Гиперпролактинемия

Лектор

Доцент кафедры госпитальной терапии Янголенко В.В.

ВГМУ

Определение

- Гиперпролактинемия (ГПТ) – это повышение уровня пролактина в крови
- ГПТ– биохимический маркер гипоталамо-гипофизарной дисфункции.

Пролактин (ПРЛ) - полипептидный гормон

- секретируется в пролактотрофах передней доли гипофиза
- секреция ПРЛ имеет пульсирующий характер
- постоянное повышение ПРЛ отмечается в течение сна, независимо от того, когда это происходит, днем или ночью. Увеличение пролактина отмечается через 60-90 мин после засыпания и не связано с определенной стадией сна. После пробуждения концентрации пролактина в плазме резко уменьшаются, достигают наименьших значений в поздние утренние часы и имеют тенденцию увеличиваться после полудня. Однако эти колебания пролактина в течение дня в нестрессовых состояниях всегда находятся в пределах нормального диапазона.
- Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе агенты: нейромедиаторы, биологически активные нейропептиды, гормоны периферических эндокринных желез.

Основная роль пролактина в организме

- регуляция репродуктивной функции

Факторы, участвующие в регуляции секреции пролактина

- пролактин-ингибирующие (ПИФ) - дофамин (ДА), гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гастрин, соматостатин, гонадотропинсвязывающий белок (ГСБ)
- пролактин-стимулирующие (ПСФ) - серотонин, тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), вазоинтестинальный пептид (ВИП), опиаты (энкефалин, (3-эндорфин, метэнкефалин), нейротензин и субстанция Р, окситоцин, ангиотензин П.
- На секрецию ПРЛ оказывают косвенное влияние тироксин и эстрогены.: они изменяют число рецепторов ТРГ на лактотрофах.
- Тироксин по механизму отрицательной обратной связи снижает, а эстрогены увеличивают их число. Эстрогены также стимулируют экспрессию гена пролактина, поэтому у женщин до менопаузы концентрация пролактина в сыворотке выше, чем у мужчин или у женщин после менопаузы.

Главным физиологическим пролактин-ингибирующим фактором является дофамин (ДА), который синтезируется в гипоталамусе.

- ДА оказывает пролактин-ингибирующее действие на уровне аденогипофиза через систему высокоспецифичных рецепторных структур, локализованных на мембранах лактотрофов.
- ДА угнетает также деление клеток и синтез ДНК, что сопровождается исчезновением секреторных гранул в пролактотрофах и стимулированием процессов кринофагии.
- Поэтому в лечении ГПТ используются различные агонисты дофамина.

Этиология ГПТ

- Физиологическая: может возникать только на фоне беременности. Она обусловлена повышенным содержанием эстрогенов.
- Лекарственная: прием больших доз эстрогенов и нейролептических препаратов
- постоянное раздражением сосков, травмы, операциями на грудной клетке.
- Гипотиреоз
- опухоли гипофиза
- ХПН

Функции пролактина:

- стимулирует рост и развитие молочных желёз, образование молока (процесс лактации);
- во время беременности стимулирует выработку прогестерона желтым телом яичников;
- участвует в выработке гормона тестостерона, стимулирует образование и развитие сперматозоидов (у мужчин);
- регулирует водно-солевой обмен, задерживая выделение воды и натрия почками;
- активирует анаболические процессы в организме, стимулирует развитие внутренних органов, сальных желез, регулирует жировой обмен;
- способствует формированию полового поведения; оказывает модулирующее воздействие на иммунную систему.

Диапазон нормы для пролактина плазмы равен 1-25 нг/мл для женщин и 1-20 нг/мл для мужчин.

- Уровень пролактина в период беременности увеличивается в десять – двадцать раз от нормального уровня. Концентрация пролактина падает после родов, уменьшаясь до нормального уровня за 3-4 недели. Уменьшение пролактина более медленное у кормящих матерей.
- ПРЛ выше 300 нг/мл являются прямым указанием на пролактиному.
- Больные с уровнями пролактина от 100 до 300 нг/мл должны быть тщательно обследованы. Даже когда исследование турецкого седла не выявляет опухоли, больные, если их не лечить, нуждаются в длительном наблюдении, так как у большинства из них имеются скрытые микропролактиномы.
- **Концентрация пролактина** выражается в нг/мл. Для перевода концентрации в мкМЕ/мл необходимо использовать следующее соотношение: 1 нг/мл = 30,3 мкМЕ/м.
- Нормальные показатели пролактина сыворотки крови: мужчины 2,5-17 нг/мл (53-360 мкМЕ/л);
- женщины - фолликулярная фаза 4,5- 33 нг/мл (98-784 мкМЕ/л), середина цикла 6,3-49 нг/мл (134-975 мкМЕ/л), лютеиновая фаза 4,9- 40 нг/мл (104-848 мкМЕ/л).

