

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН

Халимова З.Ю.¹, Уралова Д.У.¹, Сафарова М.С.², Уралов Х.И.³

¹Ташкентского Педиатрического Медицинского Института,
²РСНПМЦ Эндокринологии, ³Ташкентской Медицинской Академии.

✓ **Резюме,**

Статья посвящена важным вопросам этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения гиперпролактинемии.

Ключевые слова: Пролактин, цирхоральный ритм, гипофиз, гипоталамус, гиперпролактинемия, гипогонадизм.

АЁЛЛАР ВА ЭРКАКЛАРДА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ СИНДРОМИ

З.Ю. Халимова¹, Д.У. Уралова¹, М.С. Сафарова², Х.И. Уралов³

¹Ташкент Педиатрия Тиббиёт Институту,
²РСНПМЦ Эндокринология, ³Ташкент Тиббиёт Академияси.

✓ **Резюме,**

Ушбу мақолада гиперпролактинемия этиологияси, патогенези, клиник кечиши, диагностика ва даволаш масалларининг замонавий инновацион ёндашув масаллари тўлалайича ёритилган.

Калит сўзлар: Пролактин, цирхоральный ритм, гипофиз, гипоталамус, гиперпролактинемия, гипогонадизм.

SYNDROME HYPERPROLACTINEMIA IN FEMALE AND MALE

Z.Y. Xalimova¹, D.U. Uralova¹, M.S. Safarova², X.I. Uralov³

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, ²RSSPMC of Endocrinology, ³Tashkent Medical Academy.

✓ **Resume,**

Article dedicated important questions of etiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnostics and treatment of hyperprolactinemia

Keywords: Prolactin, circadian rhythm, hypophysis, hypothalamus, hyperprolactinemia, hypogonadism.

Актуальность

Пролактин — гормон синтезирующийся лактотрофами передней доли гипофиза, которые составляют примерно 20% всех клеток передней доли гипофиза (рис.1) [13]. Небольшое количество гормона также могут секретировать другие отделы мозга, а также молочные железы, Т-лимфоциты, децидуальная оболочка матки и миометрий [6]. Число этих клеток с возрастом не меняется, в то время как увеличение объема гипофиза, практически вдвое, к концу беременности обусловлено гиперплазией и гипертрофией лактотрофов [6]. Пролактин в гипофизе впервые обнаруживается между 10-й и 14-й неделями внутриутробного развития. До середины беременности уровень гормона в гипофизе существенно не изменяется. Повышение концентрации пролактина в крови плода начинается во втором триместре беременности, достигает максимальных величин к концу беременности [2]. Пролактин представляет собой полипептид, состоящих из 198 аминокислотных остатков [13]. Пролактин обладает широким спектром биологического действия в организме человека, является полифункциональным гормоном, участвующим в инициации и поддержании лактации, функционировании желтого тела, продукции прогестерона [3].

В настоящее время выявлены различные изоформы пролактина (рис.2) [4]:

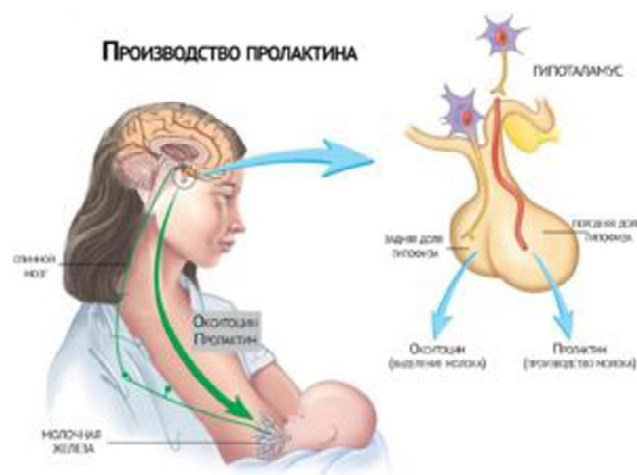


Рис. 1. Продукция пролактина.

