Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» августа 2017 года
Протокол №26

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПРОЛАКТИНОМА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	**Название**
E22.1	Гиперпролактинемия

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотрен 2017 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ПРЛ	–	пролактин
ГП	–	гиперпролактинемия
СПКЯ	–	синдром поликистозных яичников
ФСГ	–	фолликулостимулирующий гормон
ЛГ	–	лютеинизирующий гормон
АКТГ	–	адренокортикотропный гормон
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ВСМП	–	высокоспециализированная медицинская помощь

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, эндокринологи, нейрохирурги, гинекологи, невропатологи, офтальмологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение [1]: Синдром гиперпролактинемии – симптомокомплекс, обусловленный избыточным содержанием пролактина в сыворотке крови, сопровождающийся в большинстве случаев нарушением функции репродуктивной системы у мужчин и женщин. Синдром включает гиперпролактинемическийгипогонадизм как самостоятельное нейроэндокринное заболевание (пролактиномы, идиопатическая форма гипогонадизма), а также вторичные (симптоматические) формы гиперпролактинемии, развивающиеся вследствие целого ряда других либо эндокринных, либо соматических заболеваний и состояний.

1.8 Классификация [1]:

Физиологические состояния	Половой акт; Физическая нагрузка; Лактация; Беременность; Сон; Стресс.
Патологические состояния	Повреждение гипоталамо-гипофизарной ножки; Гранулемы; Инфильтративные процессы; Облучение; Киста кармана Ратке; Травма:пересечение гипофизарной ножки, хирургические вмешательства на супраселлярной области; Опухоли: краниофарингиома, герминома, метастазы в гипоталамус, менингиома, супраселлярный рост опухолей гипофиза
Патология гипофиза	Акромегалия; Идиопатическая гиперпролактинемия; Лимфоцитарныйгипофизит или параселлярные опухоли; Макроаденома (компрессионная);

	Плюригормональная аденома; Пролактинома; Хирургические вмешательства; Травма гипофиза.
Системные нарушения	Грудная клетка – травма грудной клетки, оперативные вмешательства, herpeszoster; ХПН; Цирроз печени; Облучение головы; Эпилептический приступ; СПКЯ; Синдром ложной беременности
Применение фармакологических препаратов	Анестетики; Антиконвульсанты; Антидепрессанты; Антигистаминные препараты; Антигипертензивные препараты; Агонисты ацетилхолина; Наркотические препараты; Стимуляторы высвобождения катехоламинов; Блокаторы дофаминовых рецепторов; Ингибиторы синтеза дофамина; Эстрогены: оральные контрацептивы и их отмена; Нейролептики/антипсихотики; Нейропептиды; Опиаты и антагонисты опиатов.
Макропролактинома	
Эктопическая секреция пролактина	Дермоидная киста яичников; Гипернефрома; Бронхогенная карцинома
Генетические заболевания	Мутации рецептора пролактина с потерей функции

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Жалобы на:

- нарушение menses;
- прибавку веса;
- головные боли;
- у мужчин гинекомастия;
- лакторею.

Анамнез:

- выяснить особенности нарушения менструальной функции, характер нарушения, возраст в котором оно возникло, связь заболевания с началом полово

йжизни, беременностью, абортами, приемом комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, циклической гормонотерапией;

- нарушения репродуктивной функций;
- наличие головных болей, не прекращающихся при приеме анальгетиков;
- нарушения сна, раздражительности, слабости, утомляемости;
- снижения либидо;
- изменения массы тела, особенно после начала половой жизни;
- выделений из молочных желез;
- зрительных нарушений.

Физикальное обследование:

Основные клинические проявления гиперпролактинемии:

Нарушения репродуктивной функции:

- позднееменархе;
- нарушение менструальной функции у женщин – первичная или вторичная аменорея, опсоменорея, олигоменорея, ановуляция укорочение лютеиновой фазы;
- гипоплазияматки, поликистозяичников;
- бесплодие, как у женщин, так и у мужчин;
- галактореяу женщин и у мужчин (20%). Степень выраженности оценивается последующей шкале:

  (+) - единичные капли при сильном надавливании

  (++) – обильные капли при сильном надавливании

  (+++) - спонтанное отделение молока
- снижение либидо у женщин и мужчин;
- снижение потенции у мужчин;
- гинекомастия у мужчин;
- задержка полового развития у девочек и мальчиков.