Показания к назначению анализа наПРЛ:

- галакторея; цикличные боли в молочной железе; мастопатия;
- ановуляция; олигоменорея и аменорея;
- дисфункциональные маточные кровотечения; бесплодие;
- диагностика полового инфантилизма;
- дифференциальная диагностика истинного перенашивания беременности; нарушение лактации в послеродовом периоде;
- тяжело протекающий климакс;
- ожирение; гирсутизм;
- снижение либидо и потенции (мужчины); гинекомастия (мужчины);
- остеопороз;

Для определения уровня гормона пролактина женщинам можно сдавать кровь на анализ в 1 и 2 фазу менструального цикла.

Синдром ГПТ – неконтролируемое повышение секреции ПРЛ

- – это сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушениями менструального цикла, галактореей у женщин
- - это снижение либидо и потенции, бесплодие у мужчин.

Распространенность синдрома ГПТ

- В здоровой популяции встречается у 0,5% женщин и 0,07% у мужчин.
- Чаще всего встречается у молодых женщин в возрасте 25–40 лет, значительно реже – у мужчин такого же возраста.

При длительном существовании ГПТ развиваются:

- репродуктивные (бесплодие), сексуальные, метаболические, эмоционально-личностные нарушения ((враждебность,депрессия,тревога).
- остеопороз
- сердечно-сосудистые расстройства
- рак молочной железы (редко)
- макропролактиномы

Этиология ГПТ

- Микропролактинома
- Прием антипсихотиков: рисперидона, замещенных бензамидов (сульпирид, амисульпирид.
- Антипсихотические средства посредством блокады D2-рецепторов, увеличивают секрецию пролактина и тем самым способствуют развитию синдрома ГПТ

Клиника ГПТ у женщин

- нарушения менструального цикла :первичная или вторичная аменорея, опсоменорея, олигоменорея, ановуляторность циклов или укорочение их лютеиновой фазы, бесплодие
- снижение либидо, отсутствие оргазма (фригидность)
- галакторея (встречается примерно у 20% женщин с ГПТ), степень которой варьирует от обильной, спонтанной, до единичных капель при сильном надавливании. При хронической ГПТ галакторея постепенно прекращается даже при очень высоком уровне пролактина .
- симптомы гиперандрогении (у женщин) – гипертрихоз, акне, сиалорея, себорея волосистой части головы, поредение волос. Гиперандрогения обусловлена гиперпродукцией надпочечниками дегидроэпиандростерона сульфата под влиянием избытка пролактина.

Клиника ГПТ у мужчин

- снижение или отсутствие либидо и потенции (50–85%)
- уменьшение вторичных половых признаков (2–21%),
- бесплодие вследствие олигоспермии (3–15%)
- гинекомастия (6–23%)
- Галакторея встречается очень редко (0,5–8%), вероятно, в связи с отсутствием предварительной стимуляции грудных желез эстрогенами.

Симптомы ГПТ общие для женщин и мужчин

- 40–60% пациентов с ГПТ имеют ожирение разной степени, нередко сопровождающееся инсулинорезистентностью.
- Эмоционально-личностные расстройства: раздражительность, тревога, снижение настроение, нарушение сна (20–30%)
- повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации(15–25%)

Диагностика ГПТ

- Базальные уровни пролактина в сыворотке крови у взрослых составляют в среднем :
  - 12 нг/мл (240 мЕд/л) у женщин
  - 7 нг/мл (140 мЕд/л) у мужчин.
- ГПТ устанавливается при наличии увеличенных концентраций пролактина в сыворотке крови в нескольких измерениях:

  >20 нг/мл; 400 мЕд/л у мужчин

  >25 нг/мл; 500 мЕд/л у женщин.

