

С.Ю. Калинченко

МИФЫ И ПРАВДА О ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Избранные лекции

практическая медицина

УДК 611.4
ББК 54.15
К17

Калинченко С. Ю.
К17 Мифы и правда о гиперпролактинемии. Избранные лекции / С.Ю. Калинченко. — Стереотип. изд. — М.: Практическая медицина, 2023. — 108 с.

ISBN 978-5-98811-733-9

В данных лекциях представлена информация о клинических проявлениях, диагностике и современных методах лечения гиперпролактинемии у мужчин и женщин.

Для эндокринологов, гинекологов, урологов, андрологов и врачей общей практики.

УДК 611.4
ББК 54.15

ISBN 978-5-98811-733-9

© Калинченко С. Ю., 2012
© Оформление практическая медицина, 2023

Содержание

Список сокращений 6

Введение 7

Лекция 1. **Пролактин: секреция и биологические эффекты** 9

Лекция 2. **Лабораторная диагностика: определение изоформ пролактина, интерпретация данных** 20

Лекция 3. **Гиперпролактинемия: классификация и клинические проявления** 29

Лекция 4. **Пролактиномы: клиника, диагностика, лечение и мониторинг** 38

Лекция 5. **Гиперпролактинемия, ожирение и метаболический синдром** (совместно с Тишовой Ю. А.) 45

Лекция 6. **Эректильная дисфункция, обусловленная гиперпролактинемией** 53

Лекция 7. **Гиперпролактинемия и бесплодие у мужчин** 56

Лекция 8. **Гиперпролактинемия и бесплодие у женщин** 62

Лекция 9. **Лечение гипогонадизма, обусловленного гиперпролактинемией** 70

Лекция 10. **Гиперпролактинемия и беременность** 77

Лекция 11. **Гиперпролактинемия и лактация** 84

Лекция 12. **Лечение гиперпролактинемии** 88

Лекция 13. **Наиболее часто задаваемые вопросы** 94

Литература 103

Лекция 1

Пролактин: секреция и биологические эффекты

Пролактин (*лактотропный гормон, лактогенный гормон, маммотропин, маммотропный гормон, лютеотропный гормон, лат. prolactinum, англ. Prolactin [PRL], Luteotropic hormone [LTH]*) — один из гормонов передней доли гипофиза. По химическому строению является пептидным гормоном.

К пептидным гормонам, помимо других гормонов гипофиза — АКТГ (адренокортикотропный гормон), ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), СТГ (соматотропный гормон), ТТГ (тиреотропный гормон), липоптропного гормона, меланоцитстимулирующего гормона, окситоцина и вазопрессина, относятся также гормоны поджелудочной железы — инсулин и глюкагон и гормон щитовидной железы — кальцитонин.

Пролактин относится к семейству пролактиноподобных белков. В это же семейство входят пролактин, соматотропин, пролиферин и плацентарный лактоген.

Пролактин — полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 23 кДа. Около 16 % аминокислотных остатков пролактина имеют гомологию со структурой молекулы СТГ. Ген, ответственный за синтез пролактина, локализуется на хромосоме 6.

Секреция пролактина

Пролактин секретируется в лактотропных клетках передней доли гипофиза, которые составляют от 11 до 29 % всего клеточного состава аденогипофиза. Установлено, что в нормальном гипофизе содержится от 50 до 200 мкг пролактина (в среднем 100 мкг, что почти в 50 раз меньше, чем содержание СТГ).

Кроме гипофиза пролактинсекретирующей способностью обладают децидуальная оболочка, эндометрий и некоторые другие ткани, т. е. существует и внегипофизарная секреция пролактина, значение которой окончательно не установлено.

Подобно гормону роста человека, гипофизарная секреция пролактина находится под непосредственным гипоталамическим контролем и **не регулируется по механизму обратной связи**. Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию пролактина через нейроэндокринные, аутокринные и паракринные механизмы (рис. 1).

