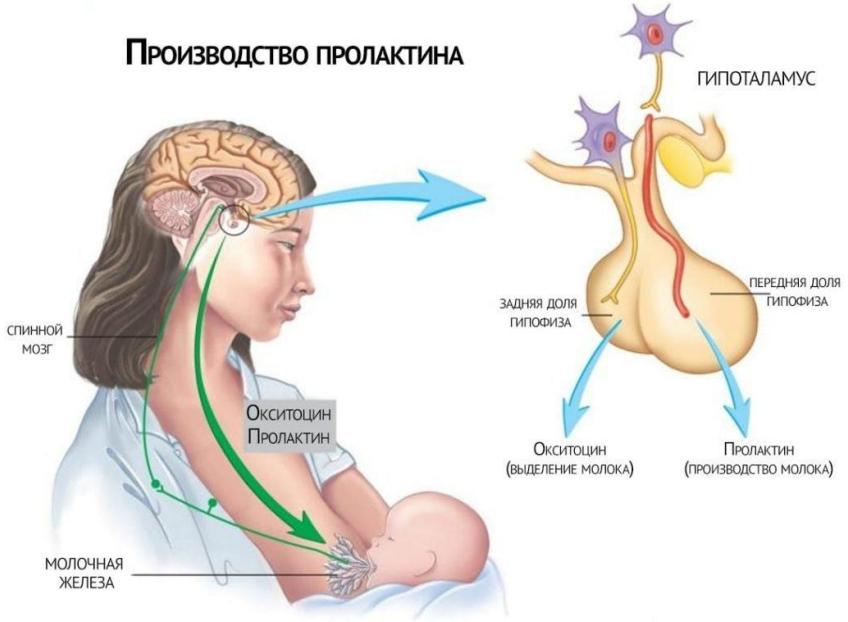
Гиперпролактинемия

ПРЕЗЕНТАЦИЮ ПОДГОТОВИЛА
СТУДЕНТКА 5 КУРСА, 2 ГРУППЫ
ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА
ВИННИК АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА

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



Этиология

- 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

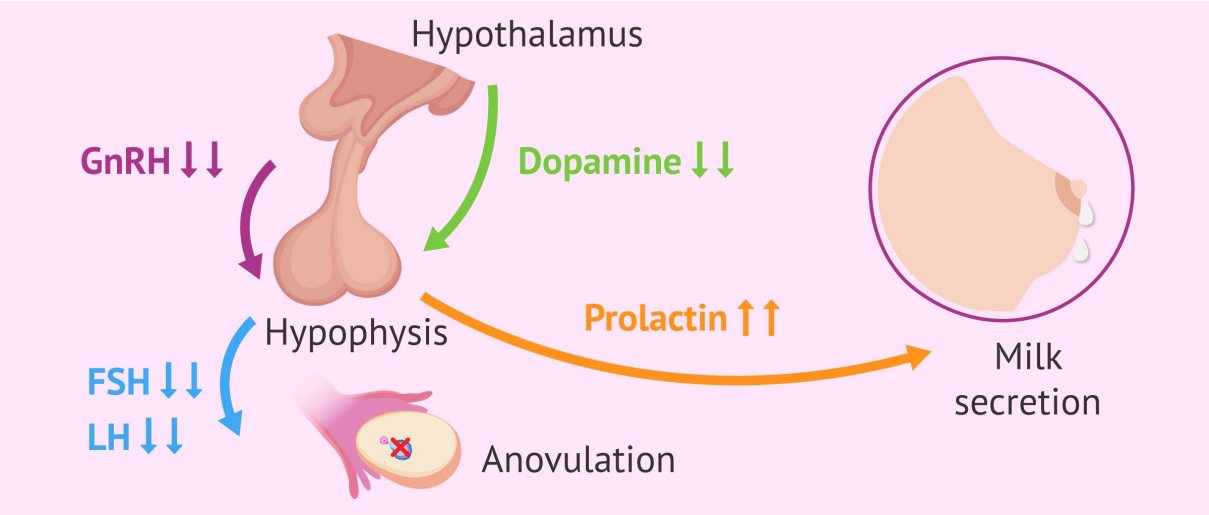
Согласно данным разных авторов распространенность патологической гиперпролактинемии колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тысяч человек, встречается у 5% женщин репродуктивного возраста. Микроаденомы гипофиза обнаруживают в 1,5- 26,7% исследованиях прижизненных биопсий. Гиперпролактинемия диагностируется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

