

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра «Перинатологии акушерства и  
гинекологии лечебного факультета»  
Зав. кафедрой: д.м.н. проф. Цхай В.Б.

## **РЕФЕРАТ:**

### **Гиперпролактинемия.**

Выполнил: ординатор 2го года  
Каплунов В.А.  
Проверил: асс. Коновалов В.Н.



*Красноярск 2018*

**Рецензия на реферат выполненный по теме: «Выкидыш в ранние сроки беременности.»**

Ординатор 2го года обучения

Кафедра: перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБУ ВО КрасГМУ им. Профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

ФИО: Каплунов Василий Александрович

Реферат выполнен на 9 страницах, в структуре реферата имеется: титульный лист, оглавление, содержательная часть, используемая литература.

Актуальность проблемы: Гиперпролактинемия является распространенным нейроэндокринным синдромом, чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Частота встречаемости у женщин репродуктивного возраста составляет 24,2 % и колеблется в различных отдельных исследованиях от 11 до 47 %. Заболевания приводит к бесплодию в 30 % случаев. Разнообразие клиники заставляет пациентов обращаться к различным специалистам, т. к. проблема находится на стыке специальностей [1], что может привести к частым диагностическим ошибкам. Именно поэтому врачу-клиницисту необходимо иметь на руках удобную классификацию гиперпролактинемии и знать тактику ведения пациентов с этим заболеванием для дальнейшего подбора лечения.

В реферате полностью раскрыто содержание материала. Материал изложен грамотно, в определенной логической последовательности. Продемонстрировано системное и глубокое знание программного материала. Точно используется терминология.

Содержание реферата в полной мере отражает значимость и актуальность темы.

При написании реферата использовались современные источники литературы.

Реферат написан хорошим литературным языком, грамотно оформлен, принят и оценен на (4) хорошо.

Руководитель клинической ординатуры: Коновалов В.Н



## Оглавление

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Общие сведения.....      | 2 |
| Эпидемиология.....       | 3 |
| Классификация .....      | 3 |
| Этиология.....           | 4 |
| Патогенез.....           | 4 |
| Клиническая картина..... | 5 |
| Диагностика .....        | 5 |
| Лечение .....            | 6 |
| Литература.....          | 7 |

Код по МКБ-10

E22.1. Гиперпролактинемия

### Общие сведения

*Пролактин* был открыт в 1928 г. как лактогенная субстанция, присутствующая в экстракте гипофиза коров, а в 1933 г. было доказано, что он секретируется аденогипофизом. Однако в чистом виде пролактин был выделен лишь в 1971 г.; высокомолекулогенен с молекулой соматотропного гормона-, найден почти у всех млекопитающих.

Человеческий пролактин — белковый гормон, состоящий из 198 аминокислот и имеющий молекулярную массу примерно 23 кДа.

Функции пролактина у женщин:

- синхронизирует созревание фолликула и овуляцию вместе с ЛГ;
- поддерживает существование желтого тела и образование прогестерона через участие в синтезе холестерина;
- подготавливает молочные железы к лактации;
- регулирует объем и состав амниотической жидкости;
- стимулирует образование молока в альвеолах молочных желез во время лактации.

Пролактин вырабатывается особыми клетками — **пролактотрофами**, составляющими 11—29% общего клеточного состава аденогипофиза. На поверхности пролактотрофов расположены рецепторы к дофамину (нейромедиатору области срединной возвышенности гипоталамуса), при соединении рецепторов с молекулами дофамина функциональная активность секретирующей клетки блокируется. Чем больше дофамина, тем больше рецепторов блокируют работу пролактотрофов и тем меньше выработка пролактина (дофамина много —> пролактина мало и наоборот, дофамина мало —> пролактина много). Выработка пролактина в основном регулируется постоянным торможением его синтеза и секреции дофамином гипоталамуса (прямая отрицательная связь).

Кроме дофамина пролактин ингибирующими служат тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, ГАМК, гастрин, гастрин-либерин, соматостатин, гонадотропинсвязывающий белок, но их влияние на пролактотрофы значительно меньше.