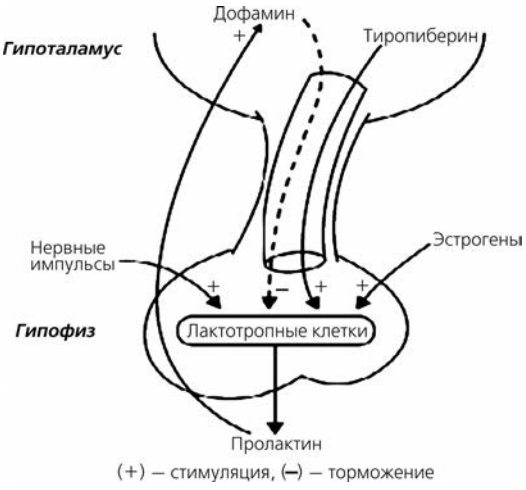


Рис. 1. Регуляция секреции пролактина

Ингибирующее действие гипоталамуса обусловлено дофамином посредством стимуляции дофаминовых рецепторов, локализованных на лактотропных клетках. Идентифицировано 5 типов дофаминовых рецепторов: D_1–D_5. В гипофизе преимущественно представлены рецепторы D_2. Дофамин и его агонисты стимулируют D_2-рецепторы, что приводит к ингибированию аденилатциклазы, уменьшению количества внутриклеточного цАМФ с соответствующим снижением высвобождения и секреции пролактина. Назначение антагонистов D_2-рецепторов, например домперидона или метоклопрамида (например, Церукал), приводит к повышению концентрации пролактина в крови.

Стимулируют секрецию пролактина эстрогены, пероральные контрацептивы, дофаминовые антагонисты (фенотиазины, метоклопрамид), серотонинергические агонисты (5-гидрокситриптофан), адренергические ингибиторы (резерпин, α-метилдофа), опиаты (аналоги энкефалина, морфин), а также гипогликемия. Циметидин, блокатор гистаминовых H_2-рецепторов, как и гистамин, стимулирует высвобождение пролактина из гипофиза.

К ПСФ (пролактинстимулирующим факторам) относятся тиреотропин-рилизинг гормон, нейротензин, окситоцин, гонадотропин-рилизинг гормон, серотонин, меланостимулирующий гормон, вазоинтестинальный пептид (ВИП) и пептид PHM-27, имеющий близкую ВИП структуру, опиаты, ацетилхолин, субстанция Р, бомбезин и ангиотензин.

К ПИФ (пролактинингибирующим факторам) относятся дофамин, соматостатин, гамма-аминомасляная кислота, гастрин, гастрин-рилизинг гормон, гонадотропинсвязывающий белок.

Секреция пролактина постоянно тормозится гипоталамическим гормоном дофамином. Дофамин образуется в нейронах паравентрикулярных и серобугорных ядер, а также в нейронах ядра воронки и дугообразного ядра гипоталамуса. Дофамин поступает в воротную систему гипофиза и связывается с дофаминовыми рецепторами на лактотропных клетках.

Секреция пролактина угнетается также дофаминергическими агонистами (L-дофа, апоморфин, дофамин, бромокриптин, каберголин), серотониновыми антагонистами (метизергид). Водная нагрузка снижает уровень пролактина в сыворотке крови на 50% и более и в отсутствие дофаминовых агонистов может использоваться в дифференциальной диагностике гиперпролактинемии.

Пролактин, как и другие гормоны, секретируется пульсирующим образом. У человека секреция пролактина имеет четко выраженный пульсирующий характер на протяжении суток: в период сна секреция пролактина увеличивается (пик в середине сна) и снижается в течение дня, достигая минимальных значений к полудню (рис. 2). Амплитуды высвобождения пролактина повторяются каждые 95 мин, т.е. 15 раз за 24 ч. В период сна высота таких амплитуд наивысшая, а минимальная высота амплитуды — около полудня.

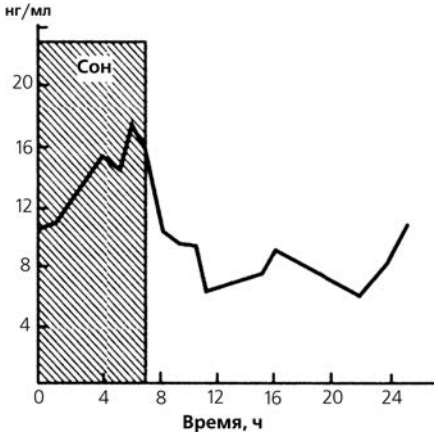


Рис. 2. Суточный ритм секреции пролактина

Максимальный уровень пролактина у мужчин отмечается в 5 часов утра, у женщин — между 1 и 5 часами утра. В некоторых случаях у мужчин наблюдается два пика: между 20 и 22 часами и 4 и 8 часами. Во время сна пик приходится на интервал 5–7 часов утра, снижается после пробуждения и вставания.

