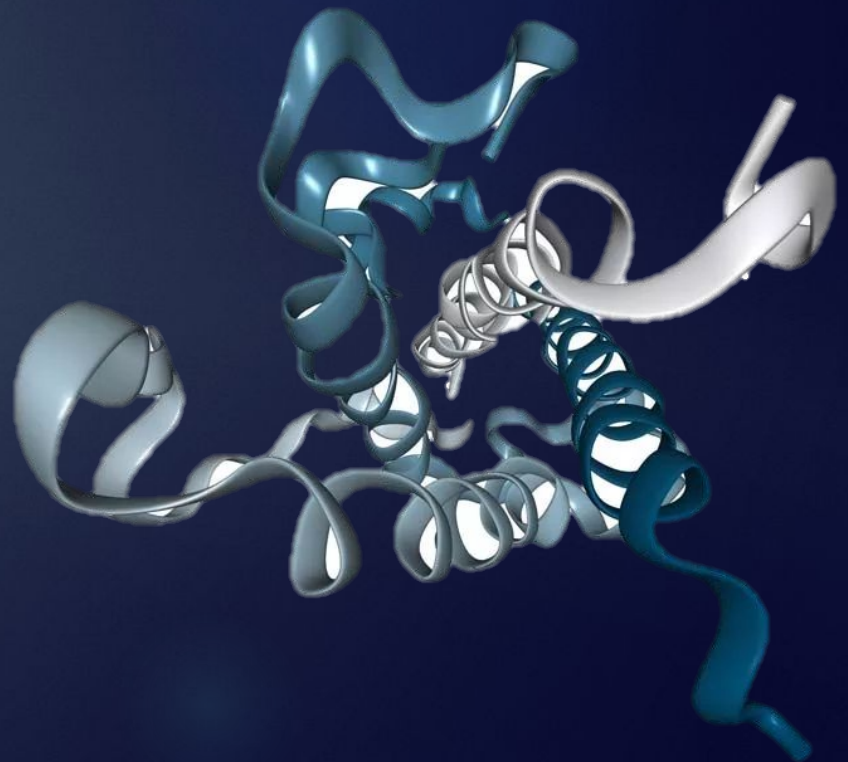
Гиперпролактинемия

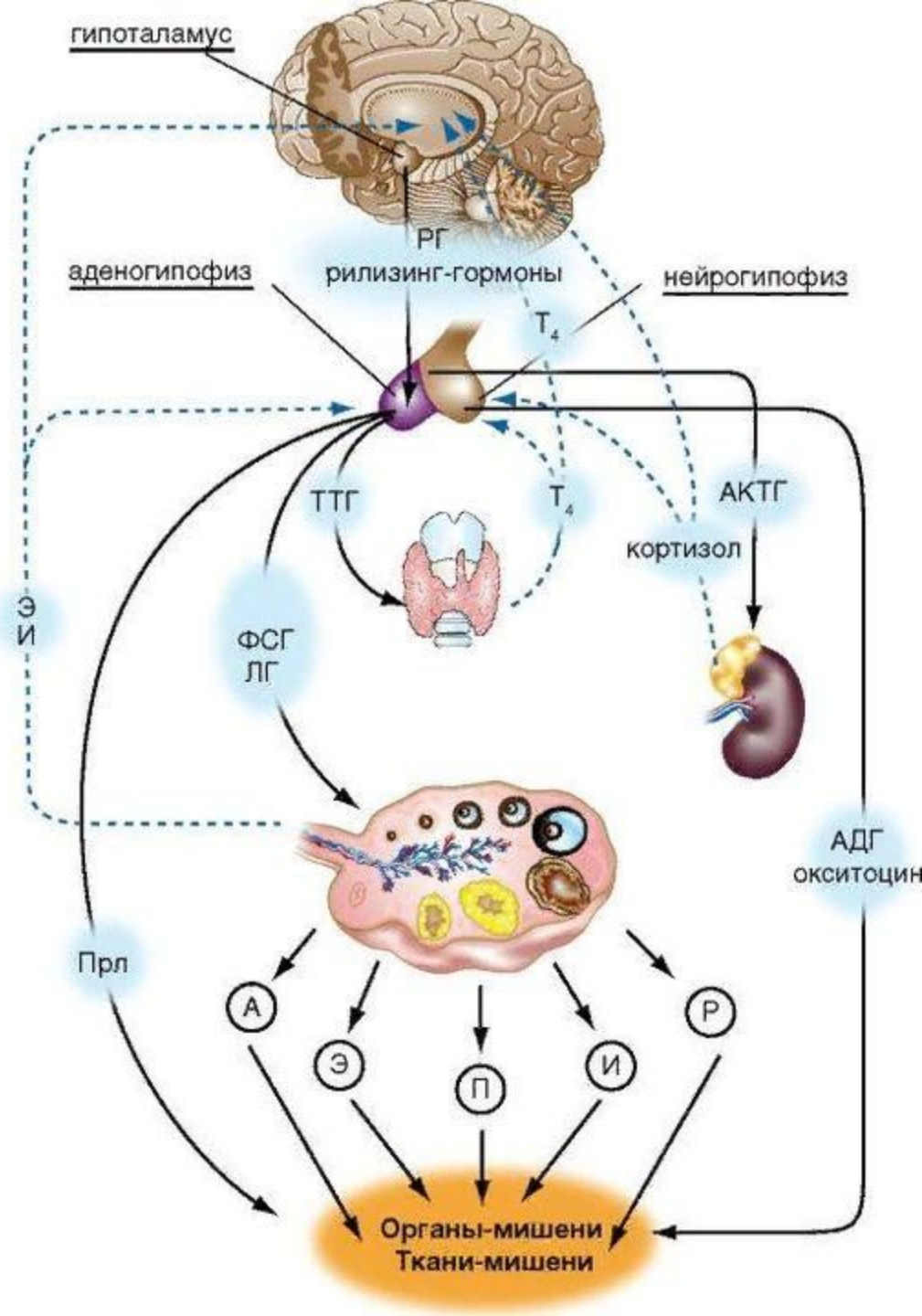


Подготовили: Плиева И.И. и Яшкина С.А
16 группа 5 курс лечебный факультет

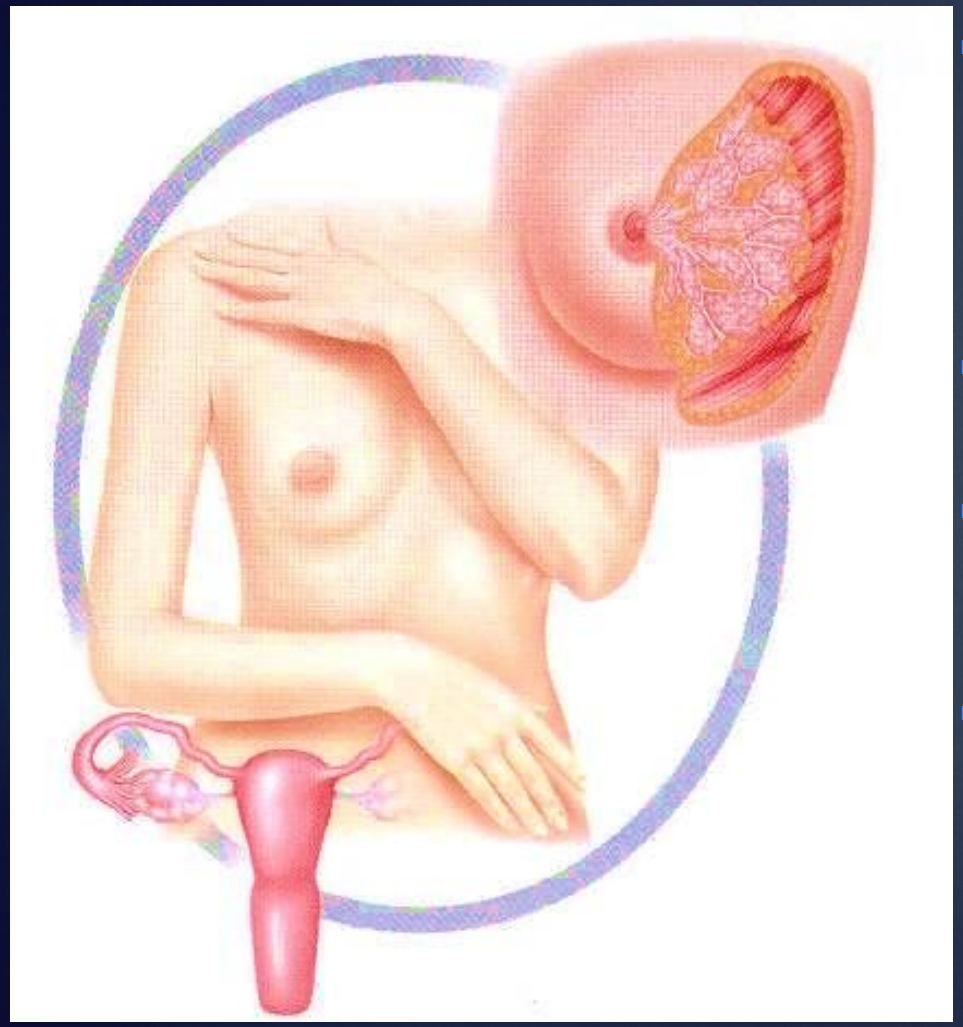
Гиперпролактинемия-стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови.

Синдром гиперпролактинемии *(гиперпролактинемический гипогонадизм, синдром персистирующей галактореи-аменореи)*

– это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы



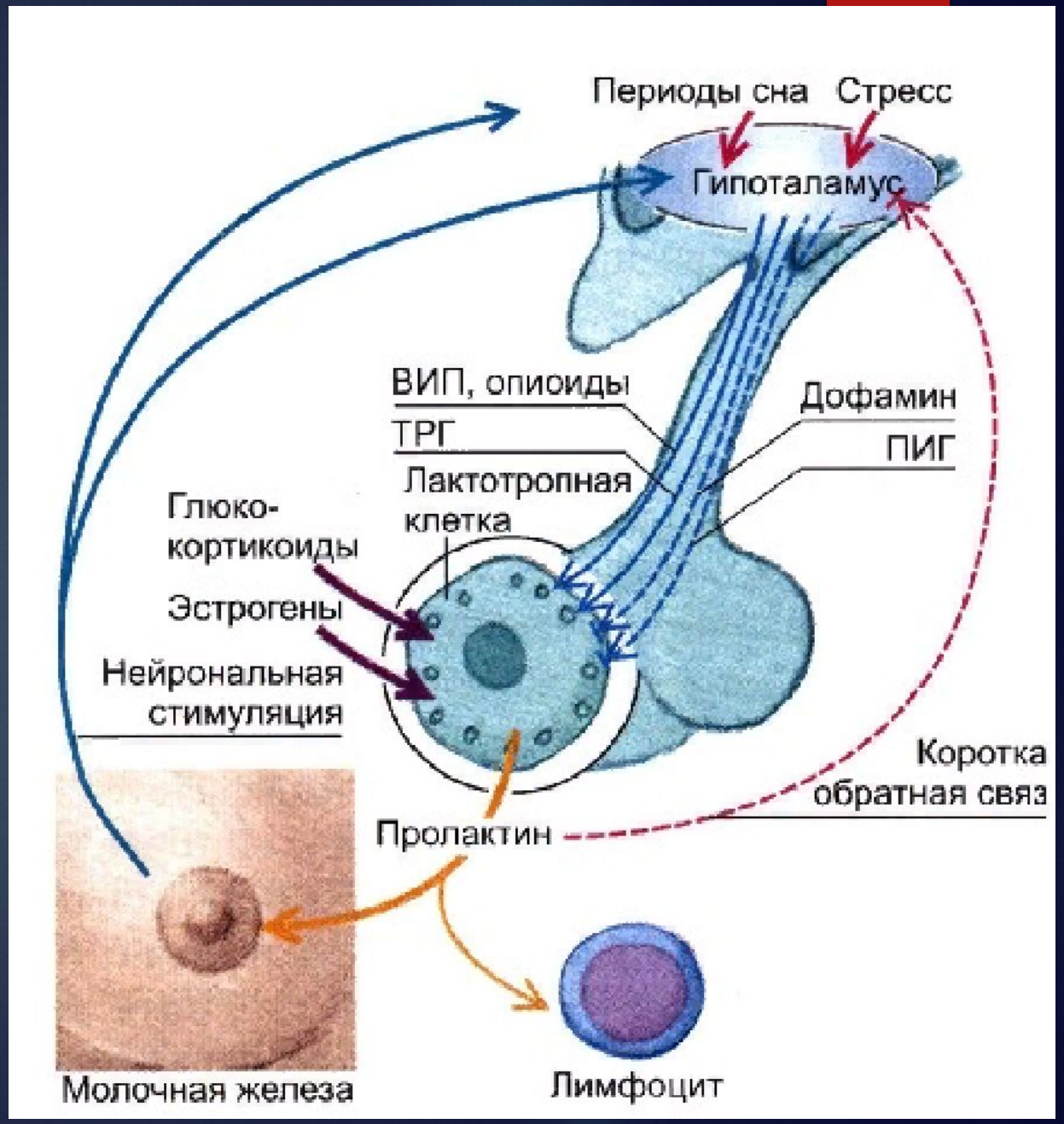
Эпидемиология



- 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
- При сексуальной дисфункции у мужчин гиперпролактинемия выявляется примерно в 10 % случаев, а в некоторых исследованиях достигает 20 %, поэтому исследование уровня ПРЛ в крови является важным этапом в диагностике причин импотенции.

Физиология

- ПРЛ является полипептидным гормоном, секретирующимся в лактотрофах передней доли гипофиза,которые составляют от 11 до 29 % всего клеточного состава аденогипофиза и концентрируются, главным образом, в его заднелатеральной области. У здоровых лиц пролактин участвует в реализации репродуктивной функции, у женщин – участвует в формировании плода, индуцирует и поддерживает лактацию после родов.