Наряду с клетками гипофиза пролактин способны вырабатывать клетки иммунной системы и децидуальной ткани. Рецепторы к пролактину в этих тканях тоже есть, поэтому пролактин может выполнять функцию иммуномодулятора. Рецепторами к пролактину обладают и другие органы: нормальная и опухолевая ткань молочной железы, яичники (*клетки Сертоли—Лейдига*, гранулезы, желтого тела), матка, плацента, печень, фоторецепторы сетчатки, надпочечники, почки, эпителий тонкой кишки, островки поджелудочной железы, гипоталамус, черная субстанция головного мозга и др.

Таким образом, женский организм постоянно готов синтезировать пролактин и лишь ингибирующие факторы препятствуют этому. Этот феномен обусловлен биологической целесообразностью женского организма: пролактин — один из главных гормонов, необходимых для репродукции, от него зависят овуляция, лактация и др.

У человека секреция пролактина непостоянна: концентрация гормона меняется в течение дня. Постоянное увеличение содержания пролактина происходит во время сна, независимо от времени суток. Уже через 60—90 мин после засыпания концентрация пролактина начинает возрастать независимо от фаз сна. После пробуждения концентрация гормона в плазме резко снижается и через 3—4 ч достигает наименьших значений. Период полураспада пролактина в крови составляет 20—30 мин. Максимальный уровень нормальной секреции пролактина приходится на время ночного сна.

Среднесуточная концентрация пролактина изменяется в течение менструального цикла: значительно увеличивается накануне овуляторного пика ЛГ и повышается далее в течение лютеиновой фазы («пролактин идет вслед за ЛГ»), Овуляторный разрыв фолликула зависит также и от выброса окситоцина, а значит, и от пролактина.

Взаимосвязь секреции пролактина с высвобождением окситоцина имеет глубокий биологический смысл. Во время беременности уровень пролактина прогрессивно повышается, достигая максимума во время родов. Роды как окситоцинзависимый акт стимулируют становление лактации, зависящей от пролактина. Регуляция выработки пролактина во время лактации контролируется степенью наполнения альвеол молоком: чем молока больше, тем пролактина меньше, и наоборот: «пустая» грудь — сигнал к повышению секреции пролактина. Опорожнение молочных желез происходит при сокращении под действием окситоцина млечных протоков и особых миоэпителиальных (корзинчатых) клеток, расположенных вокруг альвеол.

В климактерии уровень пролактина постепенно снижается.

Физиологические состояния, являющиеся причиной гиперпролактинемии:

- стресс (психическая и физическая чрезмерная нагрузка);
- сон (независимо от времени суток);
- половой акт;
- прием пищи (особенно белковой);
- поздняя фолликулярная и лютеиновая фазы цикла;
- беременность;
- лактация.

Как правило, повышение выработки пролактина в этих случаях носит транзиторный характер, среднесуточная концентрация не нарушается.

Стимулируют синтез и секрецию пролактина тиролиберин, гонадолиберин, меланотропин, эстрогены, серотонин, вазоинтестинальный пептид, эндогенные опиоиды, окситоцин, нейротензин, ацетилхолин, ангиотензин II.

**Гиперпролактинемия** — повышение секреции пролактина, обусловленное физиологическим состоянием или нарушением механизмов регуляции секреции пролактина. Верхняя граница нормопролактинемии у женщин — 25 нг/мл (500 мЕД/л). Для диагностики эффективно использовать не однократное исследование концентрации гормона в крови, а функциональные пробы с парлоделом\* (бромокриптин), тиролиберином\* (протирелин) или метоклопрамидом (церукал\*). Диагноз гиперпролактинемии, установленный на основании единственного исследования, неправилен.

Но в случае значения пролактина, в несколько раз превышающего референсные значения, диагноз гиперпролактинемии сразу становится очевидным, повторных исследований не требуется. Это позволяет сэкономить время и сразу же приступить к следующему этапу диагностического поиска. В других случаях — при значениях пролактина, незначительно превышающих верхнюю границу нормы, — в первую очередь следует исключить применение медикаментов, способствующих гиперпролактинемии, параселлярных опухолей, гипотиреоза, влияния стрессового фактора, и только потом проводить повторные гормональные исследования и функциональные пробы<sup>1</sup>.