При пролактиномах суточный ритм секреции пролактина исчезает, но пульсирующее высвобождение пролактина остается. Период полураспада пролактина в крови составляет 20–30 мин.

Физиологические состояния, приводящие к изменению уровня пролактина в крови

Существует целый ряд физиологических факторов, оказывающих влияние на секрецию пролактина (табл. 1), среди которых наиболее значимое влияние имеет беременность: во время беременности повышается содержание эстрогенов, стимулирующих выработку пролактина путем прямого действия на ядерные рецепторы лактотропных клеток.

В период беременности у женщины отмечается значительное повышение концентрации пролактина в крови, достигая уровня 200–320 нг/мл. С 8-й недели беременности уровень пролактина повышается, достигая пика к 20–25 нед., затем снижается непосредственно перед родами и вновь увеличивается в период лактации. К 4–6-й неделе после родов концентрация пролактина в сыворотке крови достигает нормальных значений.

Во время беременности пролактин стимулирует рост и развитие молочных желез, подготавливая их к лактации, играет определенную роль в формировании и функционировании желтого тела, после родов стимулирует секрецию молока.

Высокое содержание пролактина во время беременности и низкое во время менопаузы обусловлено эстроген-опосредованным влиянием.

Пролактин в период беременности секретируется также плацентой, и его содержание в амниотической жидкости достигает высоких цифр. Секреция пролак-

Таблица 1. Физиологические состояния, сопровождающиеся подъемом уровня пролактина

Состояние	Причины повышения уровня пролактина
Сон	Установленный нейроэндокринный биоритм
Прием пищи	Белковая пища, принятая в середине дня, содержит нейротрансмиттеры, оказывающие влияние на биосинтез катехоламинов и серотонина, которые участвуют в регуляции секреции пролактина
Физическая нагрузка	Механизмы повышения уровня пролактина неизвестны
Беременность	Повышение уровня эстрогенов
Стресс	Изменение секреции нейромедиаторов
	Транзиторная гиперпролактинемия в 10% случаев является следствием различных стрессовых ситуаций.
Половой акт у женщин	Происходит значительное увеличение уровня пролактина у женщин, связанное со стимуляцией сосков молочных желез и оргазмом
Менструальный цикл	По данным некоторых авторов, растет концентрация пролактина в позднюю фолликулиновую и лютеиновую фазы
Послеродовой период	В течение 3–4 нед. после родов концентрация пролактина остается повышенной
Кормление грудью	В ответ на раздражение сосков происходит однократный выброс пролактина

тина в гипофизе плода выявляется на 5–7-й неделе эмбрионального развития, прогрессивно увеличиваясь с 20-й недели беременности. К концу беременности содержание пролактина в сыворотке крови плода достигает 250–350 нг/мл. По мнению большинства исследователей, такая гиперсекреция пролактина индуцирована эстрогенами матери.

У новорожденных уровень пролактина в крови более чем в 10 раз выше, чем у взрослых: нормализация уровня пролактина у ребенка происходит к концу первой недели жизни — снижение в 7–10 раз.

У женщин пролактин в сыворотке незначительно выше, чем у мужчин. Базальный уровень пролактина в сыворотке крови у взрослых женщин вне беременности составляет 10–12 нг/мл (до 20 нг/мл), у мужчин — до 10 нг/мл.

Уровень пролактина у женщин зависит от фазы менструального цикла: в лютеиновую фазу уровень пролактина несколько выше, чем в фолликулиновую.

В физиологических условиях стимуляция высвобождения пролактина наблюдается также при стрессе, физической нагрузке, приеме белковой пищи, а также во время акта сосания (стимуляция сосков) и полового акта (у женщин).

Биологические эффекты пролактина

Пролактин оказывает прямое или опосредованное метаболическое действие практически на все ткани организма. Основные эффекты пролактина в организме можно классифицировать следующим образом:

1) **репродуктивное действие** — влияние на репродукцию и лактацию;
2) **влияние на водно-электролитный баланс;**
3) **анаболическое действие** — влияние на морфогенез и рост;
4) **метаболическое действие** — влияние на обмен веществ;
5) **психотропное действие** — влияние на поведенческие реакции;
6) **иммунное действие** — влияние на иммунорегуляцию.