Регуляция

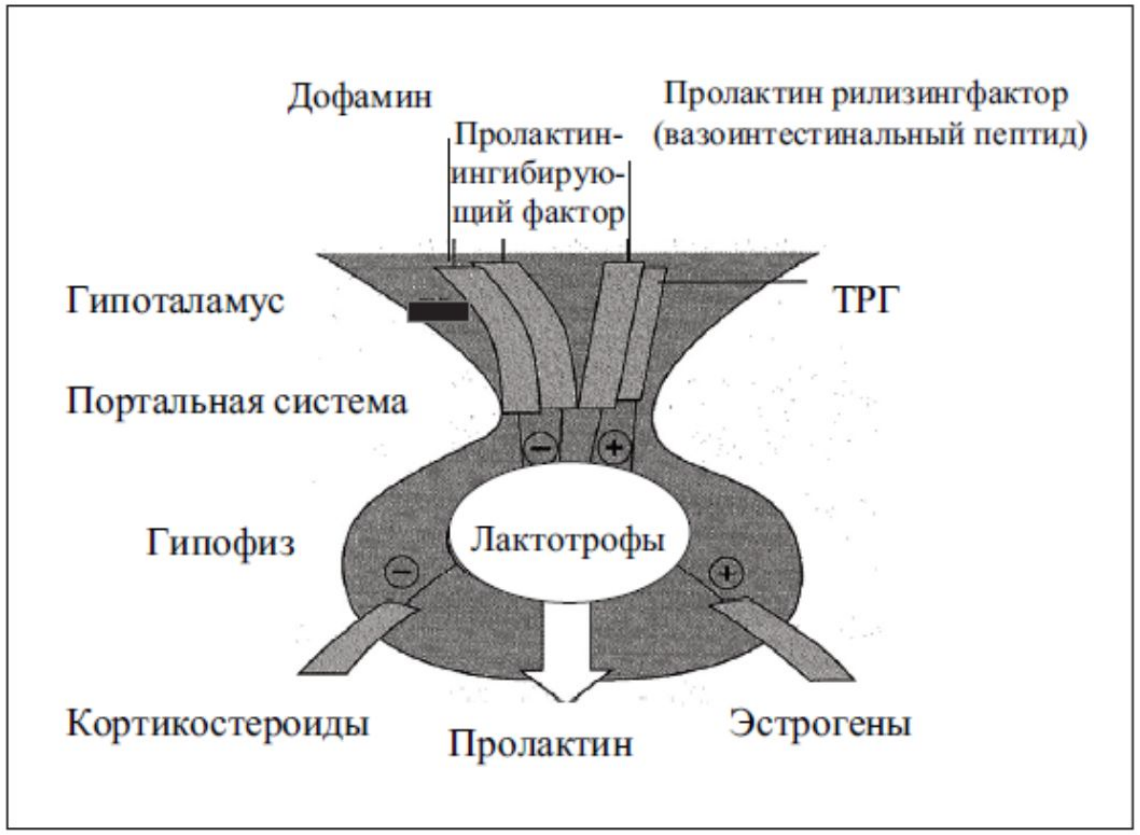
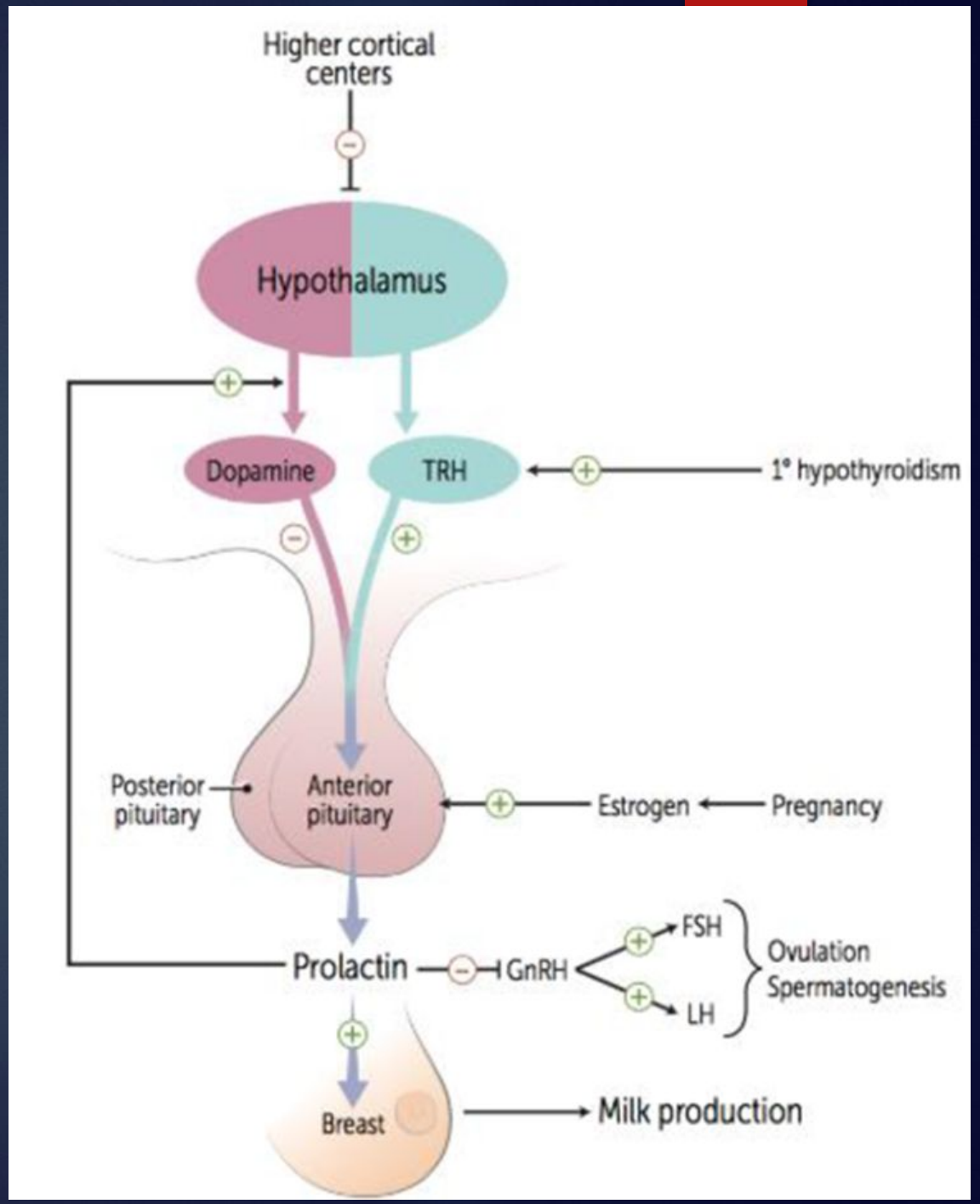


Рис. 2. Ингибиторы и стимуляторы секреции ПРЛ

- нейромедиаторы и нейропептиды (дофамин, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, тиреотропин-рилизинг-гормон, опиаты и др.)
- гормоны периферических эндокринных желез (эстрогены,тиреоидные гормоны).
- Главным физиологическим фактором, регулирующим секрецию ПРЛ, является дофамин (ДА), который синтезируется в гипоталамическом тубероинфундибулярном дофаминергическом тракте и оказывает ингибирующее действие на синтез и секрецию пролактина, а также пролиферацию лактотрофов.

