крови?

- Нейролептики
- Неспецифические противовоспалительные препараты
- Настойки с содержанием алкоголя
- Препараты, содержащие простатилен
- Все вышеуказанные.

8. Какая группа фармпрепаратов является самой сложной в интерпретации медикаментозного генеза гиперпролактинемии?

- Антибактериальные препараты
- НПВС
- Альфа-адреноблокаторы
- Продукты пчеловодства
- Фитопрепараты.

9. Терапия СХТБ агонистом дофаминовых рецепторов к D2-рецепторам у мужчин должна быть:

- Комбинированной
- Исключительно растительной
- Не проводится вообще
- В виде монотерапии длительно, с плавной отменой
- В виде монотерапии коротким курсом с быстрой отменой.

10. Одним из наиболее сложных в терапии гиперпролактинемии является:

- Подбор дозы агонистов дофамина
- Сложности коррекции гормонального фона
- Нечувствительность к антагонистам дофамина
- Проведение гормональной заместительной терапии
- Изменения в спермограмме.

11. Одним из самых тяжелых состояний при гиперпролактинемии является:

- Сахарный диабет 2-го типа
- Развитие аритмии
- Депрессивное расстройство с сексуальными нарушениями
- Хронический миокардит
- ДГПЖ.

12. Какой из агонистов дофаминовых рецепторов к D2-рецепторам является наиболее распространенным и перспективным при гиперпролактинемии?

- Каберголин
- Метилдопа
- Адверзутен
- Клостилбегит
- Летрозол.