

Гиперпролактинемия

Кафедра
акушерства и гинекологии
доцент Олег Константинович Погодин
e-mail pogodin@karelia.ru

Ключевые вопросы

- История открытия гормона
- Физиология пролактина
- Регуляция секреции пролактина
- Влияние гиперпролактинемии на РС
- Периферические гормоны и синтез пролактина

Ключевые вопросы

- Патогенез гиперпролактинемии
- Клиническая картина гиперпролактинемии
- Диагностика гиперпролактинемии
- Лечение функциональной гиперпролактинемии
- Лечение пролактином

Гиперпролактинемия

- Как самостоятельный гормон пролактин (ПРЛ) был выделен из гипофиза в 1970 г.
 - хотя идентифицирован он был одним из первых гормонов гипофиза в 1933 г.
 - ранее назывался – лактогенный

Гиперпролактинемия

- Избыточная секреция ПРЛ является причиной нарушения менструальной и генеративной функций более чем в 25-30% случаев
- Гиперпролактинемия, как причина вторичной аменореи
 - встречается в 24-26%

Патология РС в зависимости от активности пролактина



Гиперпролактинемия

- Нарушение секреции ПРЛ и связанный с ЭТИМ СИМПТОМОКОМПЛЕКС ВОЗНИКАЮТ ПРИ
 - первичном поражении пролактинсекретирующих структур
 - других эндокринных и не эндокринных заболеваниях
 - приеме некоторых фармакологических препаратов

Гиперпролактинемия

- Выделяют
 - **первичную гиперпролактинемия**
 - как самостоятельную нозологическую единицу
 - **вторичные формы**
 - наблюдаемые при других заболеваниях

Физиология пролактина

- ПРЛ обладает выраженным молекулярным полиморфизмом
- Известные изоформы гормона
 - малый (little) – низкомолекулярный ПРЛ
 - молекулярная масса 23 кДа
 - обладает высокой биологической активностью

Физиология пролактина

- большой (big) ПРЛ
 - молекулярная масса 50 кДа
- макропролактин (big-big)
 - молекулярная масса 100 кДа
 - обладает низкой биологической активностью
- гликозилированный ПРЛ
 - молекулярная масса 25 кДа

Физиология пролактина

- При нормопролактинемии
- При гиперпролактинемии различного происхождения
 - преобладает низкомолекулярная фракция гормона
 - составляет от 40 до 95% общего иммунореактивного ПРЛ

Макропролактин

- Это пролактин, связанный в иммунные комплексы с аутоантителами класса IgG к пролактину
- Эта форма обладает ограниченной биоактивностью
 - поэтому пациенты могут не иметь классических симптомов гиперпролактинемического синдрома
 - Галактореи
 - Нарушения менструального цикла
 - Бесплодия

Макропролактин

- В редких случаях при гипермакропролактинемии клиническая симптоматика присутствует

- До 20% случаев гиперпролактинемий

- выявляемых иммунометрическими методами

- может быть связано с макропролактинемией

Макропролактин

- Дифференцировать разные формы гиперпролактинемий важно
 - это исключит диагностические ошибки
 - ненужные биохимические и рентгенологические исследования
 - предотвратит неадекватную лекарственную терапию
 - и/или хирургическое вмешательство

Макропролактин

- Для оценки присутствие макропролактина
 - используя осаждение иммунных комплексов с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ)

- В лаборатории ИНВИТРО определение макропролактина проводится во всех пробах с результатом пролактина > 700 мЕд/л.

Макропролактин

- Если в пробе после такой обработки
 - выявляется менее 40% от исходного количества пролактина
 - это подтверждает присутствие значимого количества макропролактина в крови пациента
- Если после осаждения иммунных комплексов в пробе остается больше 60% от исходного количества пролактина
 - то значимого количества макропролактина не обнаружено

Показания к назначению анализа

- Галакторея
- Циклические боли в молочной железе
- Мастопатия
- Ановуляция
- Олигоменорея, аменорея
- Дисфункциональные маточные кровотечения
- Бесплодие
- Диагностика полового инфантилизма

