Гиперпролактинемия

Общие сведения

**Регуляция секреции пролактина.** Пролактин ⎯ полипептидный гормон, состоящий из 198 аминокислот и 3 дисульфидных мостиков. Он синтезируется на мембранах шероховатого ЭПР в лактотропных клетках аденогипофиза и секретируется в кровь в небольших количествах (15 нг/мл). секреция пролактина осуществляется в определенном суточном ритме, максимум приходится на период сна – в 3 – 7 раз выше, чем в течение дня. Считается, что пролактин влияет на собственную секрецию из аденогипофиза, действуя на гипоталамус по короткой петле отрицательной обратной связи и стимулируя высвобождение дофамина. Секреция пролактина постоянно тормозится дофамином, образующимся в нейронах паравентрикулярного и серобугорных ядер гипоталамуса. Дофамин поступает в воротную систему гипофиза и связывается с дофаминовыми рецепторами на лактотропных клетках. Он ингибирует секрецию не только пролактина, но и гонадотропинов.

Факторы, участвующие в регуляции секреции пролактина условно можно разделить на 2 группы:

* **Ингибирующие:** дофамин, ГАМК, гастрин, гастрин-релизинг-пептид, гистидил-пролил-дикетопиперазин и соматостатин;
* **Стимулирующие:** тиролиберин, серотонин, бомбезин, вазоинтестинальный пептид, опиаты (энкефалин, β-эндорфин, метэнкефалин), люлиберин, нейротензин.

Секреция пролактина усиливается под **влиянием эстрогенов, тиролиберина и нервных импульсов** от сосков.

* Во время беременности уровень эстрогенов постоянно возрастает, и в III триместре становится достаточно высоким, чтобы стимулировать секрецию пролактина. Повышение концентрации пролактина в крови необходимо для подготовки молочных желез к лактации.
* Нервная регуляция заключается в повышении секреции пролактина при раздражении сосков во время кормления.
* Тиролиберин также стимулирует продукцию пролактина. Считается, что именно избыток тиролиберина служит причиной гиперпролактинемии, галактореи, аменореи, импотенции и бесплодия, которые иногда наблюдаются у больных с первичным гипотиреозом.

**Физиологическая гиперпролактинемия** наблюдается только во время беременности, когда в крови возрастает содержание эстрогенов. Эстрогены действуют на лактотропные клетки аденогипофиза, преодолевая тормозной эффект пролактина. В свою очередь, пролактин действует на клетки ацинусов молочной железы и стимулирует лактацию. Физиологическая гиперпролактинемия необходима для грудного вскармливания.

**Патологическая гиперпролактинемия** ⎯ это повышенный уровень пролактина в сыворотке вне беременности. Симптомы гиперпролактинемии зависят от пола.

**Гиперпролактинемия.**

Причины гиперпролактинемии.

Физиологическая или патологическая стимуляция лактотропных клеток

# Избыток эстрогенов

Беременность

Пероральные контрацептивы

Другие экзогенные эстрогены

# Нервные импульсы

## Раздражение сосков

Травма или операция на грудной клетке

Опоясывающий лишай

# Избыток тиролиберина

## Первичный гипотериоз

Нарушение торможения секреции пролактина дофамином

# Истощение запасов дофамина в гипоталамусе

Резерпин

Метилдофа

# Блокада дофаминовых рецепторов лактотропных клеток

Фенотиазины и другие нейролептики (галоперидол, хлорпромазин)

Блокаторы дофаминовых рецепторов

Метоклопромид

Сульпирид

Первичные заболевания гипоталамуса и аденогипофиза

Гипоталамус

Краниофарингеома

Саркоидоз и другие гранулематозы

Инфекции (менингит, энцефалит)

Гипофиз

## Идиопатическая гиперпролактинемия

Микроаденома

Макроаденома

Разрыв или перерезка ножки гипофиза

Синдром пустого турецкого седла

Иные причины

# Хроническая почечная недостаточность

### Клиника

Гиперпролактинемия приводит к нарушениям половой функции. У женщин наблюдаются нарушения менструального цикла (аменорея, олигоменорея, ановуляторные циклы, укорочение лютеиновой фазы, бесплодие); у мужчин снижается половое влечение и потенция, развивается олигозооспермия и бесплодие. Хроническая гиперпролактинемия нарушает циклическое выделение гонадотропинов, уменьшает частоту и амплитуду ″пиков″ секреции ЛГ, ингибирует действие гонадотропинов на половые железы, что приводит к формированию синдрома гипогонадизма. Одним из наиболее частых проявлений синдрома гиперпролактинемии у женщин является галакторея.

**Галакторея** ⎯ истечение молока из молочных желез, не связанное с беременностью, родами и кормлением, ⎯ наблюдается примерно у 70% женщин с гиперпролактинемией. Необходимое условие галактореи: увеличение уровня пролактина на фоне нормального или повышенного содержания эстрогенов. Истечение жидкости из сосков, напоминающее галакторею, может наблюдаться и в отсутствие гиперпролактинемии ⎯ при папилломатозе и раке молочной железы, а также у женщин, сознательно раздражающих соски.

Выделение из молочных желез редко бывает первым симптомом синдрома гиперпролактинемии (в 20%) и еще реже основной жалобой, иногда отсутствуя при значительном уровне пролактина. Степень галактореи варьирует от обильной, спонтанной до отдельных капель при сильном надавливании.