- Секреция пролактина регулируется отрицательной обратной связью, где пролактин, воздействуя на пролактиновые рецепторы в срединном возвышении, стимулирует секрецию дофамина. Дофамин, действуя через аденилатциклазный путь метаболизма, уменьшает секрецию пролактина лактотрофами гипофиза. Основным дофаминовым рецептором в аденогипофизе является D2. Связывание дофамина с этим рецептором уменьшает клеточную активность аденилатциклазы и содержание цАМФ.

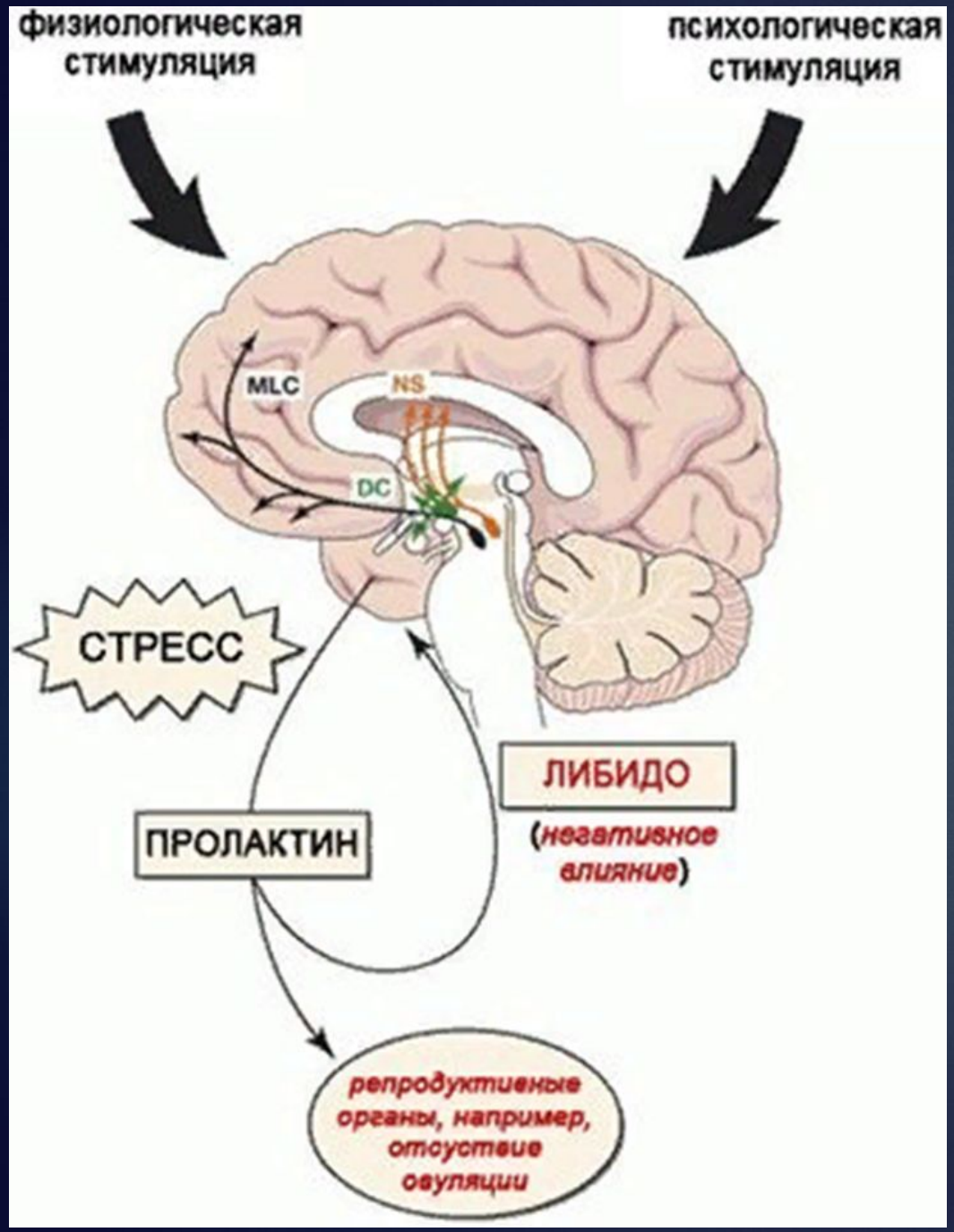
- Стимулирует секрецию: пролактин-рилизинг-гормон, ТТГ, серотонин



Эффекты пролактина

Пролактиновый рецептор — однокомпонентный (ковалентный) трансмембранный полипептид, который обнаружен не только в молочной железе, но и во многих других тканях, в том числе в печени, надпочечниках, легких, яичках, яичниках. Действие пролактина во многих из этих тканей остается неизученным.

- обеспечивает образование молока (лактогенез), пролиферацию протоков и гиперплазию молочной железы, развитие долек.
- отвечает за торможение овуляционного цикла, ингибируя секрецию ФСГ и ГнРФ, способствует продлению существования жёлтого тела, снижает секрецию эстрогенов фолликулами яичников и секрецию прогестерона жёлтым телом.
- оказывает некоторое обезболивающее действие.
- участвует в формировании лёгочного сурфактанта эмбриона на последней стадии беременности
- принимает участие в иммунных реакциях.
- влияет на стимуляцию разрастания первичных олигодендроцитов
- может стимулировать рост новых кровеносных сосудов.
- регуляция водно-солевого обмена, стимуляция секреции вазопрессина и альдостерона
- Стимулирует синтез инсулина, липогенез
- Влияет на аппетит, повышает агрессию, повышает либидо

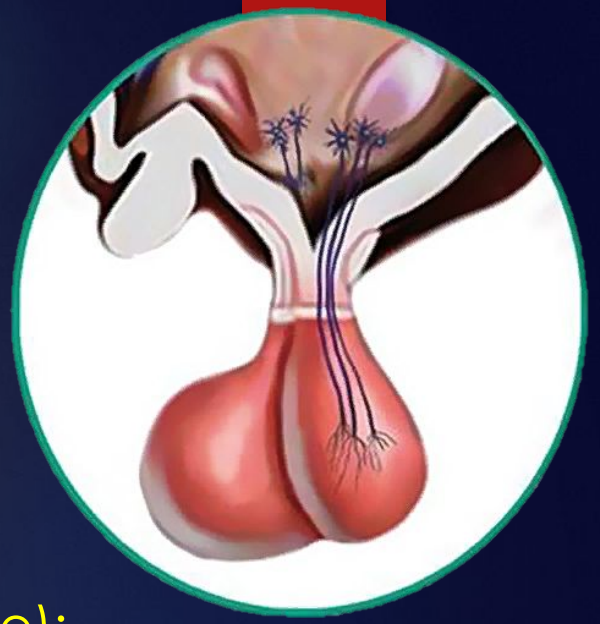


Этиология

Физиологическая гиперпролактинемия не связана с заболеваниями:

- наблюдается во время сна
- после физических упражнений
- при стрессовых ситуациях
- в поздней фолликулиновой фазе менструального цикла
- на протяжении беременности (с десятикратным увеличением к концу срока гестации) в процессе
- кормления грудью
- в перинатальном периоде плода и новорожденного (в первые сутки после рождения уровень ПРЛ у новорожденного в несколько раз превышает материнский

Патологическая гиперпролактинемия согласно материалам ВОЗ развивается в результате органических или функциональных нарушений в системе гипоталамус гипофиз и наблюдается при следующих состояниях.