**Синдром гиперпролактинемии** (синдром аменореи-галактореи, гиперпролактинемический гипогонадизм) — сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушением менструального цикла, галактореей.

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

- *синдром Куари—Фроммеля* (1882) — развивается у женщин в послеродовом периоде (физиологическая гиперпролактинемия);
- *синдром Аргона дель Кастильо* (1953) — без связи с родами (функциональная гиперпролактинемия);
- *синдром Форбса-Олбрайта* (1954) — спонтанная лактация и аменорея у женщин с опухолью гипофиза (органическая гиперпролактинемия).

### Эпидемиология

Гиперпролактинемия встречается довольно часто. По данным эпидемиологических исследований, заболевание диагностируют у 17 из 1000 человек обоего пола. У женщин гиперпролактинемия встречается в 10 раз чаще, чем у мужчин. Повышение уровня пролактина выявляют у 10% пациенток с галактореей, у 15—30% женщин с вторичной аменореей или олигоменореей, у 75% пациенток с сочетанием галактореи и аменореи и у 30—70% женщин с галактореей и/или бесплодием.

### Классификация

Гиперпролактинемия может быть физиологической (см. выше) и патологической.

Патологическую гиперпролактинемию подразделяют:

- на **функциональную** (стойкое увеличение синтеза пролактина пролактотрофами);
- **органическую** (обусловленную пролактинсекретирующей опухолью гипофиза — пролактиномой);
- **ятрогенную** (вследствие медицинских манипуляций, хирургических вмешательств или приема лекарственных средств).

Существуют и редкие формы гиперпролактинемии:

- **относительная** — повышенная чувствительность рецепторов к пролактину при нормальном уровне гормона;
- **бессимптомная** — повышена концентрация только биологически активной молекулы пролактина;
- **транзиторная (ночная)** — значительное, в десятки раз, увеличение секреции пролактина во время ночного сна.

## Этиология

Основные заболевания и состояния, сопровождающиеся гиперпролактинемией:

- пролактиномы;
- гипотиреоз;
- болезнь Иценко—Кушинга;
- акромегалия;
- поражения ЦНС (внутричерепная гипертензия, опухоли гипоталамуса, инсульты, травма ножки гипофиза);
- синдромы, сопровождающиеся гиперандрогенией;
- внутриматочные вмешательства;
- ВМК;
- черепно-мозговые травмы;
- повреждения грудной клетки;
- хирургические вмешательства;
- радиационное воздействие на организм;
- гипогликемия;
- цирроз печени;
- хроническая почечная недостаточность;
- рак молочных желез, легких, бронхов и других органов;
- опоясывающий герпес;
- прием некоторых лекарственных препаратов: амфетамины, транквилизаторы, опиаты, трициклические антидепрессанты, галлюциногены, леводопа/метилдопа, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин), нейролептики группы фенотиазина, КОК, верапамил, резерпин, церукал\* (метоклопрамид) и др.

## Патогенез

Патологические процессы в надгипоталамических областях ЦНС или в других органах и системах могут угнетать выработку дофамина. Опухоли, воспалительные процессы, артериовенозные аномалии в области гипоталамуса могут нарушать синтез и/или выделение дофамина из тубероинфундибулярных нейронов. Повреждение ножки гипофиза опухолью, воспалительными процессами или при травмах нарушает транспорт дофамина в гипофиз.

При нарушении дофаминергического ингибирующего контроля пролактотрофы начинают усиленно секретировать пролактин. Гиперфункция пролактотрофов сначала приводит к их гиперплазии, а затем и к формированию микро- и макроаденом (пролактином, англ. — *prolactinoma*) гипофиза.

Патологическое повышение концентрации в крови пролактина — одного из основных гормонов, необходимых для репродукции, — способствует торможению и выключению фолликулогенеза, приводит к аменорее, стимулирует пролиферативные процессы молочной железы, активирует кору надпочечников, т.е. выполняет функции, обычно реализуемые при беременности и лактации.

