

**И.Б. Манухин
Л.Г. Тумилович
М.А. Геворкян**

 **БИБЛИОТЕКА
ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА**

**ГИНЕКОЛОГИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Гинекологическая эндокринология

Клинические лекции

3-е издание,
переработанное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

Лекция 7

Синдром гиперпролактинемии

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлекают заболевания и синдромы, связанные с нарушением секреции ПРЛ. Было показано, что избыточная секреция ПРЛ, которому ранее отводилась скромная роль в регуляции лактации, является причиной нарушения менструальной и генеративной функций более чем в 25–30% случаев. Гиперпролактинемия — одна из частых причин вторичной аменореи и бесплодия.

Накопленные клинические и экспериментальные данные показали, что нарушение секреции ПРЛ и связанный с этим симптомокомплекс возникают как при первичном поражении пролактинсекретирующих структур, так и при других эндокринных и неэндокринных заболеваниях, а также при приеме некоторых фармакологических препаратов. Эти данные легли в основу современного представления о первичной гиперпролактинемии как о самостоятельной нозологической единице, а также о ее вторичных формах, наблюдаемых при других заболеваниях.

Патогенез гиперпролактинемии

Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Анатомические причины:

- опухоли гипофиза (краниофарингиома, глиома, гرانулема, гамартома), гормонально-активные опухоли

(пролактиномы, смешанные ПРЛ-АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза); псевдоопухоль мозга; интраселлярная киста гипофиза; интраселлярная герминома, менингиома;

- артериовенозные пороки;
- инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулез);
- повреждения ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства, черепно-мозговые травмы, воздействие радиации.

Функциональные причины:

- стрессы;
- нейроинфекции (менингит, энцефалит);
- различные эндокринные заболевания (гипотиреоз, болезнь Кушинга¹, синдром Нельсона², акромегалия).

Более редкие причины:

- почечная недостаточность, цирроз печени;
- эктопическая продукция ПРЛ при бронхогенной карциноме, гипернефроме;
- операции, травмы в области грудной клетки.

Ятрогенные причины (после приема лекарственных препаратов):

- эстрогены, эстрогенсодержащие оральные контрацептивы;
- препараты, влияющие на секрецию и обмен ДА: фенотиазины, галоперидол, метоклопрамид, домперидон, пимозид^φ, сульпирид;
- препараты, истощающие запасы ДА в ЦНС: резерпин, метилдопа, ингибиторы моноаминоксидаз, опиоиды;
- стимуляторы серотонинергической системы: амфетамины, галлюциногены.

В основе патогенетических механизмов гиперпролактинемии лежит нарушение ДА-ингибирующего влияния на синтез и выделение ПРЛ. В результате постоянной стимуляции секреции ПРЛ происходит сначала гиперплазия лактотрофов гипофиза, затем возможно формирование микро- и макроаденомы гипофиза. Опухоли и воспалительные процессы в области гипоталамуса могут нарушать синтез и/или выделение ДА из нейронов тубероин-фундибулярной области в портальную систему.

Функциональная гиперпролактинемия нередко наблюдается у женщин с различными гинекологическими заболеваниями, в частности при

¹ *Болезнь Кушинга* — гиперкортицизм вследствие функциональной или опухолевой гиперсекреции АКТГ.

² *Синдром Нельсона* — хроническая надпочечниковая недостаточность после адреналэктомии, в результате которой развивается опухоль гипофиза — хромобластная аденома, секретирующая АКТГ.

эндометриозе, миоме матки, воспалительных процессах. Это можно объяснить постоянным раздражением интерорецепторов при патологическом процессе и импульсацией в ЦНС — состоянием хронического эндогенного стресса. Этим можно объяснить тот факт, что у женщин с бесплодием отмечается большая частота гиперпролактинемии, а терапия бромокриптином неэффективна.

В последние годы выделяют так называемую транзиторную гиперпролактинемию, часто сопутствующую бесплодию, что проявляется лютеолитическим эффектом ПРЛ на желтое тело. Функциональная гиперпролактинемия у женщин с СПКЯ описана в соответствующем разделе. Функциональная гиперпролактинемия отмечается примерно у трети женщин с СПКЯ, что обусловлено нарушением допаминергического контроля не только синтеза и выделения ГнРГ, но и ПРЛ. Кроме того, хроническая гиперэстрогения при СПКЯ оказывает стимулирующий эффект на синтез ПРЛ.

Механизм нарушения репродуктивной функции при гиперпролактинемии

- В гипоталамусе под влиянием ПРЛ уменьшаются синтез и выделение ГнРГ и, соответственно, ЛГ и ФСГ за счет снижения чувствительности гипоталамуса к эстрогенам.
- В яичниках ПРЛ тормозит гонадотропин-зависимый синтез стероидов, снижает чувствительность яичников к экзогенным гонадотропинам, снижает секрецию прогестерона желтым телом.

В последние годы показано, что у 30–40% женщин с гиперпролактинемией имеется повышение уровня надпочечниковых андрогенов ДЭА и ДЭА-С. Доказано, что их уровень уменьшается на фоне лечения бромокриптином. В сетчатой зоне коры надпочечников были найдены рецепторы к ПРЛ, кроме того, гиперпродукцию андрогенов можно объяснить общностью гипоталамической регуляции ПРЛ-секретирующей и АКГГ-секретирующей функции гипофиза. Снижение уровня ПССГ объясняют непосредственным влиянием ПРЛ на печень, где они синтезируются.