1. "малый" пролактин (молекулярная масса около 23 кДа), соответствующий мономерной форме гормона с высокой рецепторной связывающей и биологической активностью;

2. "большой" пролактин (молекулярная масса около 50 кДа), возможно состоящей из димерной и тримерной форм;

3. "большой-большой" пролактин или макропролактин (молекулярная масса около 100 кДа);

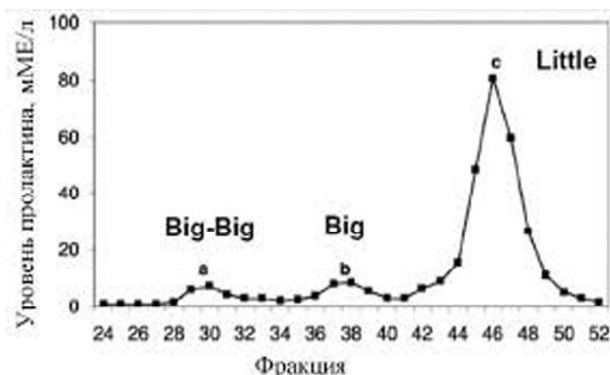


Рис.2. Частота встречаемости различных форм пролактина.

4. Гликозилированная форма пролактина с молекулярной массой 25 кДа.

Макропролактин не обладает выраженной биологической активностью и не является причиной нарушения овуляции и других проявлений гиперпролактинемии [4]. 85% пролактина в крови циркулирует в мономерной форме (23.5 кДа). Термин Макропролактинемия означает преимущественное повышение концентрации макропролактина в плазме крови [12]. Ретроспективный анализ больных с гиперпролактинемией показывает, что 40% пациентов имеет макропролактинемия [12,19].

Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез (рис.3). Веществами, стимулирующие секрецию пролактина являются: тиролиберин, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), гонадолиберин, эстрогены, прогестерон, опиоидные пептиды, окситоцин, ангиотензин II. Веществами ингибирующие секрецию пролактина являются: дофамин, ацетилхолин, ГАМК, гастрин-рилизинг пептид, соматостатин, лей-энкефалин [6].

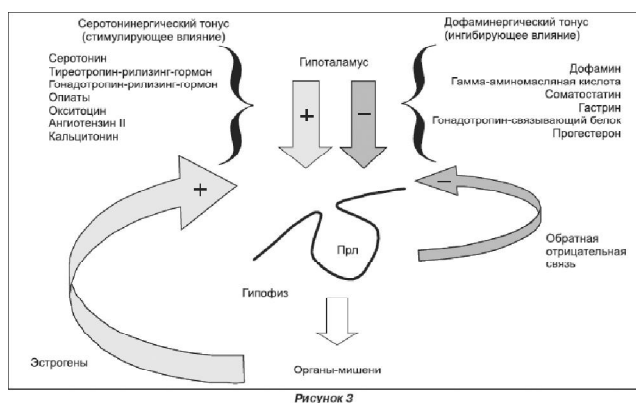


Рис.3. Схема регуляции секреции пролактина.

В настоящее время окончательно установлено, что роль пролактин-ингибирующего фактора выполняет дофамин, составляющий около 70% всех ингибирующих факторов секретируемых в гипоталамусе [6]. В экспериментах показано, что перерезка ножки гипофиза у крыс или разрушение ядер гипоталамуса у обезьян сопровождается резким увеличением уровня пролактина [6].

Дофамин вырабатывается в области срединного возвышения и по нейронам тубероинфундибулярной системы, поступает в портальную сосудистую сеть [6]. По портальным сосудам дофамин доставляется к лактотрофам аденогипофиза, где воспринимается специфическими D2-рецепторами, расположенными на мембранах лактотрофов [20]. В экспериментальных исследованиях было показано, что концентрация дофамина в портальных сосудах, расположенных в центре аденогипофиза, намного выше, чем в периферических сосудах [6]. Вероятно, именно эти топографические особенности распределения дофамина обуславливают наиболее частое формирование аденом гипофиза в его латеральных отделах [6]. Дофамин тормозит секрецию пролактина, подавляя экспрессию гена пролактина, помимо этого, дофамин выполняет функцию фактора, контролирующего рост пролактин секретирующих клеток аденогипофиза [13].