Прولاктин нарушает менструальный цикл сразу на всех уровнях репродуктивной системы:

- **в надгипоталамических структурах** стимулирует выработку эндогенных опиоидных пептидов, угнетающих гипоталамус;
- **на уровне гипоталамуса** — ингибирует чувствительность к эстрогенам и нарушает циркальный ритм выброса ГнРГ;
- **на уровне гипофиза** — путем угнетения секреции ЛГ (в том числе овуляторного пика);
- **на уровне яичников** — конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов.

Нарушая рецепцию к ЛГ, пролактин препятствует секреции тестостерона гранулезными клетками фолликула, следовательно, эстрогенов становится меньше. Блокируя рецепторы, пролактин снижает способность ФСГ стимулировать ароматазы, срывая ароматизацию андрогенов в эстрогены. Вследствие снижения синтеза эстрогенов нарушается фолликулогенез и развитие желтого тела. Изменение чувствительности к гонадотропинам постепенно делает овуляцию невозможной. Так формируется стойкая гипофункция яичников, которая проявляется сменяющимися друг друга недостаточностью лютеиновой фазы, ановуляторными циклами, олигоменореей, аменореей.

Дополнительно пролактин влияет на кору надпочечников, симулируя АКТГ, усиливает выработку надпочечниковых андрогенов. Развитие гиперандрогении, в свою очередь, усугубляет механизмы угнетения яичниковой функции.

## Клиническая картина

Гиперпролактинемия чаще всего проявляется олигоменореей (аменореей) и галактореей от единичных капель молозива до струйного отделения молока.

**Галакторея** — не связанные с беременностью молокообразные выделения из молочных желез.

Интересно, что галакторея может наблюдаться у женщин как на фоне гиперпролактинемии, так и при нормальной экскреции пролактина, сопровождать как ановуляторные, так и овуляторные циклы.

Типичные клинические проявления синдрома гиперпролактинемии:

- нарушения менструального цикла (олиго-аменорея);
- ановуляторное бесплодие;
- галакторея;
- головная боль;
- слабость, утомляемость, замедление психической реакции, зябкость (и другие проявления гипотиреоза);
- мастодиния, диспластические изменения молочных желез;
- ожирение, развитие метаболического синдрома;
- гирсутизм, акне;
- боли в костях и суставах;
- снижение либидо;
- генитальный инфантилизм.

## Диагностика

При осмотре обращает внимание уменьшение размеров матки и яичников (может быть подтверждено с помощью УЗИ), в то время как гипоплазии молочных желез нет. Для инволюции молочных желез требуется длительный период гипострогении.

УЗИ, как правило, позволяет выявить поликистозные изменения яичников, иногда гиперпролактинемия возникает вторично на фоне гиперандрогении.

При подозрении на гиперпролактинемию (нарушение менструального цикла, галакторея, бесплодие, снижение либидо и пр.) прежде всего необходимо определить концентрацию пролактина в сыворотке крови. При этом взятие крови на анализ следует проводить не слишком рано (с 9.00 до 12.00), накануне необходимо исключить половые контакты, острые стрессовые ситуации, медицинские осмотры.

При выявлении незначительной гиперпролактинемии исследование лучше повторить в другой день. Существуют диагностические пробы, позволяющие отличить физиологическую гиперпролактинемию от патологической. При повторном обнаружении гиперпролактинемии диагностический поиск строится на уточнении первопричины гиперпролактинемии, для чего необходимо:

- тщательно собрать «лекарственный» анамнез;
- исключить употребление наркотических и психотропных средств;
- исключить опухолевый генез заболевания;
- исследовать уровни ТТГ и свободного тироксина (Т<sub>4</sub>);
- определить уровни ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, ДЭА, 17-ОН-прогестерона;
- исключить заболевания почек, печени.
- При обнаружении гиперпролактинемии надо исключить опухолевый генез заболевания.

Установлено, что у 95% больных с функциональной гиперпролактинемией уровень пролактина не превышает 3000 МЕ/л. При опухолевом генезе заболевания (органическая гиперпролактинемия) содержание пролактина превышает это значение, при этом чем больше пролактинома, тем значительнее повышение уровня пролактина

Уровень пролактина при различных патологических состояниях

| Патологические состояния                                                                           | Уровень пролактина в сыворотке, МЕ/л |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Функциональная гиперпролактинемия                                                                  | <3000                                |
| Пролактинсекретирующая макроаденома                                                                | >8000                                |
| Пролактинсекретирующая микроаденома                                                                | 1500-4000                            |
| СПКЯ, гипотиреоз, применение лекарственных средств, индуцирующих гиперпролактинемию — антагонистов | <2500                                |

С целью диагностики опухоли гипофиза применяют рентгенографию турецкого седла. Существенную помощь в диагностике микроаденом оказывает КТ, особенно с введением контрастного вещества.