I. Первичные формы (интракраниальные):

– опухоли гипофиза (макро и микропролактиномы);

– травматические повреждения ножки гипофиза,

любой процесс, нарушающий транспорт дофамина по аксонам (объемно деструктивные и воспалительно инфильтративные заболевания гипоталамуса, такие как глиома, краниофарингиома, арахноидит, туберкулез и др., разрыв стебля гипофиза вследствие травмы,

опухоли; синдром пустого турецкого седла);

– хроническая внутричерепная гипертензия.

II. Вторичные формы (висцеральные):

– эндокринопатии (первичный гипотиреоз как следствие пролактин стимулирующего действия тиреолиберина, заболевания надпочечников, болезнь Аддисона, болезнь Иценко-Кушинга, синдром Штейна-Левенталя, акромегалия);

– нейрогенная гиперпролактинемия;

– эктопическая продукция ПРЛ (карцинома бронхов, гипернефроз, рак молочных

желез, ХПН, повреждение

внутриматочных

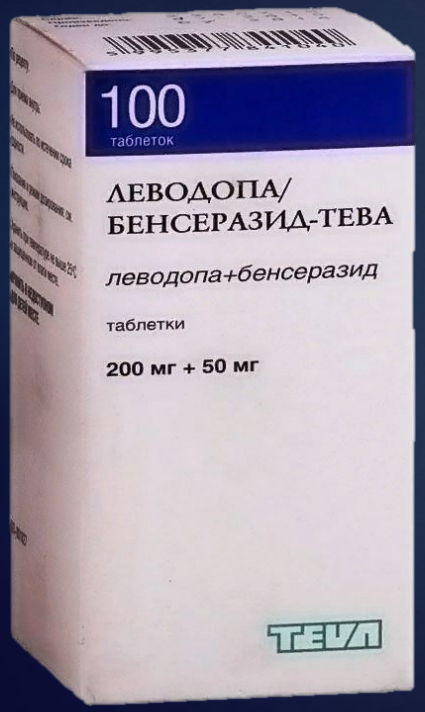
рецепторов при частых

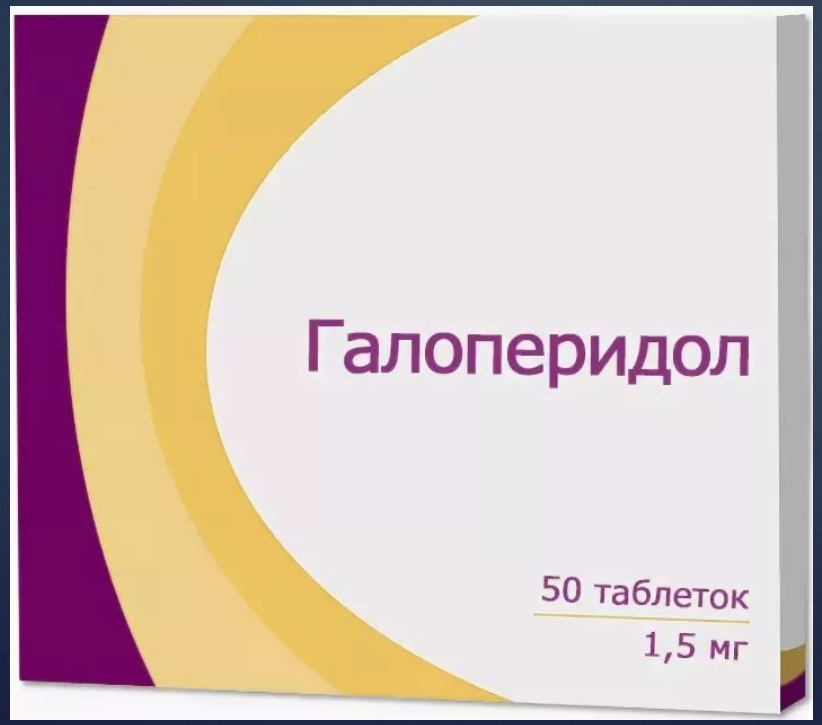
выскабливаниях,

травма грудной клетки

в области молочных желез).

- III. Фармакологическая гиперпролактинемия (на фоне применения некоторых лекарственных препаратов, например нейролептиков, антидепрессантов, антигипертензивных средств, высоких доз эстрогенов).
- IV. Идиопатическая (функциональная) гиперпролактинемия





Клиническая картина

Нарушения:

- репродуктивные
- сексуальные
- метаболические
- эмоционально-личностные
- неврологические нарушения (при макропролактиномах)