Показания к назначению анализа

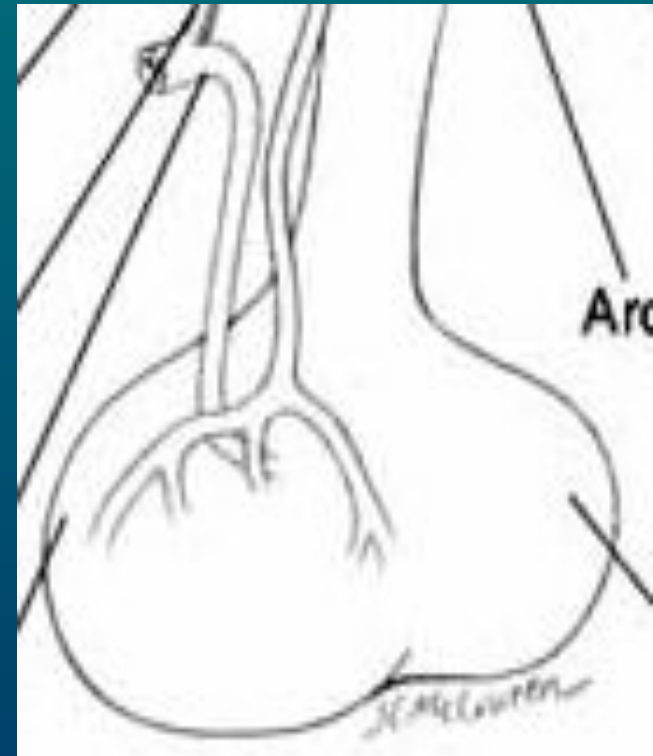
- Тяжело протекающий климакс
- Ожирение
- Гирсутизм
- Снижение либидо и потенции (мужчины)
- Гинекомастия (мужчины)
- Остеопороз
- Выбор тактики лечения гиперпролактинемических состояний

Единицы измерения и коэффициенты пересчёта

- Единицы измерения в лаборатории ИНВИТРО: мЕд/л.
 - Альтернативные единицы: нг/мл.
- Коэффициенты пересчёта
 - $\text{нг/мл} \times 21 \Rightarrow \text{мЕд/л.}$
- Референсные значения
 - могут зависеть от метода определения
- Мужчины: 73-407 мЕд/л.
- Женщины после пубертатного периода и до менопаузы - 109-557 мЕд/л.

Регуляция секреции пролактина

- Синтез и секреция ПРЛ происходят в лактотрофах аденогипофиза
 - которые составляют около 20% гипофизарных клеток



Регуляция секреции пролактина

- Число лактотрофов не изменяется с возрастом
- Увеличение гипофиза во второй половине беременности происходит за счет гипертрофии и гиперплазии лактотрофов

Регуляция секреции пролактина

- Кроме того, синтез и секреция ПРЛ происходит
 - в эндометрии
 - плаценте
 - эпителиальных клетках тонкой кишки
 - раковых клетках легких и почек

Регуляция секреции пролактина

- При различных физиологических и патологических состояниях **соотношение**
 - биологически активного
 - иммуннореактивного

ПРЛ может значительно колебаться

- Известны случаи олиго- и аменореи при
 - **нормальных уровнях ПРЛ**и клинический эффект терапии при этом бромокриптином

Регуляция секреции пролактина

- Биологическая активность ПРЛ определяется не только его количеством
 - но и состоянием рецепторов в органах-мишенях

Регуляция секреции пролактина

- Например – наличие лактореи при регулярном овуляторном менструальном цикле и нормальном уровне ПРЛ
 - связано с гиперчувствительностью рецепторов к нормальному уровню ПРЛ

Регуляция секреции пролактина

- Пролактин находится под непосредственным гипоталамическим контролем

- не регулируется механизмом обратной СВЯЗИ

Регуляция секреции пролактина

- Гипоталамо-гипофизарная система оказывает
 - как тормозящее
 - так и стимулирующее
- влияет на секрецию ПРЛ через
- нейроэндокринные
 - аутокринные
 - паракринные механизмы