Динамика концентрации пролактина в крови мальчиков и девочек до начала полового созревания существенно не отличается. Во время пубертата уровень гормона в крови у девочек резко возрастает, тогда как у мальчиков не обнаружено выраженной динамики продукции пролактина в зависимости от стадий полового созревания [2]. Лактотрофами аденогипофиза пролактин секретируется постоянно, в режимах базальной и пульсирующей секреции. В течение дня на фоне базальной продукции пролактина наблюдается лишь 13-14 пиков секреции с интервалом 1,5-2 ч. Цирхоральный (суточный) ритм секреции пролактина выражен незначительно. Наиболее высокий уровень гормона отмечается в период глубокого сна и ранним утром, а наименьший - вечером (рис.4) [6]. Пиковая плазменная концентрация пролактина отмечается от 4.00 до 6.00 часов утра [6]. Осенью и зимой уровень пролактина несколько выше, чем летом и весной [6].

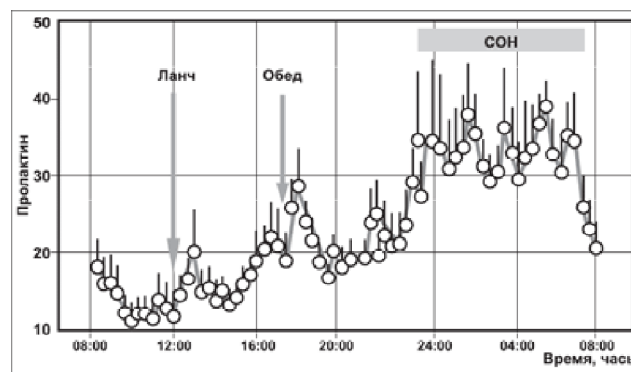


Рис.4. Ритм секреции пролактина.

Сравнение динамики секреции СТГ и пролактина показывает, что акрофазы (фазы секреции) гормонов не совпадают; повышение концентрации пролактина начинается через 40 мин после того как содержание СТГ достигает пика [2].

Повышение уровня пролактина сопровождается нарушением менструальной функции и бесплодием [3]. Не исключено, что повышение уровня пролактина по механизму короткой обратной связи, вызывает повышение синтеза дофамина в тубероинфундибулярных дофаминовых структурах, и тем самым, как бы

отключает цирхоральный ритм секреции гонадолиберина и гонадотропных гормонов (рис.5)[6].

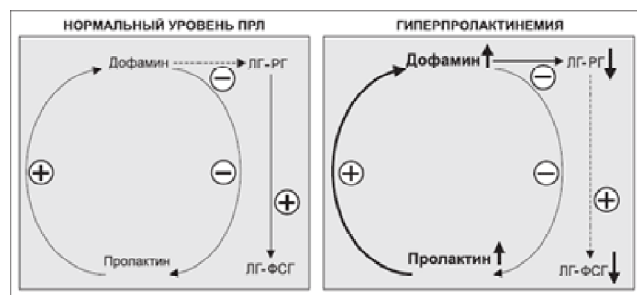


Рисунок 4. Взаимодействие пролактина и гонадотропных гормонов в норме и при гиперпролактинемии

Рис.5. Взаимодействие пролактина и гонадотропных гормонов в норме и при гиперпролактинемии.

Синдром гиперпролактинемии, характеризующийся избыточной патологической секрецией пролактина, сопровождающийся развитием гипогонадизма у мужчин и женщин, и возможно патологическим отделяемым из молочных желез, является весьма распространенной патологией [4]. У женщин в возрасте 25-34 лет частота встречаемости гиперпролактинемии составляет 23,9 на 100000 население в год [15]. Гиперпролактинемия выявляется у 15-20% женщин с вторичной аменореей или олигоменореей; около 30% из них отмечают галакторею или бесплодие и у 70%- сочетание галактореи и бесплодия [4]. Ниже приведены этиологические факторы гиперпролактинемии.

Гиперпролактинемия бывает физиологическим и патологическим [6]. Существует группа физиологических состояний, сопровождающихся повышенным уровнем пролактина, так называемая физиологическая гиперпролактинемия (сон, прием пищи богатая белками, стресс, коинтус, физическая нагрузка, менструальный цикл, плод, беременность, амниотическая жидкость, послеродовой период, кормление грудью) [6].

Причины патологической гиперпролактинемии [6, 5]:

I. Заболевания гипоталамуса:

- опухоли (краниофарингиома, герминома, гарторма, глиома, опухоль III желудочка мозга, метастазы);
- инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулез);
- псевдоопухоль мозга;
- артериовенозные пороки;
- облучение гипоталамической области;
- повреждение ножки гипофиза (синдром перерезки ножки гипофиза).