Как и СТГ, пролактин стимулирует анаболические процессы в организме, а у низших животных участвует в процессах роста и метаморфоза.

Одним из основных свойств пролактина является его влияние на развитие молочных желез и лактацию. Вместе с эстрогенами яичника пролактин способствует росту молочных желез, и в период беременности уровень его в сыворотке значительно повышен. В настоящее время установлено, что на рост и развитие молочных желез в период беременности большое влияние (даже большее, чем пролактин) также оказывает хорионический соматомаммотропин (плацентарный лактоген). Пролактин стимулирует образование молока в молочных железах, усиливая синтез белков молока и других компонентов. Акт сосания уже через несколько минут приводит к повышению концентрации пролактина в сыворотке крови и снижению его содержания в гипофизе. Тот же эффект можно получить и при механической стимуляции молочной железы (отсасывание молока с помощью молокоотсоса). Стимуляция молочной железы приводит к значительному повышению уровня пролактина и у нелактирующих женщин с нормальным циклом. В период лактации, особенно в первые 6 нед. после родов, наблюдается гиперпролактинемия, которая в течение нескольких месяцев достигает нормальных цифр. Для полноценной лактации необходимо присутствие эстрогенов, прогестинов, кортикостероидов и инсулина.

Пролактин является также лютеотропным гормоном, он поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона. Однако роль пролактина в поддержании функции желтого тела еще не до конца ясна. Некоторые исследователи считают, что значение пролактина для поддержания активности желтого тела состоит в обеспечении достаточного уровня пула эфиров холестерина и предупреждении индукции ферментов, которые принимают участие в катаболизме холестерина. Однако известно, что гиперпролактинемия, имеющаяся до беременности и на ранних ее сроках, негативно влияет на выработку прогестерона.

Основные биологические эффекты пролактина приведены в табл. 2.

Пролактину принадлежит более 80 различных биологических действий, более 300 биологических функций. Пролактин характеризуется большим количеством действий, чем все гипофизарные гормоны в совокупности. Предполагаемые эффекты пролактина приведены ниже.

Предполагаемые биологические эффекты пролактина

КОЖА:

1. Изменение концентрации электролитов в поте.
2. Увеличение продукции совкалена (предшественника холестерина в сальных железах).

Таблица 2. Основные доказанные биологические эффекты пролактина

Орган	Эффект
Молочные железы	Пролактин необходим для осуществления лактации, он повышает секрецию молозива, способствует его созреванию, превращению молозива в зрелое молоко. Он также стимулирует рост и развитие молочных желез и увеличение количества долек и протоков в них. Инициация процесса лактации
Яичники	Роль пролактина в регуляции овариальной функции у человека окончательно не установлена. Возможно его влияние на образование прогестерона и поддержание желтого тела
Матка	Повышает число рецепторов к прогестерону, способствует процессу имплантации
Яички	Повышает чувствительность рецепторов к ЛГ и ФСГ
Предстательная железа	Потенцирует действие тестостерона на предстательную железу
Поджелудочная железа	Стимулирует синтез инсулина
Жировая ткань	Стимулирует липогенез
ЦНС	Влияет на аппетит, эмоциональные и поведенческие реакции, повышает агрессивность, понижает либидо

3. Ослабление адренергических воздействий в коже.
4. Нарушение превращения тестостерона в дигидротестостерон.

ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ:

1. Ускорение образования хондроитинсульфата в костях, увеличение синтеза соматомедина в печени и почках.
2. Уменьшение степени кальцификации костей.
3. Активация синтеза 1,25-оксидевита в почках и усиление всасывания кальция в кишечнике.

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА:

1. Участие в созревании ткани легких и синтезе сурфактанта.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА:

1. В повышенных концентрациях вызывает подъем АД.
2. Аритмогенный эффект.

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА:

1. Повышение секреции в желудке, проксимальном отделе кишечника, слюнных железах, выделение сока поджелудочной железы.

ПЕЧЕНЬ:

1. Влияние на обмен стероидных гормонов.