Клиническая картина

Характеризуется нарушением менструального цикла — чаще по типу олигоменореи и аменореи. В 5% случаев бывает нерегулярный или неустойчивый менструальный цикл. При этом гиперпролактинемия чаще бывает транзиторной. Примерно 70% пациенток нарушение менструального цикла с галактореей или без нее связывают с тяжелыми стрессовыми ситуациями, травмами, оперативными вмешательствами, длительным приемом нейролептиков.

Галакторея (лакторея) от единичных капель молозива до струйного выделения молока наблюдается не у всех женщин (около 67%) с гиперпролактинемией и не коррелирует с уровнем ПРЛ. Галакторея может быть как на фоне ановуляции, так и на фоне овуляторных менструальных циклов. Последнее связано с гиперчувствительностью рецепторов ПРЛ к нормальному его уровню или высокой биологической активностью ПРЛ. Галакторея выявляется почти у всех женщин с аменореей и у каждой второй при олигоменорее. При относительно регулярном ритме менструаций и подтвержденной гиперпролактинемии галакторея выявляется у 15–20% женщин.

По классификации ВОЗ различают три степени галактореи:

- I степень — выделение молозива из сосков при пальпации молочных желез;
- II степень — струйное выделение молока при пальпации молочных желез;
- III степень — спонтанное выделение молока.

Бесплодие, чаще вторичное, наступает после родов или самопроизвольных выкидышей. Иногда транзиторная гиперпролактинемия выявляется у женщин с регулярным менструальным циклом.

Гиперпролактинемия

Головные боли, чаще по типу мигрени, головокружения, транзиторное повышение АД по типу нейроциркуляторной дистонии отмечаются примерно у половины женщин с гиперпролактинемией при активном опросе. Поскольку пациентки фиксируются на основной жалобе (нарушении менструального цикла и бесплодии), врачам следует задавать наводящие вопросы с целью выявления сопутствующих характерных жалоб. К ним также относятся **снижение либидо** (полового чувства), **нейропсихические реакции** в виде депрессии, раздражительности, эмоциональной лабильности.

Для гиперпролактинемии на фоне опухоли гипофиза характерны спонтанная галакторея, нарушение менструального цикла по типу аменореи, реже — олигоменореи. Для макроаденомы гипофиза характерны также офтальмологические симптомы в виде сужения полей зрения в результате сдавления зрительного нерва опухолью.

При гипотиреозе как причине галактореи отмечают характерные для гипофункции щитовидной железы сухость кожи, пастозность кожных покровов, выпадение волос, утомляемость.

Диагностика

При изучении анамнеза необходимо выявить точку отсчета — время нарушения менструального цикла, что косвенно свидетельствует о длительности гиперпролактинемии.

Молочные железы. Как правило, при длительной гиперпролактинемии и аменорее отмечается умеренная гиперплазия молочных желез, не характерная для аменореи при эстрогендефицитных состояниях. Этот клинический признак указывает на гиперпролактинемию.

При гинекологическом исследовании обращают на себя внимание гипозэстрогенное состояние вульвы и слизистой влагалища, низкое цервикальное число и гипопластичная матка, что четко коррелирует с длительностью заболевания и уровнем ПРЛ и эстрогенов. Чем выше ПРЛ, тем ниже уровень эстрогенов и выраженнее инволютивные процессы в органах репродуктивной системы.

Основным диагностическим критерием служит определение уровня ПРЛ в сыворотке крови.

Гетерогенность иммунореактивного ПРЛ. ПРЛ с молекулярной массой 23 кД или мономерный ПРЛ (моноПРЛ), наиболее распространенная форма гормона, составляя 50–90% от общего количества, обладает высокой биологической активностью. ПРЛ с молекулярной массой 50–60 кД составляет 5–25% всего пула ПРЛ. Еще существует макроПРЛ (9–31% от общего пула). Высокомолекулярные формы ПРЛ, в частности макроПРЛ, обладают низкой биологической активностью за счет низкого сродства к рецепторам ПРЛ, поэтому нет клинических проявлений заболевания. При его высоком процентном содержании от всего пула ПРЛ говорят о макропролактинемии. Частота макропролактинемии обычно 15–30% и варьирует с возрастом: до 30 лет — 16%, от 30 до 45 лет — 28%, после 45 лет — 42%. Специальной методикой выделяют макроПРЛ от общего пула гормона. Если процент мономерного ПРЛ менее 40%, то говорят о феномене макропролактинемии, если более 40% — истинная гиперпролактинемия. **Скрининг на макроПРЛ должен в первую очередь проводится пациенткам с гиперпролактинемией без клинической симптоматики.** Это позволит избежать неправильной диагностики, лишних дорогостоящих обследований и нерационального лечения агонистами ДА.

Диагностика направлена на исключение опухоли гипофиза.

Наиболее информативным методом диагностики микроаденом гипофиза является МРТ, особенно с дополнительным контрастированием (используются парамагнитные контрастирующие вещества). При