

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

Тема «Синдром гиперпролактинемии»

Выполнила: ординатор 1-го года
Гаманюк Полина Александровна
Проверила: к.м.н., доцент
кафедры госпитальной терапии и
иммунологии ПО
Осетрова Наталья Борисовна

Красноярск, 2022

Оглавление	
Определение	3
Эпидемиология	3
Этиология	3
Таблица №1 Этиология гиперпролактинемии.....	4
Таблица №2 Фармакологические препараты, повышающие секрецию пролактина.....	5
Патогенез	7
Клиническая картина.....	8
Диагностический алгоритм.....	11
Лабораторные исследования	11
Инструментальные исследования	12
Лечение	12
Хирургическое лечение.....	14
Реабилитация.....	15
Список литературы.....	16

Определение

Синдром гиперпролактинемии – избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. В большинстве случаев сопровождается нарушением функции репродуктивной системы у мужчин и женщин.

Эпидемиология

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

Этиология

Этиологическая классификация синдрома гиперпролактинемии представлена в таблице №1 и №2.

Он может быть самостоятельным заболеванием, а также результатом другой гипоталамо-гипофизарной патологией или носить симптоматический характер.

Ранее существовала концепция, рассматривающая идиопатические формы СГ (аденома отсутствует), микропролактиномы и макропролактиномы как стадии единого процесса, при котором снижение или отсутствие ингибирующего влияния гипоталамуса на секрецию пролактина приводит сначала к гиперплазии пролактотрофов, а затем к формированию микро- и макроаденом гипофиза.

В настоящее время доминирует гипотеза первично гипофизарного поражения (аденомы), которая возникает вследствие соматической мутации; конкретная мутация до настоящего времени не идентифицирована. Этиология идиопатического СГ, при котором отсутствуют аденома гипофиза и другие видимые причины повышения уровня пролактина, неизвестна.

Причиной развития гиперпролактинемии в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, как правило, является нарушение

анатомических взаимоотношений гипофиза и гипоталамуса, в результате которого происходит сдавление ножки гипофиза, приводящее к нарушению поступления в него дофамина, ингибирующего продукцию пролактина. Любые факторы, приводящие к снижению продукции дофамина, начиная от приема ряда медикаментов, заканчивая многими соматическими и эндокринными заболеваниями могут обусловить развитие симптоматического СГ. Пролактин может циркулировать в различных молекулярных формах, при этом пролактин с большей, чем в норме (23кДа) молекулярной массой (макропролактин) не обладает биологической активностью и представляет собой либо комплекс пролактин-антитело к пролактину, либо димеры и тетрамеры пролактина. Макропролактинемия не сопровождается явной симптоматикой, не требует лечения и обычно выявляется случайно (бессимптомная, биохимическая гиперпролактинемия).

Таблица №1 Этиология гиперпролактинемии

Самостоятельное заболевание	- Микропролактинома - Макропролактинома - Идиопатический
В сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями	- Соматопролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы - Синдром «пустого» турецкого седла - Гормонально неактивные аденомы гипофиза - Объемные образования супраселлярной области (краниофарингиомы, глиомы, эктопические пинеаломы, менингиомы и т.д.) - Инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз Х, саркоидоз, лимфоцитарный гипофизит)
Симптоматический	- Патология периферических эндокринных желез: - первичный гипотиреоз;

	- поликистоз яичников; - врожденная дисфункция коры надпочечников - Прием медикаментов с антидофаминомиметической активностью (метоклопрамид, нейролептики, антидепрессанты, метилдофа, омепразол, зидовудинидр.), наркотиков - Печеночная и почечная недостаточность - Внегипофизарная продукция пролактина
--	--

Таблица №2 Фармакологические препараты, повышающие секрецию пролактина

Показание к назначению препарата	Степень воздействия	Основная характеристика	Механизм действия
Шизофрения			
Галоперидол	Активный стимулятор длительного действия	Нейролептик	Блокатор D_2 -рецепторов дофамина
Перфеназин	Умеренный стимулятор	Нейролептик	Блокатор D_2 -рецепторов дофамина
Рisperидон	Активный стимулятор	Атипичный нейролептик	Антагонист H_2 -рецепторов гистамина и D_2 -рецепторов дофамина
Депрессия			