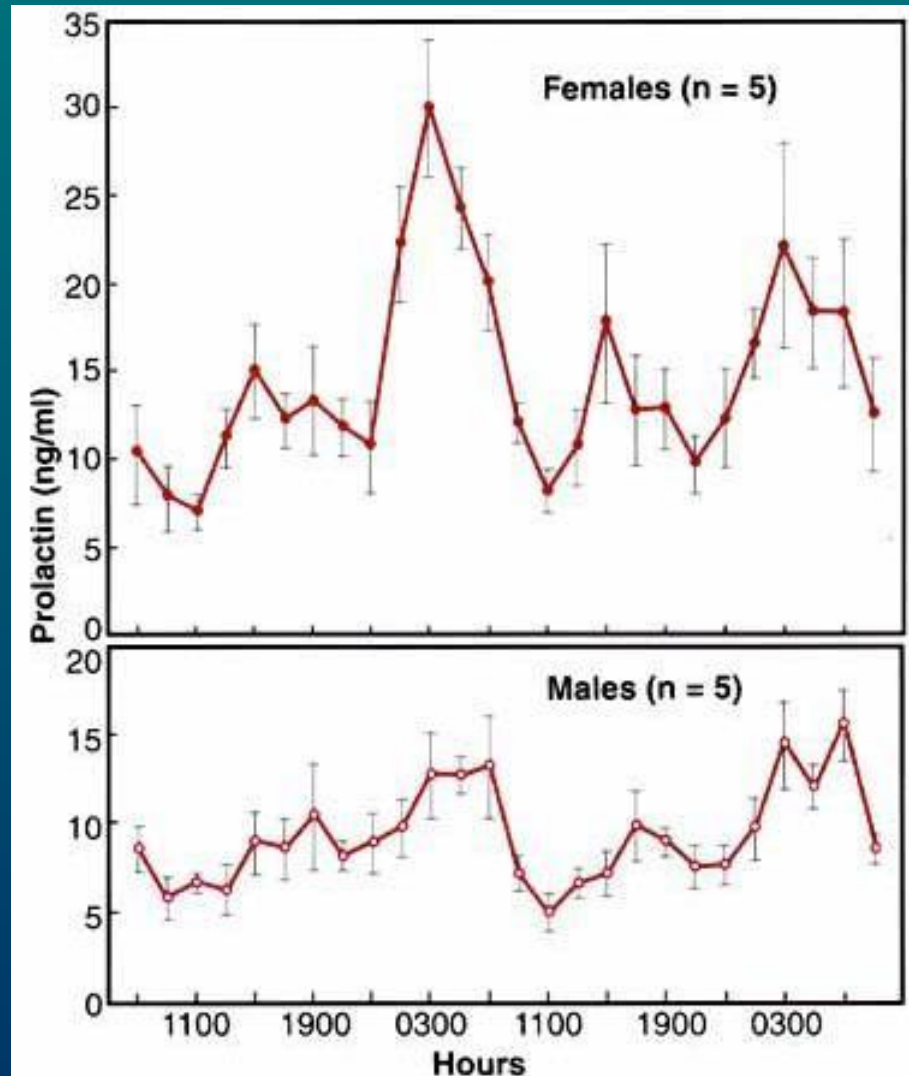
Регуляция секреции пролактина

- Основным пролактинингибирующим фактором является дофамин (ДА)
 - секретируемый в аркуатных ядрах гипоталамуса
- Морфин или β -эндорфин увеличивает секрецию ПРЛ
 - введение налоксона – антагониста β -эндорфина – снижает базальную концентрацию ПРЛ в крови

Регуляция секреции пролактина

- Физиологическая секреция ПРЛ имеет импульсный характер
 - повышается во время сна
- Наиболее высокие уровни ПРЛ отмечены через час после засыпания
 - самые низкие – в период от 9 до 11 часов дня
 - как раз время забора крови на анализ

Изменение активности пролактина на протяжении суток



Регуляция секреции пролактина

- Повышение уровня ПРЛ отмечается
 - при приеме пищи
 - физических нагрузках
 - стрессовых ситуациях
 - coitus'e
 - в преовуляторном периоде
 - во второй фазе менструального цикла
 - в период беременности и лактации

Регуляция секреции пролактина

- В пубертатном периоде усиление секреции ПРЛ связано
 - с повышенным уровнем эстрогенов и гормона роста
- В постменопаузе синтез ПРЛ снижается
 - связано с выключением функции ЯИЧНИКОВ

Влияние гиперпролактинемии

- Снижает выработку ФСГ и ЛГ
- Непосредственно и опосредовано нарушает стероидогенез в яичниках
- Снижает плотность костей
- Повышает активность β -клеток поджелудочной железы
- приводя к инсулинорезистентности
 - следствием которой являются метаболические нарушения

