

Нейроэндокринные синдромы (предменструальный, климактерический, постовариоэктомический, гиперпролактинемический синдромы, послеродовой гипопитуитаризм)

Предменструальный синдром (ПМС)

Предменструальный синдром (ПМС)

Патологический симптомкомплекс, возникающий за 2-10 дней до менструации и исчезающий сразу после начала менструации или в первые дни, проявляющийся:

- нервно-психическими
- вегетативно-сосудистыми
- обменно-эндокринными нарушениями

Клиническая картина

- **Нервно-психическая форма:**

- раздражительность, плаксивость, агрессивность
- депрессии
- повышенная чувствительность к звукам и запахам

- **Отечная форма:**

- задержка жидкости
- отечность лица, голеней, кистей рук
- нагрубание молочных желез
- потливость

- **Цефалгическая форма**

- головная боль в височных областях
- головокружения
- боли в области сердца
- раздражительность, повышенная чувствительность к звукам и запахам, нагрубание молочных желез

Клиническая картина

- **Кризовая форма** (развитие симпатико-адреналового криза):
 - повышение АД
 - чувство страха
 - загрудинные боли
 - сердцебиение
 - онемение и похолодание конечностей
- **Атипические формы:**
 - гипертермия
 - циклические аллергические реакции
 - офтальмоплегическая форма мигрени

Патогенез ПМС

- Циклические изменения уровня эстрогенов и прогестерона, взаимодействующих с нейротрансмиттерами:

Эстрогены

- ингибируют моноаминоксидазу типа А, дезактивирующую норадреналин, адреналин, серотонин
- стимулируют активность моноаминоксидазы типа В, дезактивирующую дофамин
- оказывают возбуждающее действие на серотонинергическую, норадреналинергическую и опиатергическую активность лимбической системы

Прогестерон

- Воздействует на ГАМК-ергические механизмы
- Оказывает гипертермическое действие на терморегуляторный центр гипоталамуса
- Возможна сенсibilизация к прогестерону

Патогенез ПМС

- Транзиторное повышение уровня ПРЛ в лютеиновую фазу цикла (стимулирует Na-задерживающий эффект альдостерона и антидиуретическое влияние вазопрессина)
- Меланостимулирующий гормон взаимодействуя с β -эндорфинами, влияет на настроение, повышает аппетит, жажду
- Повышение уровня серотонина вызывает агрессивность, депрессии, задержку жидкости
- Снижение уровня серотонина и дофамина приводит к усилению образования альдостерона, задержке Na и воды, гипергидратации, отекам

- Теория циклического гиповитаминоза:
 - Vit B6 – кофермент в заключительной стадии образования серотонина и дофамина;
 - Vit A – обладает антиэстрогенным, диуретическим эффектом,
 - снижение концентрации Mg м.б. причиной недостатка дофамина
- Гиперпростагландинемия

Лечение ПМС

- Подавление циклических гормональных процессов (КОК, антиэстрогены, агонисты ГРГ)
- При относительной гиперэстрогенемии – гестагены (дюфастон, утрожестан в лютеиновую фазу цикла)
- Снижение уровня ПРЛ агонистами дофамина (бромокриптин, достинекс), мастодион
- Мочегонные препараты – верошпирон (антагонист альдостерона)
- КОК, содержащие аналог верошпирона – дроспиренон (Ярина, Джес)
- Серотонинергические антидепрессанты
- Антипростагландины
- Магне-В6

Климактерический и постовариоэктомический синдромы

Климактерический синдром

симптомокомплекс вазомоторных и психоэмоциональных нарушений, обусловленных нейроэндокринными изменениями в климактерии.

Климактерий – (от греческого «klimakter» - ступень) – естественный биологический процесс перехода от репродуктивного периода к старости, связанный с прекращением функции яичников.

Климактерический синдром

Фазы климактерия:

- Пременопауза — начальный период снижения гормональной функции яичников, проявляющийся снижением фертильности и НМЦ — 5 лет до полного прекращения менструаций
- Менопауза — последние в жизни женщины менструации — наступает в возрасте 50-55 лет
- Постменопауза — период жизни после прекращения менструаций
- Перименопауза период, включающий в себя пременопаузу и 2-5 лет после прекращения менструаций.

Постовариоэктомический синдром

Комплекс патологических симптомов:

- нервно-психических
- вегетативно-сосудистых
- обменно-эндокринных

возникающих после тотальной или субтотальной овариоэктомии.

Возникает у 60-80% женщин через 2-3 месяца после операции

Патогенез климактерического и постовариоэктомического синдромов

имеет общее звено – прекращение гормональной функции яичников. Клинические проявления также сходны.