Эффективность метода в диагностике аденом гипофиза составляет 60—70%. При микроаденомах размерами свыше 5 мм диагностическая ценность метода повышается до 95—98%. С помощью МРТ можно своевременно диагностировать 83—87% микроаденом гипофиза.

Рентгенологические симптомы опухоли гипофиза: локальный или тотальный остеопороз стенок турецкого седла, неровность участка внутреннего контура его костной стенки при неизменной структуре костей свода черепа, увеличение сагиттального и вертикального размеров турецкого седла более 10 мм, удвоение контура дна турецкого седла.

При выявлении опухоли гипофиза обязательны консультации нейрохирурга и окулиста (изменение полей зрения).

### **Лечение**

Лечение больных гиперпролактинемией и различными нарушениями менструальной функции зависит от причины заболевания, фертильных планов пациентки и неврологической симптоматики.

При пролактиномах используют хирургические, лучевые и медикаментозные методы лечения или их сочетания. Все пациентки с выявленными макроаденомами должны наблюдаться у эндокринолога, консультироваться нейрохирургом, который определяет показания к оперативному лечению или лучевой терапии и оптимальный доступ для удаления аденомы (транс-феноидальный, подфронтальный, риносептальный). Удаление макропролактином улучшает неврологическую симптоматику, но гиперпролактинемия обычно продолжает персистировать и функцию яичников восстановить не удастся. Медикаментозная терапия проводится при любых формах патологической гиперпролактинемии. Для этого применяются препараты из группы агонистов дофамина. К ним относятся:

- бромокриптин (парлодел\*) по 2,5—7,5 мг/сут в 2—3 приема во время еды (препарат стимулирует рецепторы лактотрофов в течение 12 ч);
- абергин\* [бромокриптин (альфа, бета)] (растительный аналог парлодела\*) по 8—16 мг/сут в 2—4 приема;
- каберголин (достинекс\*) по 1—2 раза в неделю 0,25 мг (высокоселективный препарат, действующий в течение 140—168 ч).

Общие принципы назначения агонистов дофамина:

- перед их назначением следует исключить беременность;
- доза препарата устанавливается индивидуально, в зависимости от выраженности гиперпролактинемии;
- терапевтическая доза достигается постепенным увеличением суточной нагрузки препаратом;
- отмена препарата после нормализации уровня пролактина и восстановления овуляторного менструального цикла, устранения психовегетативных, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений должна быть постепенной;
- препарат немедленно отменяют при беременности.

При функциональной гиперпролактинемии в силу фармакокинетических особенностей преимущества имеет лечение бромкриптином. Как только беременность наступает, препарат отменяют.

При органической гиперпролактинемии от планирования беременности следует воздержаться как минимум на 12 мес. Все это время проводится лечение агонистами дофамина, направленное на подавление пролиферативного потенциала лактотрофов, иначе на фоне беременности опухолевый рост будет возобновлен и неконтролируем. При пролактиномах следует предпочесть каберголин, т.к. он более эффективен в сравнении с другими агонистами дофамина (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А). При нормализации уровня пролактина и регулярном менструальном цикле в течение 12 мес, отсутствии признаков аденомы гипофиза по данным КТ или МРТ, нормальных полях зрения планирование беременности считается безопасным.

## **Литература**

1. Айламазян, Э. К. Гинекология : учебник / Э. К. Айламазян. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб : СпецЛит, 2013. - 415 с.
2. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. – Н. Новгород. : НГМА, 2003. – 180 с.
3. Гинекология: национальное руководство /под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1072 с. (Серия – «Национальное руководство»).
4. Гинекология \ под. Ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 431 с.
5. Практическая гинекология (Клинические лекции). \Под ред. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. – М.: МЕДпрессинформ, 2011.