Влияние гиперпролактинемии

- Снижает синтез ГСПС в печени
 - повышение биологически активного тестостерона
- В надпочечниках повышает синтез андрогенов

Периферические гормоны и синтез пролактина

- Усиливают секрецию ПРЛ в гипофизе

- В зависимости от дозы и времени приема

- Эстрогены
- Препараты синтетических и натуральных эстрогенов
- Эстрогенсодержащие контрацептивы

Периферические гормоны и синтез пролактина

- Тестостерон вызывает увеличение секреции ПРЛ
 - в значительно меньшей степени, чем эстрогены
- Этот эффект связан с метаболизмом тестостерона в эстрадиол
- Дигидротестостерон, который не метаболизируется в эстрадиол, не увеличивает секрецию ПРЛ

Периферические гормоны и синтез пролактина

- Прогестерон и его синтетические аналоги не влияют на выделение ПРЛ
- Тиреоидные гормоны снижают реакцию ПРЛ на тиреолиберин в гипофизе
- Лакторея часто наблюдается при первичном гипотиреозе
 - уровни ПРЛ при этом не всегда повышены

Периферические гормоны и синтез пролактина

- Глюкокортикоиды
- Дексаметазон

подавляют секрецию ПРЛ и его реакцию
на тиреолиберин

Патогенез гиперпролактинемии

- Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате
 - анатомических
 - функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарного комплекса

Патогенез гиперпролактинемии

Анатомические причины

- Опухоли гипофиза
 - краниофарингиома
 - глиома
 - гранулема

Патогенез гиперпролактинемии

Анатомические причины

- Гормонально-активные опухоли
 - пролактиномы
 - смешанные ПРЛ-, АКТГ- секретирующие аденомы гипофиза

Патогенез гиперпролактинемии

Анатомические причины

- Повреждения ножки гипофиза в результате
 - травмы или хирургического вмешательства
 - черепно-мозговые травмы
 - воздействие радиации

Патогенез гиперпролактинемии

Функциональные причины

- Стрессы
- Нейроинфекции
 - менингит
 - энцефалит
- Эндокринные заболевания
 - гипотиреоз, болезнь Кушинга, синдром Нельсона, акромегалия

Патогенез гиперпролактинемии

Редкие причины

- Почечная недостаточность
- Эктопическая продукция ПРЛ при
 - бронхогенной карциноме
 - гипернефроме
- Операции и/или травмы в области грудной клетки

Патогенез гиперпролактинемии

Ятрогенные причины

- Эстрогены
- Эстрогенсодержащие контрацептивы
- Препараты, влияющие на секрецию и обмен ДА
 - фенотиазины, галоперидол, метоклопрамид, пимозид, сульпирид