II. Заболевания гипофиза:

- пролактинома;
- смешанная аденома (СТГ и Пролактин секретирующие и др.);
- аденомы гипофиза происходящие из других клеток аденогипофиза;
- синдром пустого турецкого седла;
- краниофарингиома;
- киста кармана Ратке;
- интраселлярная герминома;
- интраселлярная менингиома.

III. Соматические и эндокринные заболевания:

- первичный гипотиреоз;
- синдром поликистозных яичников;
- недостаточность коры надпочечников;

- врожденная дисфункция коры надпочечников;
- цирроз печени;
- сахарный диабет;
- хроническая болезнь почек;
- оперативные вмешательства на грудной клетке.

IV. Эктопическая секреция при:

- гипернефрома;
- бронхогенная карцинома.

V. Применение фармакологических препаратов:

- Анестетики;
- Антиконвульсанты;
- Антидепрессанты;
- Антигистамины;
- Антигипертензивные препараты;
- агонисты ацетилхолина;
- наркотические препараты;
- стимуляторы высвобождения катехоламинов;
- блокаторы дофаминовых рецепторов;
- ингибиторы синтеза дофамина;
- ОК и их отмена;
- нейролептики/ антипсихотические средства;
- нейропептиды;
- опиаты и антагонисты опиатных рецепторов.

Клиника гиперпролактинемии

Гипогонадизм у женщин: основные проявления варьирует от возраста манифестации заболевания или периода жизни. В пубертате -это задержка менархе, нерегулярный менструальный цикл, реже первичная или вторичная аменорея. У женщин фертильного возраста нарушается менструальный цикл, что может проявляться ановуляторным циклом (рис.6), укороченной лютеиновой фазой, опсоменореей, олигоменореей, аменореей, менометроррагией и бесплодием. При наступлении беременности возможны самопроизвольные аборты в раннем сроке беременности. Кроме этого, больных беспокоят снижение либидо, нарушение оргазма, сухость слизистой влагалища и затруднения при половом акте, приливы. Около 25% больных отмечают незначительный гирсутизм [4].

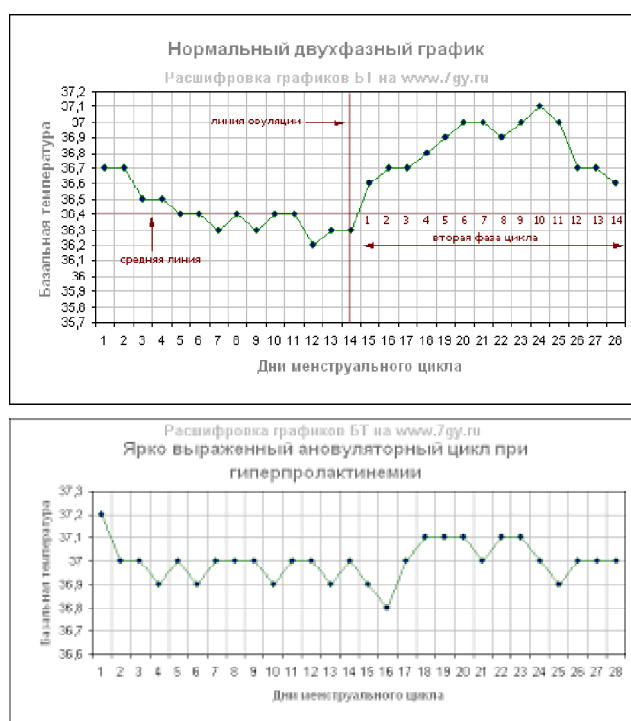


Рис.6. Базальная термометрия в норме и гиперпролактинемии.

Гипогонадизм у мужчин: первыми симптомами является снижение либидо, эректильная дисфункция с последующим развитием бесплодия. Если гиперпролактинемия продолжается долго, то могут проявляться вторичные признаки гипогонадизма: остеопения, снижение мышечной массы, снижение роста бороды и усов [13,4].

Галакторея: является нормой для кормящих женщин, и патологией в случаях развития вне периода грудного вскармливания и беременности или при продолжении более 6 месяцев после прекращения грудного вскармливания [4]. Галакторея отмечается в 20% пациентов с гиперпролактинемией и не коррелируется с уровнем пролактина [10].