Изоформы пролактина

- В настоящее время выявлены следующие основные изоформы циркулирующего пролактина:
- "малый" пролактин (молекулярная масса - ММ - около 22 кДа), соответствующий мономерной форме гормона с высокой рецепторной связывающей и биологической активностью;
- "большой" пролактин (ММ около 50 кДа), возможно состоящий из димерной и тримерной форм;
- "большой-большой" пролактин (ММ около 100 кДа);
- гликозилированная форма пролактина с ММ 25 кДа.

Показания к определению уровня пролактина в сыворотке крови :

- нарушение менструальной функции у женщин
- бесплодие как у женщин, так и у мужчин
- галакторея у женщин и мужчин
- снижение либидо, потенции у мужчин, гинекомастия у мужчин
- задержка полового развития у девочек и мальчиков.

Показания для определения макропролактина

- При ПРЛ≥ 700 мЕд/л.
- Определение этой изоформы позволяет избежать некоторых диагностических ошибок и предупредить назначение ненужных исследований и лекарственных препаратов.

Лечение ГПТ

- Эрголиновые препараты (производные алкалоидов спорыньи) – бромокриптин, абергин, каберголин.
- Неэрголиновые препараты, не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи – хвинаголид.

Бромокриптин – первый полусинтетический алкалоид спорыньи

- Лечение бромокриптином начинают, как правило, с низких доз (0,625; 1,25 мг, обычно перед сном, во время еды, чтобы предотвратить тошноту и ортостатическую гипотензию), увеличивая их на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня, пока не будет достигнута общая доза в 2,5–7,5 мг/сут (принимаемая дробно 2–3 раза в день во время еды).
- Доза подбирается индивидуально под контролем уровня пролактина и при необходимости увеличивается каждые 2 нед.
- Средняя терапевтическая доза бромокриптина составляет от 2,5 до 15 мг/сут, в редких случаях – до 30 мг/сут.
- Абергин – обладает более продолжительной пролактинингибирующей активностью. Режим назначения препарата такой же, как и у бромокриптина, средняя дозировка при ГПТ составляет от 4 до 16 мг/сут в 2–3 приема во время еды. В целом данный препарат не имеет реальных преимуществ перед бромокриптином.
-

Селективные стимуляторы дофаминовых рецепторов

- Каберголин 250 – 500 мкг * 1 – 2 раза в неделю 3 месяца

  или

- Хинаголид 25 – 75 мкг / сутки в течение 3 месяцев

Профилактика ГПТ

- Врачи должны иметь информацию о симптомах, связанных с повышением уровня пролактина.
- При каждом посещении больного необходимо активно расспрашивать о симптомах ГПТ.
- При расспросе женщин следует обращать внимание на изменения менструального цикла, либидо и наличие галактореи. При отсутствии спонтанной галактореи следует активно проверять наличие выделений из молочных желез.
- Мужчин следует активно расспрашивать об изменениях либидо, эрекции и эякуляции.
- При назначении типичных антипсихотиков, рисперидона, замещенных бензамидов (сульпирид, амисульпирид) и по клиническим показаниям необходимо регулярно контролировать уровень пролактина в плазме.

Масталгия

уни- и билатеральная боль в молочных железах, называемая также "мастодиния".

Классификация

Масталгия бывает двух типов в зависимости от связи с менструальным циклом.

- циклическая
- нециклическая

Циклическая масталгия как симптом мастопатии

- Циклическая масталгия связана с менструальным циклом и является симптомом предменструального синдрома или связана с диспластическими доброкачественными изменениями в тканях молочной железы
- Циклическая масталгия является начальным и одним из основных симптомов диффузной фиброзно-кистозной мастопатии.
- Латентная гиперпролактинемия может играть центральную роль в патогенезе мастопатии.

Нециклическая масталгия

- несвязанная с менструальным циклом, может быть симптомом ряда заболеваний:
  • склерозирующий аденоз – усиление пролиферации эпителия в терминальных протоках и дольках, что приводит к сдавлению нервных окончаний и воспринимается как боль;
  • аденома и фиброаденома молочной железы;
  • реактивный склероз соединительной ткани молочной железы;
  • липосклероз;
  • рак молочной железы;
  • Тейтц-синдром – воспаление костнохрящевых сочленений позвоночника, остеохондроз, плечелопаточный периартрит, межреберная невралгия.