Патогенез гиперпролактинемии

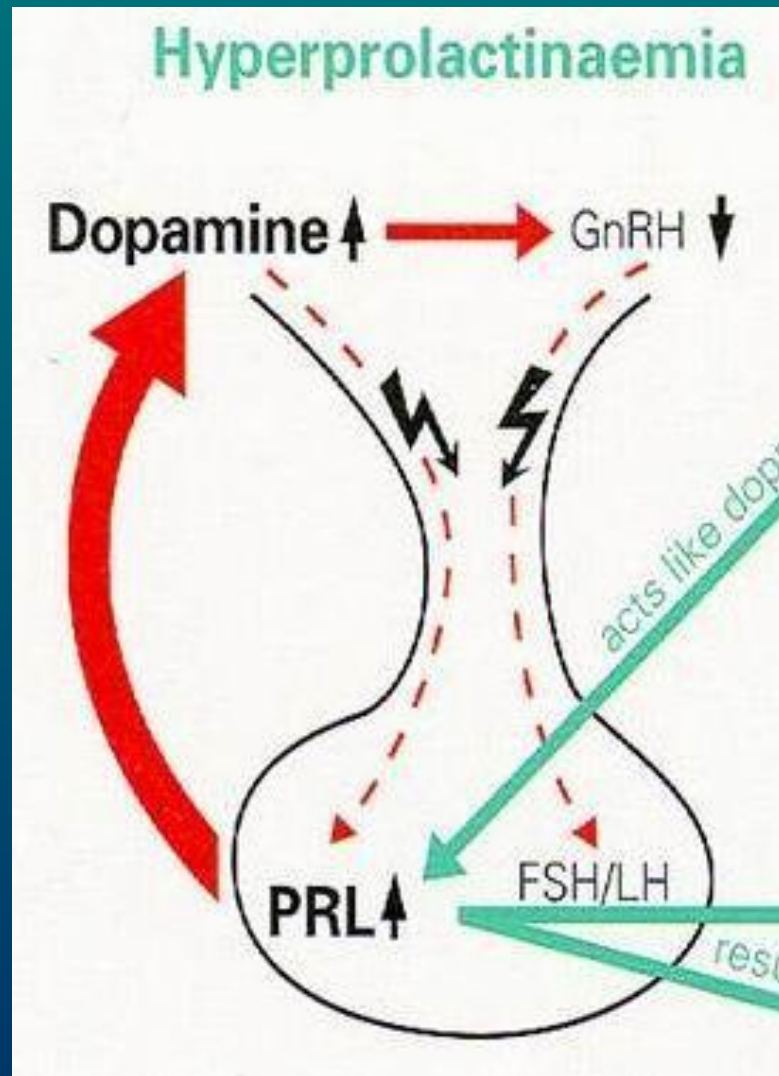
Ятрогенные причины

- Препараты, истощающие запасы ДА в ЦНС
 - резерпин, α-метилдофа, ингибиторы моноаминоксидаз, опиоиды
- Стимуляторы серотонинергической системы
 - амфетамины, галлюциногены

Патогенез гиперпролактинемии

- Нарушение ДА-ингибирующего влияния на синтез и выделение ПРЛ
- В результате постоянной стимуляции секреции ПРЛ происходит
 - первоначально гиперплазия лактотрофов гипофиза
 - затем формирование микро- и макроаденомы гипофиза

Дофамин и активность пролактина



Патогенез гиперпролактинемии

- Опухоли и воспалительные процессы в области гипоталамуса могут нарушать
 - синтез и/или выделение ДА из нейронов тубероинфундибулярной области в портальную систему

Патогенез гиперпролактинемии

Функциональная гиперпролактинемия

- Нередко наблюдается у женщин с гинекологическими заболеваниями

- около 1/3 женщин с СПКЯ
- эндометриозе
- миоме матки
- воспалительных процессах
- длительном использовании ВМК

Патогенез гиперпролактинемии

Функциональная гиперпролактинемия

- Можно объяснить постоянным раздражением интерорецепторов при патологическом процессе и импульсацией в ЦНС
 - как состояние хронического эндогенного стресса

Патогенез гиперпролактинемии

- В последние годы выделяют транзиторную гиперпролактинемию
 - часто сопутствующую бесплодию
 - в связи с лютеолитическим эффектом ПРЛ на желтое тело

Нарушения репродуктивной функции

- В гипоталамусе под влиянием ПРЛ уменьшается синтез и выделение ГнРГ
 - соответственно ЛГ и ФСГ
- В яичниках ПРЛ тормозит
 - гонадотропинзависимый синтез стероидов
 - снижает чувствительность яичников к экзогенным гонадотропинам
 - снижает секрецию прогестерона желтым телом

Клиническая картина

- Характеризуется нарушением менструального цикла
 - чаще по типу олигоменореи
 - до вторичной аменореи
- В 5% случаев бывает и регулярный или неустойчивый менструальный цикл
 - при этом гиперпролактинемия чаще бывает транзиторной

Клиническая картина

- 70% пациенток нарушение менструального цикла с галактореей или без нее связывают
 - с тяжелыми стрессовыми ситуациями
 - травмами
 - оперативными вмешательствами
 - длительным приемом
 - эстрогенсодержащих контрацептивов
 - нейролептиков

Клиническая картина

- У трети женщин гиперпролактинемия и нарушение менструального цикла возникают с менархе
 - что проявляется олигоменореей или аменореей

Клиническая картина

- Галакторея
 - от единичных капель молозива
 - до струйного выделения молока
- наблюдается у женщин с гиперпролактинемией ~ 67%
- не коррелирует с уровнем ПРЛ

Клиническая картина

- Галакторея может быть
 - как на фоне ановуляции
 - так и на фоне **овуляторных** менструальных циклов
 - связано с гиперчувствительностью рецепторов ПРЛ к нормальному его уровню
 - или с высокой биологической активностью ПРЛ