Психоэмоциональные нарушения: эмоциональная лабильность, раздражительность, астенизация, ухудшение памяти, тревожность, склонность к депрессии, нарушение сна отмечается у около 20-30% больных [4].

Метаболические нарушения: 40-60% пациенток имеют избыточную массу тела и инсулинорезистентность, что позволило включить гиперпролактинемия в перечень заболеваний, сопровождающихся ожирением и рекомендовать его определение при проведении дифференциальной диагностики причины ожирения. А также характерна снижение минеральной плотности костей с развитием остеопении и остеопороза [4].

Симптомы поражения гипоталамо-гипофизарной зоны (неврологические нарушения): вследствие развития макроаденомы гипофиза, возможно появление неврологической симптоматики, обусловленной ростом объемного образования: головные боли, головокружение, нарушение сна, снижение памяти, нарушение полей зрения и симптомы внутричерепной гипертензии [13,6,4].

Диагностика гиперпролактинемии

— Чтобы диагностировать гиперпролактинемия рекомендуется однократно определить уровень пролактина в плазме крови, при условии, что проба была получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венепункции [20]. Современные рекомендации указывают, что основной лабораторный признак - однократное повышение уровня пролактина больше 20 нг/мл или 400 мЕд/л у мужчин и больше 25 нг/мл или 500 мЕд/л у женщин [4]. Многократное измерение уровня пролактина с помощью проб с тиролиберином, леводопой, домперидоном не имеют преимуществ перед измерением базального пролактина для постановки диагноза гиперпролактинемии [9,18]. Как правило микроаденомы ассоциированы с уровнем более 5000 мЕд/л (250 мг/л), макроаденомы - более 10000 мЕд/л (500 мг/л) [22], при этом уровень пролактина менее 2000 мЕд/л (100 мг/л) более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза [17]. Однако, учитывая значимые вариации в уровне пролактина, судить о размере опухоли по степени его повышения достаточно сложно.

— У пациентов с асимптоматической гиперпролактинемией надо исключить феномен макропролактинемии [5,20].

— МРТ головного мозга является наиболее информативным методом в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области [5].

— Пациентам с гиперпролактинемией рекомендуется обследование функции щитовидной железы, почек, печени, исключение наличия объемного об-

разования гипоталамо-гипофизарной области, приема ряда лекарственных средств, беременности у женщин [5,20].

Лечение гиперпролактинемии.

1. Лечение лекарственной гиперпролактинемии. У пациентов принимающих антипсихотические препараты, гиперпролактинемия отмечается 40-90% случаев [17,8]. Лечение лекарственной гиперпролактинемии начинается с прекращения приема препарата. При невозможности отмены и или замены психотропного лекарственного средства, необходимо рассмотреть целесообразность назначения агонистов дофамина после консультации с психиатром для оценки риска развития психозов [20]. При наличии асимптоматической лекарственно индуцированной гиперпролактинемии пациенты не нуждаются в проведении специфического лечения [5,20].

2. Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза. В 60% случаев гиперпролактинемия вне лактации вызывается лактотрофными аденомами (пролактиномами), на долю которых приходится около 40% всех аденом гипофиза [13]. Опухоли секретирующие гормон роста в 25% случаев могут секретировать пролактин [7]. На основании размера опухоли пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (более 10 мм) [5]. Методом выбора в лечении пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза является применение агонистов дофамина, для нормализации уровня пролактина, для уменьшения размеров опухоли и для устранения гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановления фертильности, а также предотвращения рецидива или возобновления роста опухоли [20]. Каберголин является препаратом первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли. Каберголин - эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов. Применяется 1-2 раза в неделю. Начальная доза 0,25-0,5 мг в неделю, средняя доза 1мг/нед, максимальная доза 3-4,5 мг/нед [5]. У пациентов с резистентными или частично резистентными пролактиномами перед рассмотрением вопроса о хирургическом лечении надо увеличить дозу агонистов дофамина до максимально переносимых [20]. При непереносимости бромкриптина рекомендуется его замена на каберголин или другой агонист дофамина [20]. Оперативное лечение требуется небольшому проценту пациентов и не является методом выбора лечения пролактином. Проведение транссфеноидальной операции рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам данной группы [20]. Злокачественные пролактиномы очень редко встречаются, и выявлена примерно 50 случаев [14,15]. Темозоломид является препаратом выбора для лечения пролактокарцином [20]. К лучевой терапии следует прибегнуть в случаях необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции, в случаях непереносимости и резистентности к лечению агонистами дофамина, при агрессивных пролактиномах или карциномах [20].