Неврологическая симптоматика (при наличии аденомы гипофиза):

- головные боли, частые, режепостоянные;
- битемпоральная гемианопсия;
- паралич III, IV, V, VI парчерепно-мозговыхнервов;
- назальная ликворея.

Психоэмоциональныерасстройства:

- астения;
- частые изменения настроения, склонность к депрессии;
- сужение круга интересов;
- нарушения внимания и памяти.

Эндокринно-обменныенарушения:

- нарушение жирового и углеводного обмена, частоожирение;
- патология метаболизма костной ткани;
- гирсутизм различной степени выраженности у женщин.

Лабораторные исследования:

Лабораторно-инструментальное обследование включает ***4 основных этапа:***

- Подтверждение гиперпролактинемии (ГП);
- Исключение симптоматических форм заболевания: определение функционального состояния щитовидной железы, исключение синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), печеночной и почечной недостаточности, нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний и т.д., физиологической ГП (беременность, грудное вскармливание);
- Визуализация гипоталамо-гипофизарной области;
- Уточнение состояния различных органов и систем (углеводного и жирового обмена, костной ткани и др.).

Определение ПРЛ в сывороткекрови.

Учитывая суточный ритм выработки ПРЛ, забор крови следует проводить с 9 до 11 часов утра.

Для исключения спонтанных или связанных со стрессом колебаний уровня ПРЛ целесообразно определять ПРЛ трижды в отдельных или объединенных порциях крови, особенно припограничных его уровнях.

В случаях резкого увеличения уровня гормона, целесообразно провести его определение с разведением.

У женщин, с сохраненными, mensis пролактин исследуется на 5-7 дни от начала менструальногоцикла.

Концентрацию пролактина выражают в нг/мл или в мкЕд/мл (1нг/млсоответствует 30,3 мкЕд/мл), или в мМЕ/мл (1 мМЕ/мл соответствует 21 нг/мл).

Уровень ПРЛ в сыворотке крови у здоровых женщин репродуктивного возраста не превышает 20 нг/мл (600 мкЕд/мл), у мужчин - 15 нг/мл (450 мкЕд/мл).

Повышение концентрации пролактина выше 2000 - 3000 мкЕд/млхарактерно для опухолей гипофиза. Призначениях ниже 2000 мкЕд/мл более вероятна функциональная ГП.

У больных с явными клиническими проявлениями заболевания основная форма гормона – ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа. Одной из причин ГП может быть феномен макропролактинемии (**Big-пролактинемии**), особенно в случаях несоответствия между выраженностью клинической картины и содержание ПРЛ в крови (например, стойкая бессимптомная ГП).

Необходимо знать, что у здорового человека преобладает мономерная форма ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа (низкомолекулярный ПРЛ), которая составляет 90% от общего количества ПРЛ.

Около 10% приходится на так называемыйBig-ПРЛ - димер с молекулярной массой до 60 кДа. От 1 до 5% может составлять Big-Big-ПРЛ или

макроПРЛпредставленный комплексом мономерного ПРЛ с IgG с молекулярной массой около 150 кДа (высокомолекулярный ПРЛ).

У пациентов с необоснованно высокими цифрами ГП (при невыраженности клиники) необходимо проведение повторного анализа с определением **определение молекулярной гетерогенности ПРЛ** методомгель-фильтрации для исключения **Big-пролактинемии.**

Дополнительно проводят исследование**:**
- гормонов щитовидной железы – св.Т4 и ТТГ
- ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола.

Инструментальные исследования:
- основной метод, позволяющий выявить или исключить опухолевые образования гипоталамо-гипофизарной области - **МРТ гипофизас контрастным усилением;**

- в случае невозможности проведения МРТ используют КТ;

- в случае обнаружения макроаденомы необходима **периметрия;**

- УЗИ органов малого таза у женщин, предстательной железы у мужчин;

- УЗИ молочных желез– при признаках мастопатии.

Показания для консультации специалистов:
- консультация нейрохирурга – для подтверждения наличия аденомы и определения лечебной тактики;

- консультация офтальмолога – для проведения периметрии и офтальмоскопии;

- консультация гинеколога – для исключения СПКЯ.