ПОЧКИ:

1. Действие на пролактин-зависимые рецепторы — задержка воды.
2. У некоторых млекопитающих уменьшает секрецию натрия, калия, воды почками, потенцирует эффекты антидиуретического гормона, альдостерона.

3. В повышенных концентрациях вызывает задержку азота в организме.
4. Содержание пролактина повышено при преэклампсии беременных.
5. При легкой форме синдрома идиопатических отеков и предменструального напряжения эффективны агонисты дофамина.

НАДПОЧЕЧНИКИ:

1. Стимуляция синтеза катехоламинов.
2. Увеличение в крови концентрации кортикостероидов.
3. Увеличение содержания дегидроэпиандростерон-сульфата.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА:

1. Снижение толерантности к глюкозе и увеличение инсулинового индекса.
2. Активация синтеза жира из углеводов.
3. Ингибирование аэробного окисления, нормализация активности АТФазы, резкое усиление гликолиза, активация ряда ферментов, участвующих в процессах гликолиза.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА:

1. Торможение функции щитовидной железы, нарушение прямой связи между тиреоидными гормонами и обратной связи между тироксином и ТТГ.
2. Изменение активности ферментов клеток щитовидной железы.
3. Стимуляция секреции кальцитонина.

ЯИЧНИКИ:

1. Увеличение количества рецепторов желтого тела.
2. Уменьшение продукции эстрогенов.
3. Поддержание существования желтых тел и секреции прогестерона — отсюда название «лютеотропный гормон».
4. Ингибирование продукции прогестерона при гиперпролактинемии.
5. Пролактин, конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов, тормозит их влияние на стероидогенез и уменьшает чувствительность к ним яичников.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА:

1. Ингибирование высвобождения ЛГ-РГ.
2. Торможение секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и блокада спонтанного пика секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), нарушение соотношения ЛГ/ФСГ.
3. Блокирование положительной обратной связи влияния эстрадиола (E_2) на секрецию ЛГ, усиление отрицательного влияния E_2 на секрецию ФСГ.

МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ:

1. Вопрос о влиянии пролактина на молочные железы остается до конца не решенным. С одной стороны, существует мнение, что пролактин может оказывать защитное действие на клетки молочной железы, повышает их устойчи-

вость к бласттрансформации при высоком содержании E_2 (что наблюдается, например, при беременности) — провоцирующего фактора развития опухолей. С другой стороны, в условиях умеренной гиперэстрогенемии нередко отмечается негативное влияние незначительно повышенного пролактина на молочную железу с увеличением пролиферативного потенциала.
2. Стимуляция маммогенеза, инициация и поддержание секреции молока.
3. Влияние на состав молока, регуляция синтеза жира в ткани молочной железы. В физиологических дозах действует на ткань молочной железы только тогда, когда она испытывает влияние эстрогенов.

МАТКА:

1. Синтезируясь в плаценте, пролактин угнетает децидуальный релаксин и модулирует сократительную активность матки в родах.

АМНИОН:

1. Контроль транспорта воды и ионов через амнион, регуляция объема и состава амниотической жидкости. Установлено снижение концентрации рецепторов пролактина у женщин с хроническим идиопатическим многоводием.

ПСИХИКА И НЕРВНАЯ СИСТЕМА:

1. Участие в формировании материнского инстинкта.
2. При повышенном содержании пролактин может вызывать мигрень.
3. Необходим для формирования долгосрочной памяти.
4. Гиперпролактинемия усугубляет суицидальное поведение, продуктивные психозы, галлюцинации при шизофрении.
5. Морфиноподобный эффект.

ИММУННАЯ СИСТЕМА:

1. Усиление миграции лейкоцитов, активация фибробластов.

Такая многофункциональность пролактина объясняется его эволюционным развитием. Это один из древних гипофизарных гормонов, он обнаруживается даже у амфибий. P. Nicolli предложил называть пролактин версатилином (от англ. *versatile* — многосторонний).

Рецепторы пролактина, помимо классических органов-мишеней — молочной железы и гонад, широко представлены в различных структурах головного мозга, а также многочисленных периферических органах.

Рецепторы пролактина

Рецепторы пролактина обнаружены в молочных железах, сердце, легких, тимусе, печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, надпочечниках, матке, яичниках, яичках, предстательной железе, скелетных мышцах, коже и в некоторых отделах ЦНС.