3. Пролактинома и беременность. Наиболее благоприятным фоном для зачатия является полная нормализация уровня пролактина и уменьшение размеров опухоли менее 10 мм [5]. При подтверждении факта

наступления беременности терапию агонистами следует отменить [5]. Измерение уровня пролактина у беременных женщин с пролактиномами в период гестации проводить нецелесообразно [20]. Поскольку, уровень пролактина во время беременности увеличивается в 10 раз [21], и гипофиз в объеме увеличивается в 2 раза [21,11]. При подозрении на рост объемного образования рекомендовано проведение МРТ головного мозга без контрастирования [20]. При выявлении роста опухоли или прогрессировании симптоматики необходимо возобновить терапию агонистами дофамина (бромкриптин, каберголин) во время беременности [5]. Среди пациенток с гиперпролактинемией целесообразно ограничить период кормления до 6-12 месяцев, а в некоторых случаях отказаться от него [5].

4. Ведение пациенток с пролактиномами в постменопаузе. У пациенток с пролактиномами возможно отмена терапии с дальнейшим динамическим контролем в течение 5 лет [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология Национальное /Руководство Краткое Издание. 2013. 615-618.
- Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов /М. Медицина 1992. 75-79.
- Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воронникова С.Ю., Рожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. //Проблемы Эндокринологии 2013., 6, 19-26.
- Мохорт Т.В., Сафина М.Р. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению. Репродуктивное здоровье. //Восточная Европа 2012. №4 (22) 130-141.
- Российская Ассоциация Эндокринологов ФГБУ Эндокринологический Научный Центр Минздрава России. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. /М.Медицина. 2015. 6-20.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. /М.Медицина 2004. 50-70, 97-125.
- Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. //Nat Rev Cancer 2002; 2:836-49. [PubMed].
- Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, Miller DD, Moline J, Tansey MJ, Schlechte JA 2009 Variants of the Dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. //Pharmacogenet Genomics 19:373-382.
- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Scaloni M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A 2006 Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. //Clin Endocrinol (Oxf) 65: 265-273.
- Donadio F., Barbieri A., Angioni R., Mantovani G., Beck-Peccoz P., Spada A., Lania A.G. 2007 Patients with macroprolactinemia: clinical and radiological features. //Eur J Clin Invest 37: 552-557.
- Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villareal JZ 1988 Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. //Am J Med 85:217-220.
- Hattori N. 2003 Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. //J Pharmacol Sci 92: 171-177.
- Jameson J.L. Harrison's Endocrinology. /Great Britain 2010. 29-34.
- Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB 2005 Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. //J Clin Endocrinol Metab 90:3089-3099.
- Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM 2006 Malignant Prolactinoma: case report and review of the literature. //Eur J Endocrinol 155:523-534.
- Kars M., Souverein P.C., Herings R.M., Romijn J.A., Vandenbrouche J.P., de Boer A., Dekkers O.M. 2009 Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. //J Clin Endocrinol Metab 94: 2729-2734.
- Kearns A.E, Goff DC, Hayden D.L, Daniels G.H 2000 Risperidone-associated hyperprolactinemia. //Endocr Pract 6:425-429.
- Mancini T, Casanueva F.F, Giustina A. 2008 Hyperprolactinemia and prolactinomas. //Endocrinol Metab Clin North Am: 37:67-99.
- McKenna T.J. 2009 Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? //Clin Endocrinol (Oxf) 71: 466-467.
- Melmed Sh., Felipe F.Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte, and John A. H. Wass. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: // An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Endocrine Society 2011. 273-288.
- Rigg LA, Lein A, Yen SS 1977 Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. //Am J Obstet Gynecol 129:454-456.
- Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Barros AI, Faria M, Lima JG, Cruz TP, Mota A, Ramos A, Violante A, Lamounier Filho A, Gadelha MR, Czepielewski MA, Glezer A, Bronstein MD 2008 Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian. //Am J Obstet Gynecol 199:434-438.

Поступила 04.03. 2019