Патогенез

В 60% случаев гиперпролактинемия вне лактации вызывается лактотрофными аденомами (пролактиномами), на долю которых приходится около 40 % всех аденом гипофиза. 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

Клинические проявления

- Отсутствие беременности на фоне нарушений менструального цикла, снижение либидо, бесплодие (при значительном повышении уровня пролактина, концентрация дофамина падает, снижается выработка гонадотропинов, что приводит к нарушеням менструального цикла вплоть до аменореи. В этом случае аменорея будет называться лактогенной)



- Галакторея – это выделение из молочных желез молокоподобной жидкости. Отмечается у 50-80% пациенток.

Патологическая галакторея развивается у небеременных и некормящих женщин, а также у женщин, у которых она не прекращается в течение 5 мес после окончания лактации.

Галакторея может быть одно- и двусторонней; может отмечаться за несколько лет до нарушения менструального цикла (в 18% случаев), наряду с нарушенями (в 50% случаев) и через несколько лет после определения геперпролактинемии (в 20% случаев)

Различают 3 степени галактореи:

I. Единичные капли при пальпации
II. Обильные капли или стрйное выделение
III. Спонтанные выделения молозива

Остальные клинические проявления:

- Метаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия)
- Психоэмоциональные нарушения (астения, эмоциональная лабильность, раздражительность)
- Неврологические нарушения (головная боль, нарушения зрения)
- Эндокринные нарушения (обусловлены выпадением других функций гипофиза – симптомы гипотериоза, надпочечниковая недостаточность, несахарный диабет)
- Остеопении и остеопороз

На основании сочетания симптомов можно выделить следующие клинические формы гиперпролактинемии:

1. Галакторея, олиго- и аменорея и опухоль гипофиза
2. Функциональная геперпролактинемия
3. Послеродовая галакторея, аменорея
4. Галакторея, аменорея, первичный гипотиреоз

Особенности клинической картины при пролактиномах

При микропролактиномах:

Клиническая картина обусловлена длительностью и выраженностью гиперпролактинемии: на начальных этапах могут быть незначительные нарушения менструального цикла (ановуляторные фазы, недостаточность лютеиновой фазы, олигоменорея), при дальнейшем прогрессировании может развиваться аменорея. При гипоэтрагенемии, обусловленной гиперпролактинемией, возможно развитие сухости влагалища, диспареунии, снижения полового влечения, фригидности.

При макропролактиномах:

Возможно развитие следующих симптомов: головная боль, нарушения зрения, повышение ВЧД, нарушение секреции других гормонов гипофиза. При росте опухоли возможно развитие нарушений зрения – сдавление зрительного нерва, полная потеря зрения, офитальмоплегии.

У женщин в постменопаузе преобладают клинические симптомы, которые обусловлены опухолевым ростом

Диагностика

- Лабораторная диагностика

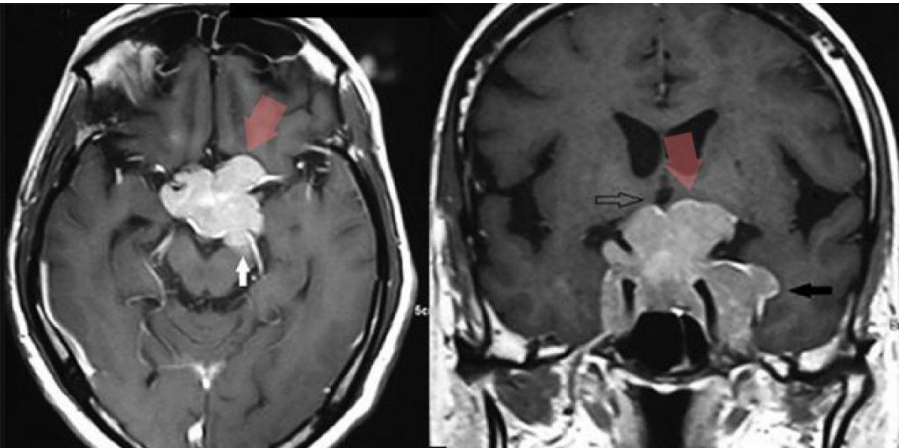
Определение уровня пролактина в сыворотке крови (как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем более 5000 мЕд/л (250 мг/л), макроаденомы – более 10000 мЕд/л (500 мг/л), при этом уровень пролактина менее 2000 мЕд/л (100 мг/л) более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза)