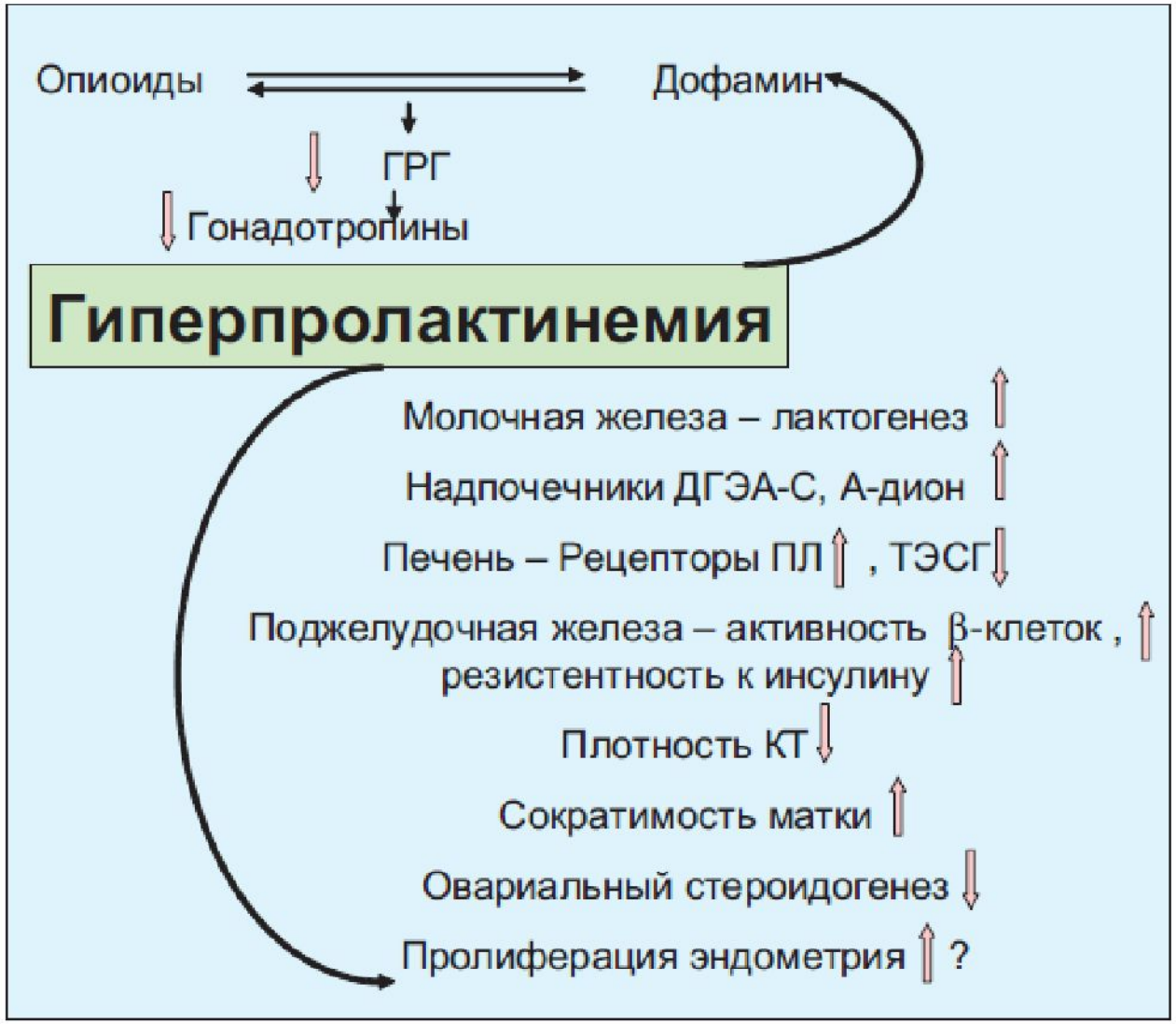


Рис. 3. Нейроэндокринно-метаболические эффекты гиперпролактинемии

- При гиперпролактинемии нарушается ритм секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ), блокируется выработка ФСГ и ЛГ, а также непосредственно подавляется стероидогенез в половых железах.
- Среди механизмов патогенеза при гиперпролактинемии выделяют блокаду рецепторов ЛГ в яичниках, нарушение механизма положительной обратной связи гонадотропинов на секрецию эстрогенов, а также нарушение секреции и метаболизма андрогенов в надпочечниках.
- Гиперпролактинемические состояния сопровождаются недостаточностью лютеиновой фазы

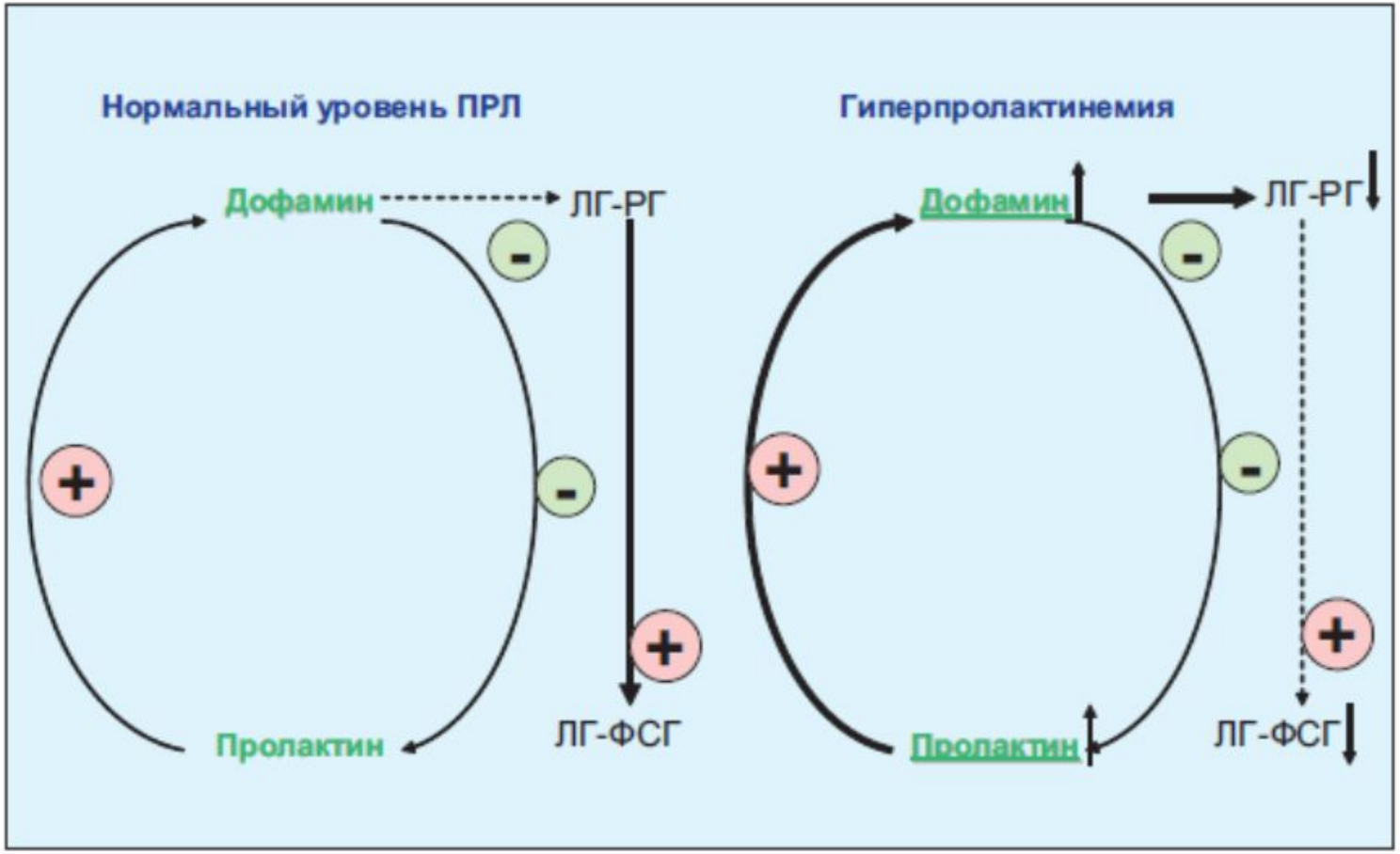
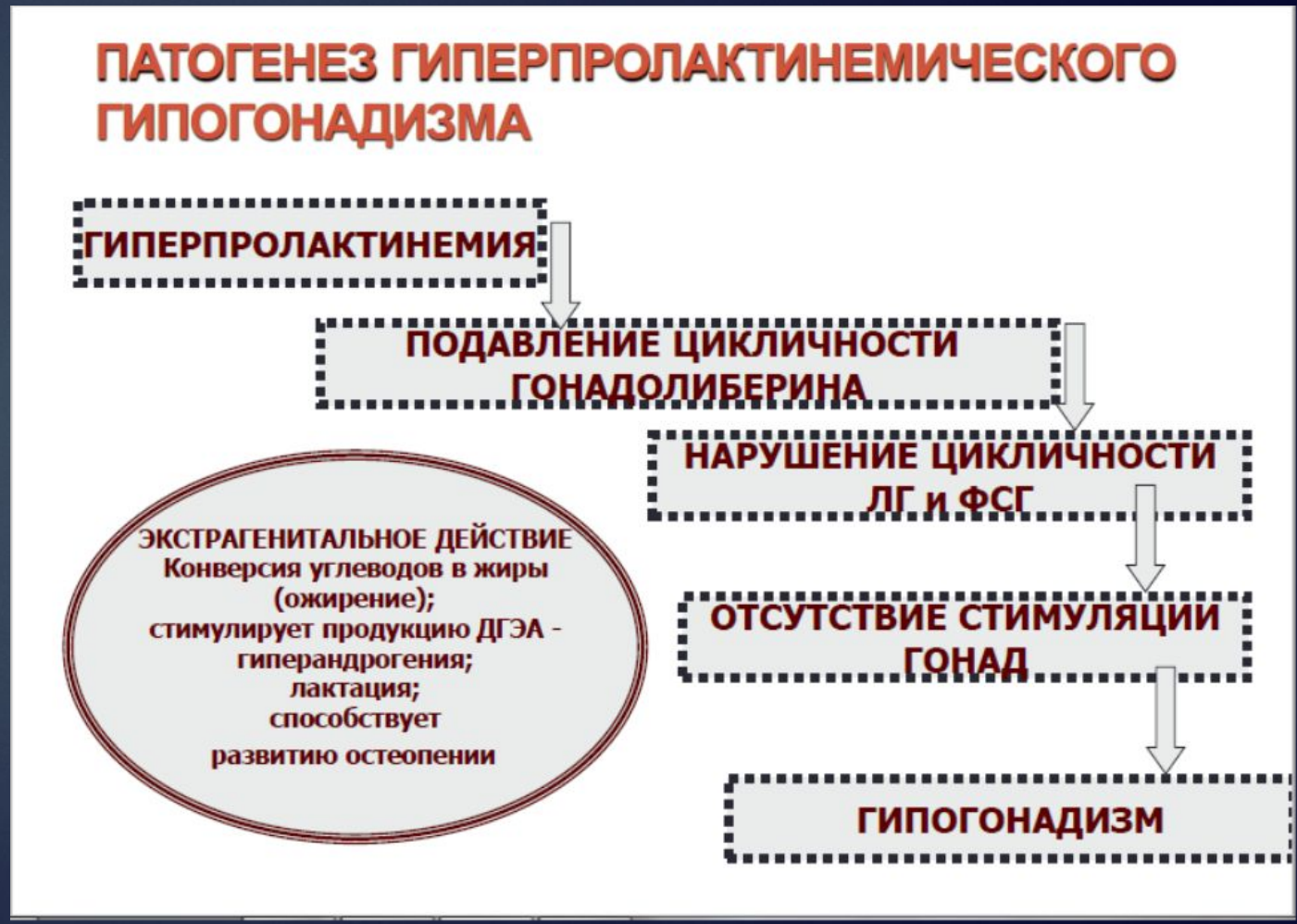