**Диапазон нарушений менструального цикла** при гиперпролактинемии достаточно велик: отсутствие первой менструации, недостаточность функции желтого тела, укороченная лютеиновая фаза, ановуляторные циклы, опсоменорея, олигоменорея, аменорея, менометрорагия (редко, иногда предшествуя аменорее).

Бесплодие, как первичное, так и вторичное, является для женщин одним из основных поводов обращения к врачу. Устранение бесплодия является для многих пациентов главной целью лечения.

**Гиперпролактинемия и остеопороз.** У больных с нелеченой гиперпролактинемией постепенно уменьшается минеральная плотность костной ткани и развивается остеопороз, сопровождающийся болями. После нормализации уровней пролактина и половых гормонов состояние больных улучшается.

Временное умеренное повышение уровня пролактина наблюдается после венепункции, физических нагрузок, эпилептических припадков, а также при стрессах. Чтобы исключить случайное повышение уровня пролактина и подтвердить патологическую гиперпролактинемию, измерения концентрации гормона проводятся многократно.

**Диагностика.**

Диагностика основывается на сборе анамнеза, физического обследования и лабораторных методах. Необходимо исключить ятрогенные и неспецифические причины гиперпролактинемии. При подозрении на первичное заболевание гипоталамуса или гипофиза проводят визуализацию и оценивают функцию этих органов.

**Лечение.**

Когда еще не были изучены человеческий пролактин и его дофаминергическая регуляция. Клиницисты пытались опосредованно влиять на его секрецию, вводя гонадотропины для восполнения их дефицита, антагонисты эстрогенов (кломифен) – для торможения положительной обратной связи эстрогенов и пролактина, пиридоксин (Vit B6), являющийся кофактором в реакции превращения L-дофа в дофамин.

В настоящее время лечение гиперпролактинемии направлено на достижение восстановления нормальной концентрации пролактина, восстановление овуляторных менструальных циклов и фертильности, а при наличии пролактиномы – уменьшение мессы опухоли. Медикаментозная терапия дофаминергическими агонистами применяется: в качестве первичного метода лечения больных с пролактин-секретирующими опухолями; для быстрой коррекции неврологических последствий крупных пролактин-секретирующих опухолей; для уменьшения размеров пролактин-секретирующих опухолей с целью облегчения радикальных вмешательств; у беременных женщин с увеличивающимися в процессе беременности пролактин-секретирующими опухолями; в качестве дополнительного средства у больных со смешанной аденомой гипофиза; для угнетения лактации, при начинающемся послеродовом мастите; при нарушениях менструального цикла и бесплодии, обусловленных повышением пролактина в сыворотке крови; при идиопатической гиперпролактинемии.

Препараты, используемые для лечения гиперпролактинемии, должны обладать следующими свойствами: эффективностью, позволяющей снижать синтез и выделение пролактина; селективностью, поскольку в организме человека существуют различные подтипы дофаминовых рецепторов (вещества, снижающие уровень пролактина должны воздействовать на D2-рецепторы, находящиеся на лактотрофах); пролонгированностью действия, так как гиперпролактинемия является состоянием, требующим длительного лечения.

В настоящее время в клинической практике широко применяется **бромокриптин**, являющийся средством выбора на начальных этапах лечения. Проводятся так же разработки новых лекарственных препаратов:

* Абергин ⎯ препарат из группы агонистов дофамина, являющийся единственным отечественным средством, стимулирующим дофаминовые рецепторы гипоталамуса. Абергин оказывает тормозное действие на секрецию гормонов передней доли гипофиза, прежде всего пролактина, не влияя на нормальные концентрации других гормонов гипофиза. Препарат показан к применению при опухолях гипофиза, ановуляторных циклах, нарушении менструального цикла, бесплодии, склерокистозе яичников, для профилактики или подавления лактации, масталгиях
* Норпролак ⎯ новый эффективный препарат, ингибирующий секрецию пролактина. Является пролонгированным пероральным неэрголиновым агонистом дофамина со специфической активностью к D2-рецепторам, оказывающим подавляющее воздействие на уровень пролактина, но не влияющим на уровни других гормонов
* Достинекс ⎯ новый препарат каберголина. Является дофаминергическим эрголиновым производным, обладает выраженным и длительным пролактин-снижающим эффектом. Препарат ингибирует секрецию D2-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза

Несмотря на успехи медикаментозной терапии в лечении пролактином, в ряде случаев требуется **хирургическое лечение**. Существует 2 основных метода удаления опухолей гипофиза: транссфеноидольный и трансфронтальный.

Показаниями к оперативному лечению пролактин-секретирующих аденом гипофиза транссфеноидальным способом являются:

* Микроаденомы рефрактерные к терапии агонистами дофамина
* Непереносимость агонистов дофамина
* Опухоли, прорастающие сфеноидальный синус или сопровождающиеся ликвореей
* Опухоли, сопровождающиеся апоплексией гипофиза
* Макроаденомы с минимальным или умеренным супрацеллюлярным распространением

Показаниями к оперативному лечению пролактин-секретирующих аденом гипофиза трансфронтальным доступом служат:

* Значительное супрацеллюлярное распространение опухоли
* Опухоли, при которых транссфеноидальный подход к турецкому седлу относительно противопоказан (наличие хронического синусита или не полностью пневматизированного сфеноидального синуса)

Возможно также применение лучевой терапии.