Моклобемид	Стимулятор короткого действия	Ингибитор моноамино- оксидазы	Стимулятор продукции серотонина
Дезимипрамин	Стимулятор короткого действия	Антидепрессант	Ингибитор обратного захвата серотонина
Пароксетин	Стимулятор отсроченного действия	Антидепрессант	Ингибитор обратного захвата серотонина
Хроническая боль			
Морфин	Стимулятор короткого действия	Анальгетик	Агонист μ - опиоидных рецепторов
Спиродолин	Умеренный стимулятор	Антиноцицептивный препарат	Агонист μ - опиоидных рецепторов
Сердечно-сосудистая патология			
Верапамил	Стимулятор постоянного действия	Блокатор кальциевых каналов	Супрессор продукции дофамина
Метилдопа	Стимулятор короткого действия	Гипотензивный препарат	Ингибитор ДОФА- декарбоксилазы
Резерпин	Умеренный стимулятор	Гипотензивный препарат	Истощает запасы дофамина в ЦНС

	постоянного действия		
Патология ЖКТ			
Метоклопрамид	Активный стимулятор быстрого действия	Противорвотный препарат	Антагонист D_2 -рецепторов дофамина
Домперидон	Умеренный стимулятор	Прокинетик	Антагонист D_2 -рецепторов дофамина
Контрацепция			
Эстроген-содержащие препараты	Активные стимуляторы	Контрацептивы	Активаторы экспрессии гена пролактина, истощают запасы дофамина в ЦНС

Патогенез

В основе патогенеза лежит гиперсекреция пролактина, который блокирует циклическое выделение гонадолиберина, что приводит к снижению цикличности выделения ЛГ, ФСГ, гиполUTEиновой дисфункции яичников, ановуляции, гипoeстрогении.

Ряд симптомов обусловлен экстрагенитальным действием пролактина: увеличение конверсии углеводов в жиры способствует ожирению; стимуляция продукции дегидроэпиандростерона надпочечниками ведет к развитию «мягкой» гиперандрогении, и, наконец, гиперпролактинемия способствует формированию синдрома остеопении, влияя на обмен витамина D, что усугубляется дефицитом эстрогенов. Пролактин вызывает лактацию и

понижает либидо. Развивающийся на фоне гиперпролактинемии дефицит эстрогенов вызывает диспареунию и способствует ожирению.

Клиническая картина

Основные проявления:

- нарушение репродуктивной функции;
- неврологическая симптоматика (при макроаденомах);
- психоэмоциональные расстройства;
- эндокринно-обменные изменения (нарушения жирового и углеводного обмена, патология метаболизма костной ткани).

Нарушение репродуктивной функции представлено симптомами гипогонадизма.

У женщин:

- аменорея (первичная, вторичная);
- опсоменорея;
- олигоменорея;
- ановуляция;
- укорочение лютеиновой фазы.

Время наступления менархе у многих пациенток несколько запаздывает, и в дальнейшем менструации могут быть нерегулярными. Дебют нарушений менструального цикла нередко совпадает с началом половой жизни, отменой пероральных контрацептивов, прерыванием беременности, родами, окончанием грудного вскармливания, введением внутриматочных контрацептивов или оперативным вмешательством.

Бесплодие — одна из основных причин обращения к врачу.

При гинекологическом осмотре, как правило, отмечают гипоплазию матки. Галакторея (выделение молокоподобной жидкости из молочных желез) — первый симптом заболевания только у 20% больных, у еще меньшего количества — основная жалоба. Степень галактореи колеблется от обильных

спонтанных выделений до единичных капель при сильном надавливании на железу. Выраженность галактореи оценивают по следующей шкале:

(+) – единичные капли при сильном надавливании;

(++) – обильные капли при сильном надавливании;

(+++) – спонтанное отделение молока.