Клиническая картина

- Галакторея выявляется
 - почти у всех женщин с аменореей
 - у каждой второй при олигоменорее
- При относительно регулярном ритме менструаций и подтвержденной гиперпролактинемии галакторея выявляется у 15-20% женщин

Клиническая картина

Классификация ВОЗ степени галактореи

1-я степень — выделение молозива из сосков при пальпации молочных желез

2-я степень — струйное выделение молока при пальпации молочных желез

3-я степень — спонтанное выделение молока

Клиническая картина

- **Бесплодие**

- первичное
- вторичное
 - наступает после родов или самопроизвольных выкидышей
- Транзиторная гиперпролактинемия может выявляться у женщин с регулярным менструальным циклом

Клиническая картина

- Головные боли
 - чаще по типу мигрени
 - головокружения
 - транзиторное повышение АД по типу нейроциркуляторной дистонии
- отмечают при активном опросе примерно у 50 % женщин с гиперпролактинемией

Клиническая картина

- Масталгия
 - за 3-10 дней до ожидаемой менструации
- Снижение либидо
- Нейропсихические реакции в виде
 - депрессии
 - раздражительности
 - эмоциональной лабильности

Клиническая картина

- При изучении анамнеза необходимо выявить точку отсчета – время нарушения менструального цикла
 - это косвенно свидетельствует о длительности гиперпролактинемии

- Корреляции между длительностью заболевания и риском развития аденомы гипофиза не отмечено

Клиническая картина

- Может иметь место функциональная гиперпролактинемия при длительности аменореи 5 лет
 - с другой стороны, возможно развитие аденомы гипофиза в течение года

Микро- и макропролактинома

Клиническая картина

- Для гиперпролактинемии на фоне опухоли гипофиза характерны
 - спонтанная галакторея
 - аменорея
 - реже — олигоменорея

Микро- и макропролактинома

Клиническая картина

- Для макроаденомы гипофиза характерны также
 - офтальмологические симптомы в виде
 - сужения полей зрения в результате сдавления зрительного нерва опухолью

Гипотиреоз и гиперпролактинемия

- При гипотиреозе и галакторееи отмечаются СИМПТОМЫ

- характерные для гипофункции щитовидной железы

- сухость волос
- пастозность кожи
- выпадение волос
- повышенная утомляемость

Клиническая картина

Молочные железы

- Как правило, при длительной гиперпролактинемии и аменорее отмечается
 - умеренная гиперплазия молочных желез
 - не характерная для аменореи при эстрогендефицитных состояниях
- Этот клинический признак указывает на гиперпролактинемия

Клиническая картина

- При гинекологическом исследовании обращает на себя внимание
 - гипоэстрогенное состояние вульвы и слизистой влагалища
 - низкое цервикальное число
 - гипопластичная матка

что четко коррелирует с длительностью заболевания, активностью ПРЛ и эстрогенов

Клиническая картина

- Чем выше активность ПРЛ
 - тем ниже активность эстрогенов
 - более выражены инволютивные процессы в органах репродуктивной системы

Диагностика

Активность ПРЛ в крови

1 нг/л = 30,3 мМЕ/л

Нормальная активность – 250-550 мМЕ/л

300-450 мМЕ/л

- При функциональной гиперпролактинемии
 - не превышает 2000-3000 мМЕ/л
 - составляя у 95 % женщин с неопухолевым генезом

Диагностика

Активность ПРЛ в крови

- При активности ПРЛ 3500-8000 мМЕ/л вероятность микроаденомы гипофиза составляет 70-85%
- Пролактиномы гипофиза с клиникой галактореи-аменореи составляют 40% всех опухолей гипофиза
 - в основном, они менее 1 см в диаметре

Диагностика

- ЛГ и ФСГ
- Эстрадиол
- Тестостерон

снижаются прогрессивно нарастанию активности ПРЛ

- У 30-40% женщин **повышена** активность надпочечниковых андрогенов
 - **ДЭА, ДЭА-С**

Лечение

- Терапия проводится с учетом формы гиперпролактинемии
- При первичном гипотиреозе
 - лечение проводится тиреоидными препаратами

Лечение

- С 70-х годов прошлого века широко используются агонисты ДА
 - Парлодел, Бромокриптин, Бромэргонполусинтетические алкалоиды спорыньи
- Механизм действия препарата заключается в стимуляции D₂ рецепторов дофамина