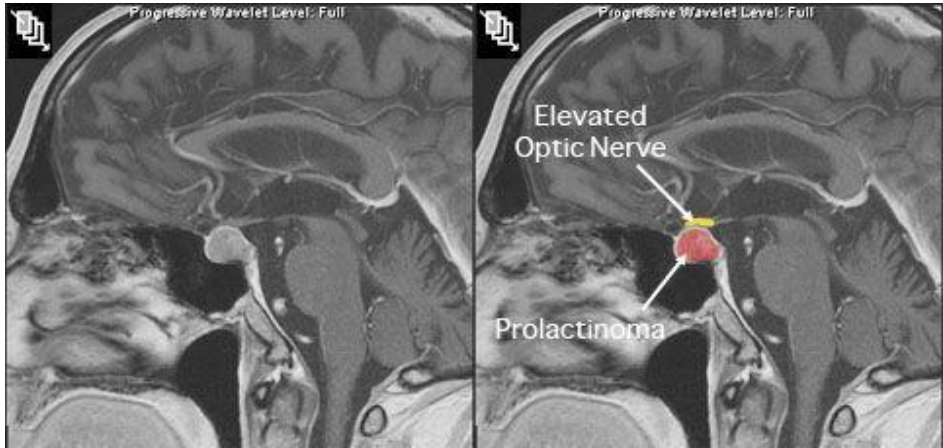
Повышение уровня пролактина при отсутствии каких-либо клинических проявлений нередко объясняется феноменом макропролактинемии. При макропролактинемии в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а полимерные димеры или комплексы молекулы пролактина с IgG, обладающие большим молекулярным весом и характеризующиеся отсутствием биологических эффектов. В настоящее время эффективным способом выявления макропролактина является реакция преципитации с этиленгликолем

- Дополнительные методы исследования:

МРТ головного мозга (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 с применением контрастного усиления)

В случаях невозможности выполнения МРТ, следует провести компьютерную томографию с высоким разрешением





- В случае выявления макропролактиномы или гормонально-неактивной аденомы гипофиза с супраселлярным ростом, необходима консультация офтальмолога с оценкой остроты зрения, состояния зрительного нерва и компьютерной периметрией
- При длительном анамнезе гиперпролактинемического гипогонадизма целесообразно выполнение рентгеновской остеоденситометрии для диагностики остеопороза

Лечение

- Для лечения лекарственной гиперпролактинемии рекомендуется прекратить прием препарата. Если отмена терапии невозможна, тогда следует оценить возможность применения альтернативных препаратов.

Например, у пациентов с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, снижением минеральной плотности костной ткани возможно использование препаратов эстрогенов или тестостерона, а при невозможности отмены или замены психотропного лекарственного средства, необходимо рассмотреть целесообразность назначения агонистов дофамина

- Лечение гиперпролактинемии опухолевого генеза

Методом выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза является применение медикаментозного лечения – агонистов 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/нед, 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 0,62-1,25 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.

Наиболее распространенные побочные явления при терапии агонистами дофамина:

- Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, тошнота, рвота, запоры, диспепсия.
- Со стороны нервной системы: головокружения, головная боль, сонливость, слабость, бессонница.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия, ортостатический коллапс

- Хирургическое лечение

Оперативное лечение требуется небольшому проценту пациентов и не является методом выбора лечения пролактином. Проведение транссфеноидальной операции рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам данной группы

Показания к проведению хирургического вмешательства

- 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

Лечение злокачественных пролактином

Злокачественная пролактинома характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами. Смертность пациентов с пролактокарциномами после выявления метастазов составляет более 40% в течение первого года. В большинстве случаев такие пациенты проходят все методы лечения без соответствующего улучшения. Химиотерапия, включая такие препараты как прокарбазин, винкристин, цисплатин и этопозид, малоэффективна

Список литературы

- Клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения - Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Москва, 2014
- Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» - Министерство здравоохранения Российской федерации, 2016 год
- Гиперпролактинемия – Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С., Москва, 2016