2.1 Диагностический алгоритм: *(схема)*

Жалобы, патогномоничные для ГП



Определение уровня ПРЛ в сыворотке крови



Гиперпролактинемия (исключить макропролактин)



Визуализация гипофиза (МРТ с контрастным усилением/КТ)



Обнаружение пролактиномы



Консультации нейрохирурга, окулиста, гинеколога

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	*Обоснование для дифференциальной диагностики*	*Обследования*	*Критерии исключения диагноза*
Первичный гипотиреоз	При первичном гипотиреозе возможно повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови	Определение ТТГ, свТ4 УЗИ щит.железы	Отсутствие изменений в тиреоидном гормональном профиле
Другие (кроме пролактиномы) патологические состояния головного мозга: операции на головном мозге, краниофарингиома, менингиома, гипофизит, травмы головного мозга и т.д.	Умеренное повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови	МРТ гипофиза с контрастным усилением	Отсутствие визуальных признаков пролактиномы
Системные нарушения: травма грудной клетки, herpeszoster, ХБП, цирроз печени, облучение головы, эпилепсия, СПКЯ, синдром ложной беременности	Умеренное повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови	Изучение анамнеза жизни и заболевания, а также данных ранее проведенного обследования с учетом основного заболевания	Выявление перечисленных состояний
Применение фармакологических препаратов: анастетиков, антиконвульсанотов, антидепрессантов и т.д.	Умеренное повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови	Изучение анамнеза жизни и заболевания, а также данных ранее проведенного обследования с учетом основного заболевания	Выявление фактов приема препаратов

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯНА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение:

- Диетаобщая (стол 15) или гипокалорийная (стол 8) - для больных с избыточнымвесом;

- Больным с аденомами гипофиза противопоказано пребывание на солнце, избыточные физические нагрузки.

3.2 Медикаментозное лечение:
Выбор метода лечения зависит от причины синдрома.
Основнойметод лечения ГП медикаментозный, который при наличии пролактиномы, конкурирует с хирургическим, лучевым и комбинированным методами терапии.

Медикаментозное лечение заключается в применении агонистов дофамина. По отношению к рецепторам дофамина, располагающимся на лактотрофах, выделяют селективные (каберголин) и неселективные (бромокриптин) агонисты дофамина.
При ином генезе повышения ПРЛ проводят патогенентическую терапию основного заболевания.
При феномене макропролактинемии лечения не требуется.

Лечение агонистами дофамина нормализует уровень ПРЛ и функцию гонад у 80% мужчин и 85-92% женщин. На фоне медикаментозного лечения у 62% больных происходит уменьшение размеров опухоли.
Применение пролонгированных дофаминомиметиков (каберголин) позволяет получить максимальный лечебный эффект. Наиболее предпочтительным препаратом при лечении пролактином, в том числе и гигантских опухолей (размер от 40 мм), является каберголин.

Перечень основных лекарственных средств:

Фармакологическая группа	**МНН ЛС**	**Способ применения**	**УД**
Агонистыдофамина	Каберголин	Внутрь, 2 раза в неделю по 0,25-0,5 мг на прием вечером во время еды. При необходимости под контролем ПРЛ к сыворотке крови производят дальнейшее увеличение дозы на 0,5 мг ежемесячно. Максимальная доза препарата – 4 мг в неделю.	А
	Бромокриптин	Внутрь на ночь с едой по 0,625 мг. В течение первой недели дозу увеличивают до 2,5 мг на прием. При необходимости производят дальнейшее увеличение дозы на 2,5 мг в неделю. Максимальная допустимая доза – 12,5 мг в сут.	С

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:
- Медикаментозное лечение назначается на длительный срок.

Назначение агонистов дофамина на длительный срок - не менее 2 лет, а возможно и пожизненное.
- Критерии для отмены медикаментозной терапии:
  - нормализация уровня ПРЛ;
  - отсутствие аденомы по данным МРТ;

- значительное уменьшение размеров опухоли: более 50% от исходного; уменьшение размеров макроаденомы менее 10 мм.
- беременность;
- постменопауза;
- возможность дальнейшего медицинского наблюдения

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация уровня ПРЛ в сыворотке крови;
- достижение регрессии / стабилизации роста аденомы;
- устранение проявлений гиперпролактиемического гипогонадизма, восстановление фертильности.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- необходимость оперативного лечения в учреждения, оказывающие высокоспециализированную медицинскую помощь (ВСМП). Плановая госпитализация осуществляется в профильные нейрохирургические отделения для трансназальной аденомэктомии под контролем нейронавигации;
- подозрение на прогрессирующий ростпролактиномы. Плановая госпитализация в специализированное региональное нейрохирургическое отделение*;
- необходимость изменения схемы лечения. Плановая госпитализация в специализированное региональное эндокринологическое отделение*.