Лечение

- У алкалоидов спорыньи плохая переносимость
 - тошнота
 - падение АД
 - слабость
 - заложенность носа и многие другие

Лечение

- При функциональной гиперпролактинемии Бромокриптин назначают
 - 1 таблетка – 2,5 мг
 - с 1/4 таблетки в день, вечером, во время еды
 - затем увеличивают дозу 1 раз в 2 дня на 1/4-1/2 таблетки
 - доводят до 1-3 таблеток в день

Лечение

К препаратам с минимальными побочными эффектами относятся

- **Норпролак**

- ежедневно по 0,075 мг

- **Достинекс (Каберголин)**

- препарат пролонгированного действия
- 1 мг в неделю

Лечение

- Терапия бромокриптином удобна при активности ПРЛ **более** 800-1000 мМЕ/л
- При активности ПРЛ **менее 800** мМЕ/л назначение бромокриптина

- часто приводит к резкому снижению активности гормона
 - при отмене лечения вновь к его повышению
- трудно подобрать дозу препарата

Лечение

- При активности ПРЛ менее 800 мМЕ/л
 - методом выбора является назначение препарата

Агнукастон®

Циклодинон®

выпускаемой фирмой

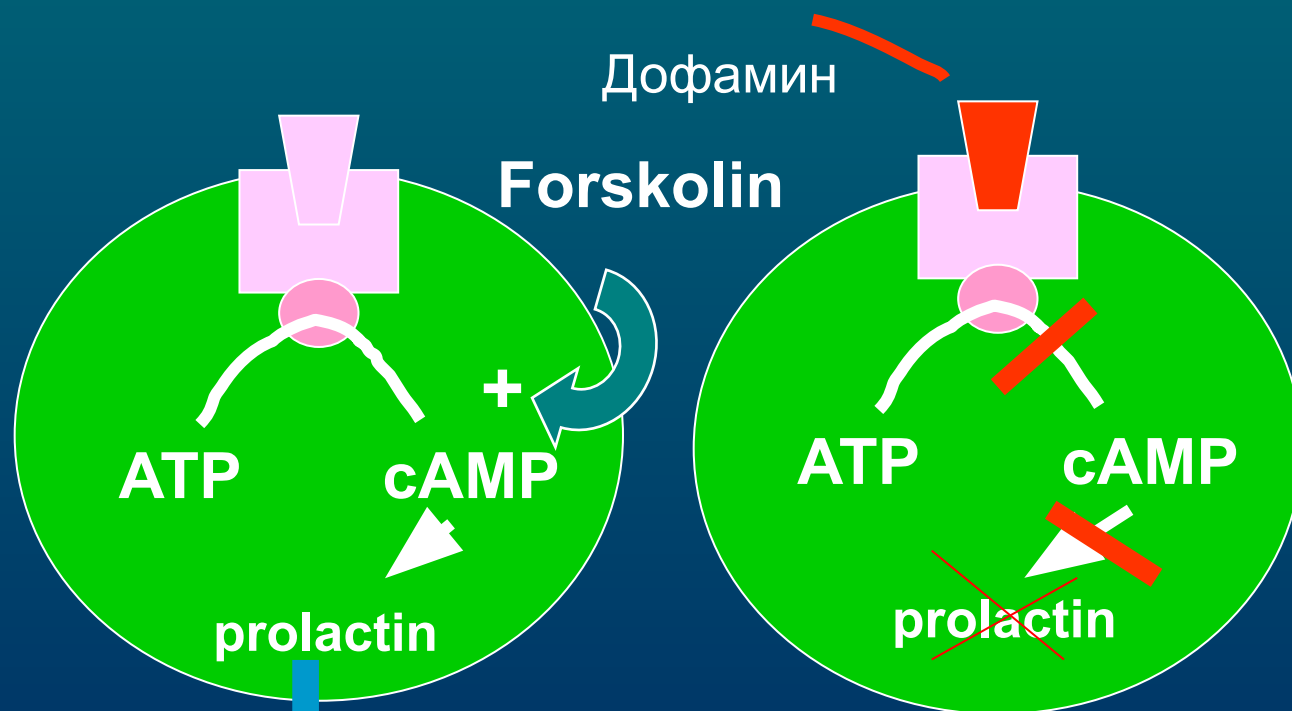
БИОНОРИКА АГ

ЦИКЛОДИНОН®

- Монопрепарат из экстракта плодов *Vitex agnus castus*
- Экстракт *Agnus castus* является так же основным компонентом препарата **Мастодинон®** БИОНОРИКА АГ

