

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат на тему:
«Гиперпролактинемия»

Выполнила: ординатор 2-го года
специальности «Эндокринология»
Кирюшина Александра Евгеньевна
Проверила: д.м.н., доцент кафедры
госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Дудина Маргарита Андреевна

Красноярск, 2023

Оглавление	
Актуальность	3
Определение	4
Этиология и патогенез	4
Эпидемиология.....	6
Классификация	6
Диагностика.....	8
1. Жалобы и анамнез.....	8
2. Физикальное обследование	8
3. Лабораторная диагностика.....	9
4. Инструментальная диагностика	10
Принципы лечения	11
Реабилитация.....	14
Список литературы	16

Актуальность

Гиперпролактинемия (синдром персистирующей галактореи-аменореи, гиперпролактинемический гипогонадизм) является не самостоятельным заболеванием, а клинико-лабораторным синдромом. Впервые патология была описана в 1855 году немецким гинекологом Д. Чиари. Распространенность варьируется от 10 до 30 человек на 100 000 населения. Состояние чаще встречается у женщин репродуктивного возраста (соотношение с мужчинами 2,5:1). На долю пролактином приходится до 60% случаев. Около 30% случаев женского бесплодия обусловлено гиперпролактинемией.

Пролактин (ПРЛ) является полипептидным гормоном, секретирующимся в лактотрофах передней доли гипофиза. Этот гормон был выделен в 1970 г. [3], что позволило определить причину синдрома галактореи – аменореи, идентифицировать гиперпролактинемию (ГПЛ) как самостоятельное заболевание и отличить ПРЛ-секретирующие опухоли гипофиза от гормонально-неактивных новообразований хиазмально-селлярной области. У здоровых лиц основное действие ПРЛ оказывает на репродуктивную функцию, индуцирует и поддерживает лактацию у женщин после родов, а также участвует в формировании плода.

Определение

Гиперпролактинемия – стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови.

Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы [1,2].

Этиология и патогенез

Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере пролактин синтезируется и секретируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамогипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D2 рецепторами лактотрофов [3]. Пролактин обладает широким спектром биологического действия в организме человека, является полифункциональным гормоном, участвующим в инициации и поддержании лактации, функционировании желтого тела, продукции прогестерона [4]. В 60% случаев гиперпролактинемия вне лактации вызывается лактотрофными аденомами (пролактиномами), на долю которых приходится около 40 % всех аденом гипофиза [3]. На основании размера опухоли пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (более 10 мм). В редких случаях пролактиномы могут быть одним из проявлений наследственнообусловленного заболевания, так называемого синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа, или диагностироваться в рамках семейных изолированных пролактином.

Гиперпролактинемия также может развиваться вследствие нарушений гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов или других патологических состояний. В некоторых случаях наблюдается идиопатическая гиперпролактинемия [1].

Основные причины, способствующие развитию гиперпролактинемии [5]:

- физиологические состояния (коитус, физическая нагрузка, лактация, беременность, сон, стресс);
- патологические состояния (нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, гипотиреоз, гранулематозные и инфильтративные процессы, облучение, киста кармана Ратке, повреждение ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства);
- опухоли (краниофарингиома, герминома, метастатическое поражение, менингиома, разрастание опухоли, расположенной над турецким седлом);
- поражение гипофиза (акромегалия, лимфоцитарный гипофизит, плюригормональная аденома, пролактинома, травмы, оперативное вмешательство);
- системные нарушения (травмы грудной клетки, опоясывающий лишай, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, эпилептический приступ, синдром поликистозных яичников, синдром ложной беременности);
- применение фармакологических препаратов (анестетики, антиконвульсанты, антидепрессанты, антигистамины, антигипертензивные препараты, агонисты ацетилхолина, наркотические препараты, стимуляторы высвобождения катехоламинов, блокаторы дофаминовых рецепторов, ингибиторы синтеза дофамина, нейропептиды, нейролептики, опиаты, эстрогены и др.).

Эпидемиология

Согласно данным разных авторов распространенность патологической гиперпролактинемии колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тысяч человек, встречается у 5% женщин репродуктивного возраста [4]. Микроаденомы гипофиза обнаруживают в 1,5- 26,7% исследованиях прижизненных биопсий [3]. Гиперпролактинемия диагностируется у 17% женщин с синдромом поликистозных яичников, в 14% случаев - у пациенток с вторичной аменореей [4].