Рис. 4. Взаимодействие ПРЛ и гонадотропных гормонов в норме и при гиперпролактинемии

Синдром галактореи-аменореи

- Наиболее часто в гинекологической практике встречается синдром галактореи-аменореи (гиперпролактинемический гипогонадизм), который подразделяется на идиопатическую, симптоматическую (напр. синдром Ван Вика-Росса-Генесса) и смешанную формы заболевания. Практически для всех форм галактореи-аменореи характерны увеличение секреции ПРЛ, наличие лактореи и аменореи или гипоменструального синдрома.

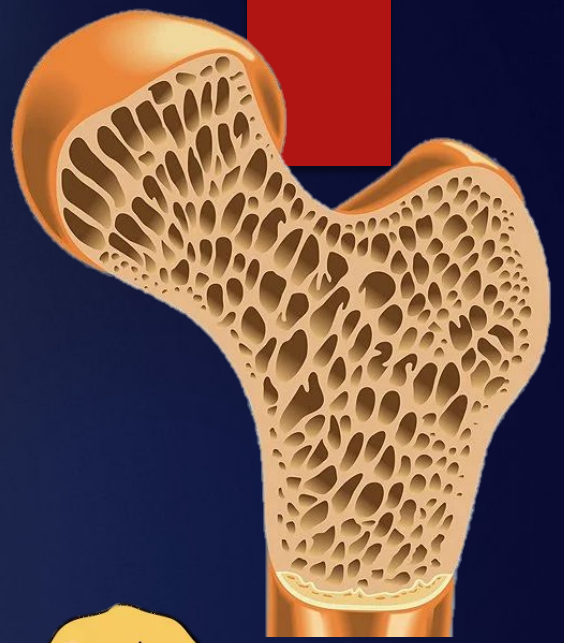


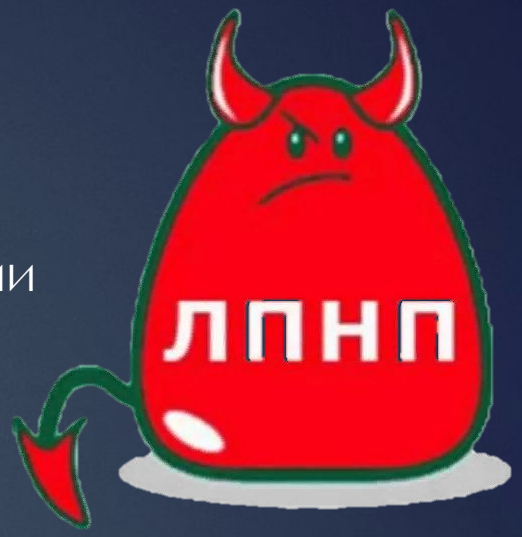
♀	♂	♂♀
Бесплодие 20–60 %	Снижение или отсутствие либидо и потенции 50–85 %	Ожирение 40–60 %
Аменорея 70–90 %	Бесплодие < 15 %	Остеопения 30–32 %
Олигоменорея 15–20 %	Гипогонадизм 21 %	Нарушения зрения и головная боль при наличии макроаденомы
Ановуляция 5–10 %	Гинекомастия 23 %	
Галакторея 70 %	Галакторея < 8 %	
Гирсутизм 15–20 %		
Вторичный СПКЯ		

Галакторея - около 67% с гиперпролактинемией , но не коррелирует с уровнем пролактина

Метаболические нарушения

- повышение массы тела
- повышению аппетита
- изменения в липидном обмене: гиперхолестеринемия, повышение концентрации ЛПНП и ЛПОНП со снижением ЛПВП.
- ожирение
- инсулинорезистентность
- остеопения и остеопороз





Эмоционально-личностные расстройства

- склонность к депрессии
- нарушения сна
- жалобы неспецифического характера (повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, тянущие боли в области сердца
- раздражительность, эмоциональная лабильность, различные аффективные расстройства, тревожные и тревожно-фобические, соматоформные нарушения, нарушения влечений, развиваться сужение интересов, замедление ассоциативных процессов, нарушения концентрации внимания.
- аутизация, психосоциальная дезадаптация, развитие психоза

Опухоль гипофиза

Первым клиническим проявлением опухоли иногда бывает апоплексия гипофиза (острый геморрагический инфаркт), сопровождающаяся внезапной головной болью, тошнотой, рвотой, офтальмоплегией, нарушением зрения, острой гипофизарной недостаточностью, помрачением сознания.