Патогенез масталгии

- отмечается повышенная тканевая чувствительность к нормальным уровным ПРЛ
- При различных биологических и патологических состояниях соотношение биологически активного и иммунореактивного ПРЛ может значительно колебаться.
- Известны следующие основные изоформы циркулирующего ПРЛ: "малый", "большой", "большой-большой", гликированная форма ПРЛ. Гетерогенные формы ПРЛ обнаружены как в норме, так и при патологических состояниях. "Большой" и "большой-большой" формы ПРЛ, видимо, имеют более низкое сродство к рецепторам, чем другие формы.
- Получены данные о функциональной гетерогенности популяции лактотрофов и структурных различиях рецепторов к пролактину в тканях-мишенях, что может модулировать периферическое действие пролактина

Роль ПРЛ в патогенезе масталгии

- Предполагают, что высокие концентрации ПРЛ в ранней фолликулярной фазе (в жидкости малых фолликулов) тормозят секрецию прогестерона, а более низкий уровень ПРЛ в зрелых фолликулах действует пермиссивно, способствуя усилению секреции прогестерона
- ПРЛ участвует в регуляции водно- электролитного баланса в молочной железе. Увеличение сывороточного пролактина может вызвать задержку жидкости и электролитов в молочной железе, тем самым вызывая боль и напряжение.
- ПРЛ способствует натрийзадерживающему эффекту альдостерона, а также антидиуретическому эффекту вазопрессина
- Предполагается ,что избыточный уровень ПРЛ обусловлен дофаминергической дисфункцией.Во вторую фазу цикла отмечается увеличение экскреции альдостерона с мочой, что вызывает нарушения в системе ренин-ангиотензин-альдостерон и способствует задержке жидкости .В норме секреция альдостерона находится под влиянием максимального тонического дофаминергического торможения, поэтому изменение функциональной активности дофамина может вести к повышению экскреции альдостерона .
- Серотонин участвует в контроле секреции ПРЛ. Под воздействием серотонина увеличивается секреция пролактин-рилизинг-факторов.

Гиперактивность пролактина - это результат увеличенной активности эндогенного эстрогена

- эстрогены - непосредственные стимуляторы секреции пролактина, так как они активизируют экспрессию гена, отвечающего за синтез пролактина.
- Снижение дофаминергического тонуса способствует увеличению секреции пролактина.
- Эстрогены связываются на мембранах нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и ингибируют активность тирозингидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции эндогенного дофамина.
- эстрогены сенсибилизируют лактотрофы к стимулирующим влияниям других пролактин-рилизинг-факторов, например к гонадотропин-рилизинг-гормону.
- Пролактинстимулирующими свойствами обладают не только натуральные эстрогены, но и их синтетические аналоги.

ПРЛ ответственен за синтез молока.

- Во время двухфазного менструального цикла, секреторные процессы, происходящие под действием ПРЛ, сводятся к минимуму и весь образовавшийся секрет абсорбируется внутри терминальных протоков.
- Вследствие относительной гиперэстрогении и последующей гиперпролактинемии происходит нарушение этого физиологического процесса. Стаз секреции является препятствием в протоке, приводит к переполнению жидкостью сегмента протока и его перерастяжению.
- В дальнейшем, в области перерастянутого сегмента, происходит образование фиброзных наложений и формирование фиброзно-кистозного узелка

Клиника масталгии

- дискомфорт в области молочной железы (мастодиния).
- набухание, напряжение, уплотнение молочных желез, а также наличие тянущих, ноющих, колющих, иррадиирующих болей в молочных железах.
- В лютеиновую фазу образуется прогестерон, который вызывает увеличение размера протока, и боль усиливается
- Продолжительность дискомфорта может продолжаться до тех пор, пока количество эстрогенов не уменьшится.
-

Лечение

- Локальная терапия : препарат "Прожестожель" (Франция) 1% гель, содержащий натуральный прогестерон для накожного применения на область молочных желез.
- С помощью аппликатора по 2,5 г геля наносится на кожу каждой молочной железы 1 раз в день в течение всего менструального цикла. Курс(2–3 менструальных цикла).
- Противопоказаний к нему нет.

Спасибо за внимание!