Галакторея может отсутствовать даже при значительном повышении содержания пролактина. Нередко наблюдают инволютивные изменения молочных желез и фиброзно-кистозную мастопатию. Возникновение этих патологий обусловлено как эстрогенной недостаточностью, так и дефицитом прогестерона.

полная клиническая форма заболевания – сочетание аменореи, бесплодия и молокоподобных выделений из молочных желез — чаще встречается у пациенток с пролактиномами. При ином генезе отмечают нарушения менструального цикла (чаще по типу опсоменореи) либо неполноценность лютеиновой фазы; обращает на себя внимание обилие жалоб вегетативного характера.

У мужчин:

- бесплодие;
- снижение либидо и потенции;
- гинекомастия и галакторея (редко).

Неврологическая симптоматика возникает преимущественно при опухолевом генезе заболевания. Пациенты жалуются на головные боли, как правило, постоянного характера (вследствие давления опухоли на диафрагму турецкого седла, иннервируемую тройничным нервом; распространения опухоли в кавернозные синусы, где проходят I и II ветвь тройничного нерва; в результате синусита). При супраселлярном росте аденомы гипофиза типичны нарушения зрения по типу битемпоральной гемианопсии. Битемпоральные скотомы диагностируют преимущественно при быстро растущих опухолях и переднем положении перекреста зрительного нерва.

Паралич III, IV, V, VI пары черепных нервов возможен при латеральном распространении опухоли и прорастании ее в кавернозные синусы. Клинические проявления этого осложнения: офтальмоплегия, диплопия и птоз. Аденомы с инфраселлярным ростом вызывают ликворею и воспалительный процесс в клиновидной пазухе, хотя иногда при таком типе инвазии неврологическая симптоматика отсутствует.

Апоплексия гипофиза (острый геморрагический инфаркт гипофиза) в ряде случаев бывает первым клиническим проявлением пролактиномы. Приступ сопровождается внезапной острой головной болью, тошнотой, рвотой, офтальмоплексией, острой гипофизарной недостаточностью и помрачением сознания, а также менингеальными симптомами.

Психозомоциональные расстройства при гиперпролактинемии:

- астения;
- частые изменения настроения с тенденцией к гипотимии;
- сужение круга интересов;
- психонегативные нарушения;
- замедление ассоциативного процесса;
- нарушения внимания и памяти.

В ряде случаев развивается специфический психоэндокринный синдром: повышенная раздражительность, тревожность; склонность к депрессивным и психовегетативным реакциям; эмоциональная лабильность; стеничность при выполнении узконаправленной деятельности; пониженная толерантность и аутизм; психосоциальная дезадаптация.

Типичное проявление заболевания – инсулинорезистентность. Часто отмечают увеличение массы тела. Возможны изменения липидного состава крови (повышение содержания атерогенных фракций липидов).

У больных репродуктивного возраста при длительной некорректируемой гиперпролактинемии снижается МПКТ и развивается остеопения либо остеопороз (потери МПКТ могут достигать 3,8% в год).

Диагностический алгоритм

Лабораторно-инструментальное обследование:

- подтверждение гиперпролактинемии;
- определение функционального состояния ЦЖ;
- исключение симптоматических форм заболевания:
- СПКЯ;
- печеночной и почечной недостаточности;
- нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний и т.д.;
- физиологической гиперпролактинемии (беременности, грудного вскармливания и др.);
- визуализация гипоталамо-гипофизарной области;
- уточнение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии (изучение состояния углеводного и жирового обмена, костной ткани и т.д.).

Лабораторные исследования

У здоровых женщин репродуктивного возраста уровень пролактина в сыворотке не превышает 20 нг/мл (600 мкЕД/мл), у мужчин – 15 нг/мл (450 мкЕД/мл). При оценке показателей гормона в случае небольших отклонений от нормы (до 1000 мкЕД/мл) целесообразны повторные (дву- и троекратные) исследования во избежание ошибочных заключений, поскольку уже сама манипуляция по забору крови как стресс-фактор становится причиной умеренной гиперпролактинемии.