Нарушения:

- гипопитуитаризм
- снижение остроты зрения
- паралич экстраокулярных мышц
- ограничение полей зрения,
- отёк зрительного нерва
- гидроцефалия.
- ринорея и ликворея
- паралич III, IV, VI пар черепных нервов.
- головная боль

Мария Тюдор «Кровавая» и ложная беременность

- Теория 1: у неё прекратились месячные и появилось молоко. Скорее всего, это следствие опухоли гипофиза, которая стимулировала повышенную выработку пролактина.
- Теория 2: после замужества подданные сначала радовались, что ее живот начал быстро расти. Но когда и через 10 месяцев, и через год роды так и не наступили, стало понятно, что беременность — мнимая. Королева мучилась от головной боли, лихорадки и бессонницы, потом стала терять зрение и вскоре умерла. Возможно это была опухоль яичника или матки.

Диагностика

- ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ
- ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ
- ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
- ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Жалобы

Женщины предъявляют жалобы на наличие выделений из молочных желез, нарушения менструального цикла, снижение полового влечения, фригидность, бесплодие.
У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, уменьшение вторичных половых признаков, бесплодие вследствие олигоспермии, гинекомастия.
Пациенты с макропролактиномами часто предъявляют жалобы, связанные с наличием объемного образования- головная боль, снижение остроты зрения.

Лабораторная диагностика

- Современные рекомендации Европейского общества эндокринологов
- Основной лабораторный признак — однократное повышение уровня пролактина >20 нг/мл или 400 мед/л у мужчин и > 25 нг/мл или 500 мед/л у женщин.

- Большинство российских экспертов придерживаются мнения о необходимости как минимум двукратного проведения лабораторного анализа.

Визуализация

- МРТ головного мозга является наиболее информативным методом в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области
- Прибегнуть к данному исследованию следует после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль
- Проводят исследование в Т1 и Т2-взвешанных изображений с применением контрастного усиления

Фармакологическая гиперпролактинемия

- НЕЙРОЛЕПТИКОВ
- АНТИДЕПРЕССАНТОВ
- АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ
- ОПИАТОВ
- АНЕСТЕТИКОВ
- ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ
- КОК

ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЛОГИЧКОЙ ГИПЕРПРОЛАТИНЕМИИ, РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПОВТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА ЧЕРЕЗ 72 ЧАСА ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТА, ЕСЛИ ТАКОВАЯ НЕ НЕСЕТ РИСК ДЛЯ ПАЦИЕНТА.

Лечение

- МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ
- ХИРУРГИЧЕСКОЕ
- ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ:

- НОРМАЛИЗАЦИЯ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА
- УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ ОПУХОЛИ
- УСТРАНЕНИЕ СИМПТОМОВ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ
- ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РЕЦИДИВА ИЛИ ВОЗОБНОВЛЕНИЯ РОСТА ОПУХОЛИ

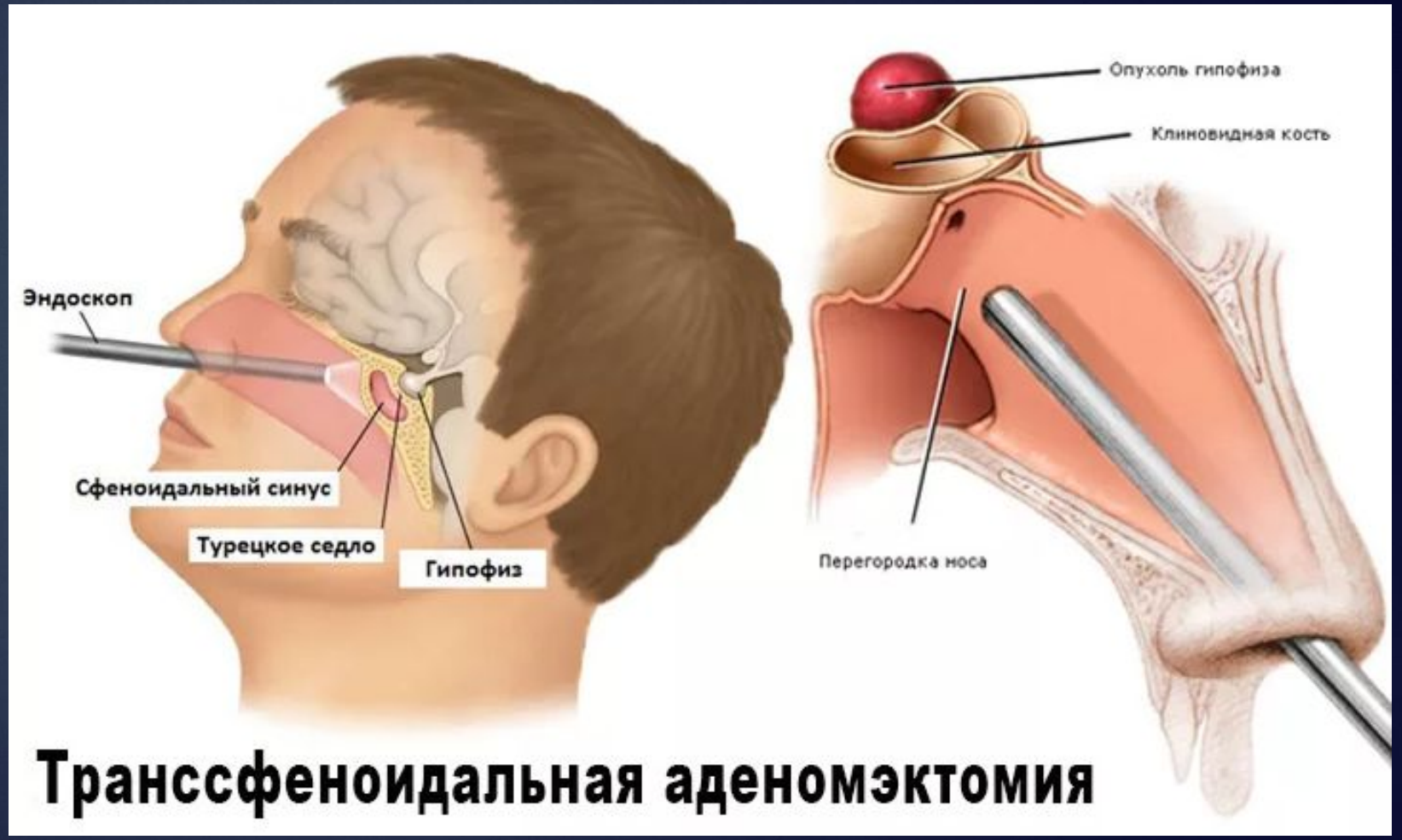
Медикаментозное лечение

АГОНИСТЫ ДОФАМИНА

1. КАБЕРГОЛИН- ЭРГОЛИНОВЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ D2 ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ. 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. НАЧАЛЬНАЯ ДОЗИРОВКА СОСТАВЛЯЕТ 0,62-1,25 МГ В СУТКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН. В ПРЕДЕЛАХ 2,5-7,5 МГ В СУТКИ.

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.



Хирургическое лечение

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

Список литературы

- ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ- 2015 Г.
- ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА- 2011 Г.
- ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ . СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ 2009Г И.И. ДЕДОВ, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Т.И. РОМАНЦОВА, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, Л.К. ДЗЕРАНОВА, И.А. ИЛОВАЙСКАЯ, Н.С. ДАЛАНТАЕВА, И. И. БАРМИНА ФГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
- И.А. ИЛОВАЙСКАЯ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ- 2012 Г
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ-2016Г

Спасибо за внимание!