Классификация

Классификация синдрома гиперпролактинемии [1]:

1. Гиперпролактинемический гипогонадизм:

- пролактиномы:

а) микроаденомы;

б) макроаденомы;

- идиопатическая гиперпролактинемия.

2. Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями:

- гормонально-активные аденомы гипофиза;
- гормонально-неактивные опухоли sella- и параселлярной областей;
- синдром «пустого» турецкого седла;
- системные заболевания;
- патология сосудов головного мозга;
- лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия;
- лимфоцитарный гипофизит.

3. Симптоматическая гиперпролактинемия:

- поражение периферических эндокринных желёз;
- медикаментозная гиперпролактинемия;
- нервно-рефлекторная гиперпролактинемия;
- почечная, печеночная недостаточность;
- наследственные заболевания;
- алкогольная гиперпролактинемия;
- психогенная гиперпролактинемия;
- гиперпролактинемия профессиональных спортсменов.

4. Внегипофизарная продукция пролактина.

5. Бессимптомная гиперпролактинемия.

6. Смешанные формы.

Диагностика

1. Жалобы и анамнез

В независимости от причины гиперпролактинемии, избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям пульсаторного выброса ЛГ, ФСГ, и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию. Как правило, женщины с гиперпролактинемией предъявляют жалобы на наличие выделений из молочных желез, нарушения менструального цикла, снижение полового влечения, фригидность, бесплодие. У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, уменьшение вторичных половых признаков, бесплодие вследствие олигоспермии, гинекомастия. Пациенты с макропролактиномами часто предъявляют жалобы, связанные с наличием объемного образования – головная боль, снижение остроты зрения [1].

Сбор анамнеза при гиперпролактинемии подразумевает тщательный расспрос о текущей или проводимой ранее лекарственной терапии, сопутствующих эндокринных и системных заболеваниях, хронической патологии печени, почек, органов половой системы, травмах или облучении головы и шеи, хирургических вмешательствах в гипоталамо-гипофизарной области.

2. Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, вторичных половых признаков, следов внутривенных инъекций. У пациентов с гиперпролактинемией также необходима оценка неврологического статуса (для исключения нарушений полей зрения), исследование щитовидной железы и тщательный осмотр молочных (грудных) желез. Травмы грудной клетки и опоясывающий лишай также должны быть исключены. Исследование молочной железы с целью обнаружения галактореи заключается в сцеживании ее движениями от краев ареолы к центру соска. Появление молока указывает на галакторею [1].

3. Лабораторная диагностика

Рекомендуется как минимум двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина.

Основным диагностическим критерием гиперпролактинемии служит определение уровня пролактина в сыворотке крови [1]. Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлена не только транзиторным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же больного при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови.

В зарубежных рекомендациях указывается, что однократное выявление повышенного уровня сывороточного пролактина достаточно для постановки диагноза при условии, что проба была получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венепункции.

Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем более 5000 мЕд/л, макроаденомы – более 10000 мЕд/л, при этом уровень пролактина менее 2000 мЕд/л более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза [12]. Однако, учитывая значимые вариации в уровне пролактина, судить о размере опухоли по степени его повышения достаточно сложно.

Не рекомендуется многократное измерение уровня пролактина с помощью проб с тиролиберином, леводопой, домперидоном [1].

При несоответствии больших размеров аденомы гипофиза и умеренного повышения уровня пролактина, рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов [1].

Противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено сдавлением гипофизарной ножки объемным образованием sellarной области или несовершенством лабораторной диагностики – «НООК» -эффектом. «НООК» -эффект – это артефакт в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях [1].

У пациентов с асимптоматической гиперпролактинемией рекомендуется исключение феномена макропролактинемии.

4. Инструментальная диагностика

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамогипофизарной области.

Прибегнуть к данному исследованию следует после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения). Для лучшей визуализации рекомендуется проводить исследование в режиме T1 и T2-взвешенных изображений с применением контрастного усиления [1].

Принципы лечения

1. Консервативное лечение

Цели лечения [1]:

- нормализация уровня пролактина;
- уменьшение размеров опухоли;
- устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности;
- предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли.