Vitex Agnus castus

- Стимулирует дофаминовые D₂ рецепторы гипоталамуса
 - снижает секрецию пролактина



ЦИКЛОДИНОН®

Дозировка и способ употребления

- Принимать по 40 капель или 1 таблетке один раз в день, утром. Таблетку не следует разжевывать
- Терапии без перерыва во время менструации
- Контроль активности пролактина проводится не ранее чем через 3 месяца

Лечение

- Терапию проводят под
 - контролем активности ПРЛ крови
 - базальной температуры
- до восстановления овуляторных менструальных циклов и наступления беременности

Лечение пролактином

- При микроаденомах гипофиза терапия Парлоделом сложна
 - большие дозы – много побочных эффектов
- **Метод выбора – Достинекс или Норпролак**
- На фоне лечения возникают дистрофические изменения опухоли
 - некроз
 - уменьшение в размерах
 - вплоть до полного исчезновения

Лечение пролактином

- Эффективность лечения зависит от степени дифференцировки клеток опухоли
 - чем она выше, тем сильнее эффект

Лечение пролактином

- Лечение длительное
 - проводится не только до нормализации активности ПРЛ
 - и восстановления репродуктивной функции
 - но и продолжается в процессе диспансерного наблюдения

Лечение пролактином

- Рецидивы гиперпролактинемии при пролактиномах чаще
 - чем при функциональной форме
- При макроаденомах гипофиза предпочтение отдают нейрохирургическому вмешательству
 - рентгено- и телегамматерапия имеет много отрицательных результатов и осложнений

Повышение активности пролактина

• Заболевания гипоталамуса

• опухоли

- краниофарингиома, герминома, гамартома, глиома, опухоль III желудочка мозга, метастазы

• инфильтративные заболевания

- гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулёз;
- облучение гипоталамической области
- повреждение ножки гипофиза
 - синдром перерезки ножки гипофиза

Повышение активности пролактина

- Заболевания гипофиза
 - пролактинома
 - аденома гипофиза
 - синдром «пустого» турецкого седла
 - краниофарингиома
 - интрацеллюлярная киста
 - интрацеллюлярная герминома
 - интраселлярная менингиома

Повышение активности пролактина

- Гипофункция щитовидной железы - первичный гипотиреоз
- Синдром поликистозных яичников
- Хроническая почечная недостаточность
- Цирроз печени
- Недостаточность коры надпочечников и врождённая дисфункция коры надпочечников.

Повышение активности пролактина

- Опухоли, продуцирующие эстрогены
- Повреждения грудной клетки
- Эктопическая секреция гормона
- Нервная анорексия
- Гипогликемия, вызванная инсулином
- Опоясывающий лишай

Повышение активности пролактина

- Лечение
 - Циметидином
 - Ранитидином
 - Антипсихотическими средствами (нейролептики, производные фенотиазина, молиндон, локсапин, пимозин)
 - Прием эстрогенов
 - Метоклопрамида (внутривенное введение, долговременный пероральный приём больших доз)
 - Даназола
 - Фуросемида

Рекомендуемая литература

1. Гинекология от десяти учителей: Пер. с англ./ Под ред. С. Кэмпбелла, Э. Монга – 17-у изд. – М.: Медицинское информационное агенство, 2003. – 328с.
2. Гинекология по Эмилю Новаку /Под Дж. Берека, И. Адаши, П. Хилаард; Пер. с англ. О.Н. Горбачевой и др.; Ред. Пер. В.М. Нечушкина. – М.: Практика, 2002. – 892 с.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: Медицинское информационное агенство, 2001. – 247 с.

Рекомендуемая литература

4. Репродуктивная гинекология. В 2 томах. Том1: Пер. С англ./Под ред. С.С.Йена, Р.Б.Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
5. Руководство к практическим занятиям по гинекологии / Под ред. Проф. Ю. Цвелева и проф. Е. Ф. Кира. – Спб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 320 с.
6. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Издание 2-е, переработанное. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 591 с.