В случае климактерического синдрома имеет место постепенное угасание работы яичников в течение всего перименопаузального периода.

При постовариоэктомическом синдроме происходит резкое выключение их функции. Поэтому клинические проявления у этих больных возникают рано (нейровегетативные нарушения возможны с 3-4 суток после операции).

Патогенез

- Эндокринные изменения:
 - снижение уровня эстрогенов в крови (абсолютная гипозэстрогенемия)
 - усиление секреции гонадотропинов гипофизом
 - нарушение синтеза и цикличности высвобождения ГРГ, тиреолиберина, кортиколиберина в гипоталамусе
- Изменения функции ЦНС:
 - снижение общего коркового тонуса
 - инертность нервных процессов
 - нарушение взаимосвязи между корой больших полушарий и нижележащими нервными образованиями

Патогенез

- Изменение продукции нейротрансмиттеров: дофамина, норадреналина, серотонина и эндогенных опиатов
- Нарушение симпатико-парасимпатического баланса с гиперактивностью, асимметрией и извращением вегетативных реакций
- Нарушение работы центра терморегуляции и сосудодвигательного центра
- Развитие симптомов дефицита эстрогенов в тканях и органах

Клиническая картина

- Вегетативно-сосудистые нарушения (73%):
 - приливы
 - потливость
 - тахикардия, аритмия, боли в сердце
 - гипертонические кризы
- Психо-эмоциональные проявления (12%):
 - раздражительность, плаксивость
 - нарушение сна
 - нарушение концентрации внимания
 - агрессивно-депрессивные состояния

Клиническая картина

- Обменно-эндокринные изменения (15%):
 - гиперлипидемия
 - повышение факторов атерогенности
 - гипергликемия
 - ожирение
- Симптомы дефицита эстрогенов:
 - остеопороз
 - атрофические кольпиты и циститы
 - цисталгии
 - стрессовое недержание мочи
 - снижение тонуса мышц тазового дна

Лечение и профилактика климактерического и постовариоэктомического синдромов

- Заместительная гормональная терапия эстрогенами (при отсутствии матки) или комбинированными эстроген-гестагенными препаратами (при интактной матке)
- Антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина)
- Анксиолитики (грандаксин)
- Препараты, улучшающие кровообращение и обменные процессы в ЦНС (аминалон, пирацетам, циннаризин, милдронат)
- Витаминотерапия, препараты Са

Гиперпролактинемический синдром

Понятие гиперпролактинемии и синдрома гиперпролактинемии

- Гиперпролактинемия – повышенное содержание пролактина (ПРЛ) в крови. Может наблюдаться при различных физиологических состояниях. Устанавливается при наличии увеличенных концентраций ПРЛ в крови в нескольких пробах (> 20 нг/мл или > 700 мМЕ/л)
- Синдром гиперпролактинемии – сочетание гиперпролактинемии с НМЦ, галактореей и бесплодием

В литературе описаны 3 синдрома, для которых общими признаками являются галакторея и аменорея:

- Синдром Киарри-Фроммеля – синдром галактореи-аменореи, развивающийся у женщин в послеродовом периоде
- Синдром Аргонз и дель Кастильо – аналогичный синдром, не связанный с родами
- Синдром Форбе-Олбрайта – галакторея-аменорея, связанная с опухолью гипофиза

Регуляция секреции ПРЛ

1. Пролактин-ингибирующие факторы:

- дофамин
- гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)
- соматостатин
- гастрин, гастрин-релизинг-пептид
- гонадотропин-связывающий белок

2. Пролактин-стимулирующие факторы:

- серотонин
- ТТГ
- гонадотропин-релизинг гормон
- вазоинтестинальный пептид
- опиаты (энкефалины, β -эндорфины)
- окситоцин, ангиотензин II

Регуляция секреции ПРЛ

Главным физиологическим ПРЛ-ингибирующим фактором является дофамин, синтезирующийся в тубероинфундибулярной системе гипоталамуса. Физиологическое торможение секреции ПРЛ зависит от:

- нормальной гипоталамической секреции дофамина
- транспорта дофамина в портальную систему гипофиза
- присутствия дофаминовых рецепторов на лактотрофах гипофиза

Причины гиперпролактинемии

Заболевания гипоталамуса:

- опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома, опухоль III желудочка, метастазы)
- инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз)
- артериовенозные пороки
- облучение гипоталамической области

Патологические процессы в гипоталамусе и ножке гипофиза приводят к разрушению туберо-инфундибулярных дофаминергических нейронов и/или блокаде доставки ДА (компрессия, перерезка ножки) к портальной системе гипофиза

Причины гиперпролактинемии

Заболевания гипофиза:

- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (микро- или макропролактинома) наиболее часто встречающиеся аденомы гипофиза и наиболее частая причина гиперпролактинемии
- смешанная аденома (СТГ-ПРЛ-секретирующая), ТТГ-секретирующая аденома

Гиперпролактинемия из-за повреждения ножки гипофиза:

- синдром «пустого» турецкого седла
- краниофарингиома, интраселлярная киста, интраселлярная герминома, менингиома
- киста кармана Ратке

Причины гиперпролактинемии

Другие заболевания:

- Первичный гипотиреоз
- СПКЯ
- Herpes zoster
- Хроническая почечная недостаточность, цирроз печени
- Опухоли, продуцирующие эстрогены
- Эктопированная секреция гормонов (апудомы, эндометриоз)
- Идиопатическая гиперпролактинемия

Причины гиперпролактинемии

Медикаментозная гиперпролактинемия:

- Ингибиторы рецепторов ДА (нейролептики, противорвотные средства)
- Препараты, исчерпывающие запасы ДА (резерпин)
- Ингибиторы синтеза ДА (метилдопа, бенсеразид, медопар)
- Препараты, тормозящие метаболизм и секрецию ДА (опиаты, морфин, героин, кокаин)
- Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин)
- Трициклические антидепрессанты, ингибиторы захвата моноаминоксидазы (амитриптилин, анафранил, доксепин, мелипрамин, аурорикс)
- Эстрогены (КОК, ЗГТ)
- Стимуляторы серотонинэргической системы (амфетамины,

Диагностика гиперпролактинемии

Клинические проявления

- лакторея в сочетании с НМЦ (опсоолигоменорея, аменорея) и бесплодием
- повышенная утомляемость, нарушение сна, гипотония, брадикардия, пастозность, запоры, снижение либидо
- при больших аденомах может присоединиться неврологическая симптоматика

Лабораторная диагностика

- определение уровня ПРЛ в крови
- содержание ЛГ и ФСГ в пределах нормальных значений или снижено (нормо- или гипогонадотропная овариальная недостаточность)
- определение уровня ТТГ (исключение первичного

Гиперпролактинемия

- Скрытая (многократное увеличение уровня ПРЛ в ответ на прием рецепторного антагониста ДА метоклопрамида)
- Эпизодическая (повышение уровня ПРЛ только в ночные часы или во вторую половину м.ц.)
- Стойкая (уровень ПРЛ от 700 мМЕ/л (40 нг/мл) до 40-50 000 мМЕ/л (25 000 нг/мл) и выше)
- Содержание ПРЛ в крови более 2000 мМЕ/л (100 нг/мл) характерно для наличия пролактиномы
- Для исключения опухолевого генеза гиперпролактинемии показано МРТ гипофиза

Лечение

Основным эффективным методом терапии гиперпролактинемии функционального и опухолевого генеза является применение агонистов дофамина:

- эрголиновые – производные алкалоидов спорыньи короткого (бромокриптин) и пролонгированного (каберголин – достинекс) действия
- неэрголиновые – производные трициклических бензогуанолинов (норпролак)
- препараты соматостатина

У 5-10% больных дофаминовые рецепторы в опухоли отсутствуют и терапия агонистами ДА неэффективна

Лечение

- Хирургическое или лучевое лечение проводится при крупных аденомах с наличием неврологической симптоматики
- В случае неэффективности терапии агонистами ДА

Послеродовой некроз гипофиза (синдром Шиена)

- ишемический инфаркт гипофиза вследствие массивной кровопотери в родах
- пангипопитуитаризм возникает при повреждении не менее 90% ткани гипофиза
- при повреждении 70-75% железы наблюдается менее выраженная и стойкая симптоматика
- гипогонадотропная овариальная недостаточность, аменорея

Диагностика

- Анамнез (появление симптомов после осложненных кровотечениях родов)
- Сочетание выпадения гонадотропной, тиреотропной и адренокортикотропной функций гипофиза
- Низкий уровень гонадотропинов в крови: ФСГ менее 1,5 МЕ/л ЛГ менее 3 МЕ/л
- При проведении функциональных проб с рилизинг-гормонами – недостаточный подъем уровня соответствующих тропных гормонов
- КТ или МРТ гипофиза – выявление органической патологии гипофиза

Лечение

- Компенсация функций периферических эндокринных желез (коры надпочечников, щитовидной железы)
- Заместительная гормональная терапия эстрогенами и гестагенами
- Индукция овуляции гонадотропинами
- В течение всей беременности, в родах и послеродовом периоде требуется постоянный контроль и коррекция дозы кортикостероидных гормонов и тироксина