**Для пациентов, проживающих в региональныхцентрах, гдеимеютсяоснащенныемедицинскиедиагностическиецентры, возможнообследование и косервативноелечение в амбулаторныхусловиях*.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- кровоизлияние в аденомугипофиза врегиональное нейрохирургическое отделение.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [2]:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (*схемы, алгоритмы*):

5.2 Немедикаментозное лечение;

- **Диета:** общая (стол 15) или гипокалорийная (стол 8) - для больных с избыточнымвесом;
- Больным с аденомами гипофиза противопоказано пребывание на солнце, избыточные физические нагрузки.

5.3 Медикаментозное лечение:

Агонисты дофамина:

- приподготовке к оперативному лечению при макроаденомах;

- в послеоперационном периоде вслучае частичного удаления аденомы.

Перечень основных лекарственных средств:

Фармакологическая группа	МНН ЛС	Способ применения	УД
Агонистыдофамина	Каберголин	Внутрь, 2 раза в неделю по 0,25-0,5 мг на прием вечером во время еды. При необходимости под контролем ПРЛ к сыворотке крови производят дальнейшее увеличение дозы на 0,5 мг ежемесячно. Максимальная доза препарата – 4 мг в неделю.	А
	Бромокриптин	Внутрь на ночь с едой по 0,625 мг. В течение первой недели дозу увеличивают до 2,5 мг на прием. При необходимости производят дальнейшее увеличение дозы на 2,5 мг в неделю. Максимальная допустимая доза – 12,5 мг в сут.	

5.4 Хирургическое вмешательство [2]:

- **Показания к оперативномулечению ПРЛ - секретирующихаденомгипофиза:**
- Абсолютная непереносимость агонистов дофамина
- Продолжающийся рост опухоли на фоне приема адекватный доз агонистов дофамина;
- Отсутствие нормализации уровня ПРЛ несмотря на применение лекарственных средств;
- Опухоли, прорастающие сфеноидальный синус или сопровождающиеся ликвореей;
- Аденомы со значительным супраселлярным распространением и признаками компрессии хиазмы зрительных нервов.

5.5 Дальнейшее ведение:

- Динамическое исследование уровня ПРЛ в сыворотке крови: первое исследование через 10-15 дней после операции, в дальнейшем ежемесячно. После достижения нормопролактинемии определение ПРЛ производят 1 раз в 6 мес. МРТ гипофиза с контрастным усилением проводят 1 раз в год.

- Если через 10-15 дней после операции снижения или нормализации уровня ПРЛ не происходит, можно думать о неполном удалении аденомы и ожидать в будущем рецидива ПРЛ-секретирующей аденомы. В этих случаях показано назначение агонистов дофамина (см. выше) длительностью не менее 2 лет, а возможно и пожизненно. Возможны спонтанные ремиссии заболевания.

- При непереносимости последних или резистентности к ним, а также при агрессивных пролактиномах и карциномах назначается лучевая терапия.

- При повреждении во время операции соседних структур и развитии клинических признаков пангипопитуитаризма проводится обследование для исключения дефицита других гормонов гипофиза и назначение при необходимости пожизненной заместительной гормональной терапии.

Микроаденомы реже дают рецидивы, чем макроаденомы.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация уровня ПРЛ в сыворотке крови;
- достижение регрессии / стабилизации роста аденомы;
- устранение проявлений гиперпролактиемического гипогонадизма, восстановление фертильности.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Досанова Айнур Касимбековна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

2) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Председатель РОО «Ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана».

3) Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна – кандидат медицинских наук, руководитель отдела эндокринных нарушений АО «Национальный научно-медицинский центр».

4) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидатмедицинскихнаук, заведующаякафедройпропедевтикивнутреннихболезней и клиническойфармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанскийгосударственныймедицинскийуниверситетимени М. Оспанова».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Нурбекова Акмарал Асыловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

7.4 Указание условий пересмотра протокола:пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

1) Эндокринология: национальное руководство/ под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, - 1112 стр.

2) Генри М. Кроненберг, ШломоМелмед,Кеннет С., Полонски К., П.Рид Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология,Москва, Рид Элсивер, 2010, 220 – 225, 226-237.

3) ShlomoMelmed, Felipr F. Kasanueva, Andrew R. Hofmanet all. Диагноостика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации международного эндокринологического общества // Ожирение и метаболизм – №2-2011, стр79-91.

4) Протокол диагностики и лечения Пролактином, Алматы, 2014.