Пациенты с симптоматической гиперпролактинемией, микро- или макропролактиномами требуют назначения лечения для предотвращения роста опухоли и минимизации последствий.

Консервативная терапия (применение агонистов дофамина) рекомендуется в качестве метода выбора при лечении пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие агонисты дофамина:

1. Каберголин – эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов.

Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1-2 раза в неделю. Начальная дозировка составляет 0,25-0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило средняя доза составляет 1 мг в неделю, хотя в случаях резистентных пролактином может составлять 3-4,5 мг нед.

2. Бромокриптин - эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов. Препараты бромокриптина первыми стали применяться для лечения гиперпролактинемии более 30 лет назад. В отличие от каберголина, бромокриптин является неселективным агонистом дофаминовых рецепторов в головном мозге, что определяет большее количество побочных эффектов. Начальная дозировка составляет 0,625-1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5-7,5 мг в сутки.

3. Хинаголид – является неэрголиновым селективным агонистом дофаминовых рецепторов. Начальная доза составляет 25 мкг в сутки с постепенным увеличением каждые 3-5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза около 75 мкг, максимальная 300 мкг.

Каберголин рекомендуется в качестве препарата первой линии, как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли.

Некоторым пациентам с микроаденомами и бессимптомным течением заболевания не рекомендуется назначение медикаментозной терапии ввиду малой вероятности роста опухоли.

Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня пролактина и значительного уменьшения опухоли или отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга.

Основными критериями для отмены медикаментозной терапии являются:

- продолжительность лечения более 2-х лет;
- нормализация уровня пролактина;
- отсутствие аденомы по данным МРТ;
- значительное уменьшение размеров опухоли (более 50% от исходного размера или уменьшение размера макроаденомы менее 10 мм);
- беременность;
- постменопауза;
- возможность дальнейшего медицинского наблюдения.

После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет, МРТ головного мозга показано при наличии признаков роста опухоли [1].

2. Хирургическое лечение

Оперативное лечение не рекомендуется как метод выбора при ведении пациентов с пролактиномами. Проведение трансфеноидальной операции рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам данной группы.

Детализированные показания к хирургическому лечению [1]:

- Увеличение размеров опухоли, несмотря на оптимальную схему лечения;
- Апоплексия гипофиза;
- Непереносимость медикаментозной терапии;

- Макропролактинома, резистентная к лечению агонистами дофамина;
- Микроаденома, резистентная к лечению агонистами дофамина, у пациентов, планирующих беременность;
- Компрессия зрительного перекреста, сохраняющаяся на фоне медикаментозного лечения;
- Пролактинома с кистозным компонентом, резистентная к лечению;
- Ликворея на фоне приема агонистов дофамина;
- Макроаденома у пациентов с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к назначению агонистов дофамина.

Реабилитация

Наблюдение пациентов, принимающих агонисты дофамина, включает:

1. Периодическое измерение уровня пролактина, первично через 1 месяц после начала лечения для коррекции терапии;
2. МРТ-исследование головного мозга через 1 год (или 3 месяца у пациентов с макропролактиномой при повышенном уровне пролактина на фоне приема антидофаминергических препаратов или при присоединении новой симптоматики (галакторея, расстройства полей зрения, головные боли, гормональные расстройства));
3. Консультация офтальмолога у пациентов с макропролактиномами при появлении признаков компрессии зрительного перекреста;
4. Мониторинг сопутствующих заболеваний при необходимости: вторичного остеопороза, галактореи на фоне нормализации уровня пролактина, нарушения секреции других гормонов гипофиза в случае макроаденом с развитием гипопитуитаризма.

После проведения аденомэктомии необходимо динамическое наблюдение за уровнем пролактина не менее 1 раза каждые 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет.

Список литературы

1. Клинические рекомендации министерства здравоохранения РФ - Гиперпролактинемия. 2016.
https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr85_giperprolaktinemiya.pdf
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М: Триада 2004; с.304.
3. Klibanski A. Prolactinomas. Clinical practice. N Engl J Med 2020; №362:1219–1226.
4. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. J Clin Invest 2021; №132:1603–1618.
5. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. М. 2019; с.56.
6. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A., Kleinberg D., Montori V., Schlechte J. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2021; №96:273-88.
7. Клиническая нейроэндокринология. Под ред. И.И. Дедова. М 2021; 113-118.