Учитывая суточные колебания уровня гормона, забор крови рекомендуют проводить в 9-11 ч утра, поскольку в более ранние часы может сохраняться обусловленный сном повышенный уровень пролактина.

Вероятность опухолевого генеза гиперпролактинемии увеличивается при значениях пролактина более 2000–3000 мкЕД/мл.

У больных с явными клиническими проявлениями заболевания основная форма гормона – пролактин с молекулярной массой 23 кДа. Одной из причин

несоответствия между выраженностью клинической картины заболевания и содержанием пролактина в крови (например, стойкая бессимптомная гиперпролактинемия) может быть феномен макропролактинемии (конгломераты молекул пролактина гормонально-неактивны). Для определения причины гиперпролактинемии функциональные пробы (с метоклопрамидом и тиролиберином) в настоящее время не используют, так как доказана их низкая информативность.

Инструментальные исследования

Основной метод – МРТ головного мозга. КТ используют в случае невозможности проведения МРТ. Для уточнения состояния матки и яичников проводят УЗИ малого таза.

Критерий постановки диагноза идиопатической гиперпролактинемии – стойкое повышение содержания пролактина в крови при отсутствии явной патологии гипофиза.

Лечение

При первичном гиперпролактинемическом гипогонадизме метод выбора – медикаментозная терапия агонистами дофамина. Реже при пролактиномах возникает необходимость оперативного вмешательства либо лучевой терапии. Хотя возможны спонтанные ремиссии заболевания, в большинстве случаев медикаментозную терапию проводят длительно, иногда пожизненно. Дофаминомиметики не только помогают достичь нормопролактинемии, но и обладают антимитотическим эффектом.

При ином генезе повышения продукции пролактина используют патогенетическую терапию основного заболевания. При феномене макропролактинемии лечение не требуется.

В период определения оптимальной дозы дофаминомиметиков уровень пролактина измеряют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии – 1 раз в 6 мес.

При идиопатической форме гиперпролактинемии, когда существует возможность ремиссии, целесообразно ежегодно отменять препараты (на 1-2 мес.), контролируя при этом уровень пролактина в крови и отслеживая симптоматику. При опухолевом генезе заболевания плановая отмена препаратов возможна 1 раз в 2 года.

При пролактиномах необходимо ежегодно проводить МРТ головного мозга.

В случае наступления беременности агонисты дофамина отменяют. При отсутствии опухоли тактика наблюдения за беременностью и ведение родов обычные, грудное вскармливание разрешено. Вопрос о необходимости возобновления терапии решают после завершения периода кормления.

Критерии эффективности лечения:

- нормализация концентрации пролактина;
- восстановление менструального цикла и фертильности у больных репродуктивного возраста;
- отсутствие роста пролактином при ежегодной МРТ головного мозга.

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

1. Каберголин – эрголиновый селективный агонист D_2 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.

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; о 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.

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.

Выполнение трансфеноидальных аденомэктомий рекомендуется только в специализированных лечебных учреждениях с

высококвалифицированным хирургическим персоналом. Рецидив после хирургического лечения реже встречается при микропролактиномах, при макропролактиномах достигает 80%. Продолжительность безрецидивного периода индивидуальна, в большинстве случаев не достигает 3-х лет.

Детализированные показания к хирургическому лечению:

- 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

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с гиперпролактинемией не разработано.

Подход к мониторингованию эффективности лечения в большей мере индивидуален у каждого пациента ввиду различия размеров опухоли, скорости ее роста и ответа на лечение.

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. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 432с: ил.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2021. – 1112 с.
3. Клинические рекомендации по гиперпролактинемии 2016 г. – URL: <https://www.endocrincentr.ru>

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

Рецензия к.м.н., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии ПО,
Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора первого года обучения
специальности «Эндокринология» Гаманюк Полины Александровны по теме:
«Синдром гиперпролактинемии».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочётов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный /отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	—
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная / отрицательная

Комментарии рецензента:

тема реферата раскрыта
использована современная
литература

Дата: 07.06.22

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

доц. Осетрова Н.Б.
Г.М.
П.А.