

Особенности клинических проявлений

ПРИ ГИПО/ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Актуальность проблемы особенностей клинических проявлений гипо- и гиперпролактинемии обусловлена распространенностью гиперпролактинемии (до 35%) [4, 5] и недостаточно изученной частотой развития гипопролактинемии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ожирение эпидемией XXI в. По последним оценкам ВОЗ более 1 млрд человек на планете имеют избыточный вес [1, 6].

Избыточная масса тела и ожирение являются сегодня одними из основных проблем современной медицины. Даже незначительная избыточная масса тела оказывает влияние на фертильность, увеличивает риск заболеваемости и смертности. Нарушения, связанные с ожирением, являются серьезной проблемой как для больных, так и для системы здравоохранения. Взгляды авторов о преобладании конституциональной принадлежности и показателей индекса массы тела (ИМТ) больных с гиперпролактинемией различаются [9, 15]. Одни авторы отмечают различную степень ожирения у 50–60% пациенток [8], повышение уровня пролактина (ПРЛ) у женщин с прибавкой массы тела [10], другие исследователи отрицают взаимосвязь повышения массы тела и уровня ПРЛ [13, 14]. Возможные механизмы развития ожирения у пациенток с нарушенной секрецией ПРЛ находятся на стадии изучения. Известно, что ПРЛ обладает более широким, чем все остальные гипофизарные гормоны в совокупности, спектром биологических действий [13–15]. Он участвует в регуляции водно-солевого обмена, иммунного ответа, оказывает выраженное влияние на поведенческие реакции [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель проведенного исследования заключалась в выявлении особенностей, сходства и различий в анамнезе и жалобах пациентов при гипо/гиперпролактинемии для уточнения клинической картины заболеваний. Всего было обследовано 1458 пациентов. Из них 161 (11%) — с гипопролактинемией,

1119 (76,7%) — с нормопролактинемией и 178 (12,2%) пациентов с гиперпролактинемией. Среди обследованных 1098 (75,0%) составляли женщины в возрасте до 40 лет, 254 (17,4%) — женщины в возрасте старше 40 лет и 106 (7,2%) — мужчины в возрасте от 30 до 50 лет. Все пациенты были распределены на 3 основные группы. В 1-ю группу вошли 161 пациент с гипопролактинемией, в том числе 86 (53,4%) женщин в возрасте до 40 лет (средний возраст (СВ) — $27,05 \pm 0,57$ лет, ИМТ — $24,35 \pm 0,31$), 51 (31,6%) женщина в возрасте старше 40 лет (СВ — $48,94 \pm 0,56$ лет, ИМТ — $31,35 \pm 0,68$) и 24 (14,9%) мужчины (СВ — $31,75 \pm 1,65$ лет, ИМТ — $24,96 \pm 0,94$). Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был выявлен у 6 (6,9%) женщин в возрасте до 40 лет, у 14 (27,45%) женщин в возрасте старше 40 лет и у 4 (16,6%) мужчин. Во 2-ю группу вошли 1119 пациентов с нормопролактинемией, в том числе 885

■ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ожирение эпидемией XXI в. По последним оценкам ВОЗ более 1 млрд человек на планете имеют избыточный вес.

(79,0%) женщин в возрасте до 40 лет (СВ — $29,71 \pm 0,14$ лет, ИМТ — $27,43 \pm 0,12$), 163 (14,5%) женщины в возрасте старше 40 лет (СВ — $46,92 \pm 0,29$ лет, ИМТ — $28,17 \pm 0,32$) и 71 (6,3%) мужчина (СВ — $32,21 \pm 0,75$ лет, ИМТ — $27,35 \pm 0,42$). Во 2-й группе АИТ был выявлен у 145 (16,3%) женщин в возрасте до 40 лет, у 29 (17,7%) женщин в возрасте старше 40 лет. В 3-ю группу вошли 178 пациентов с гиперпролактинемией, в том числе 127 (71,3%) женщин в возрасте до 40 лет (СВ — $29,44 \pm 0,47$ лет, ИМТ — $32,43 \pm 0,2$), 40 (22,4%) женщин в возрасте старше 40 лет (СВ — $45,9 \pm 0,66$ лет, ИМТ — $34,05 \pm 0,45$) и 11 (6,1%) мужчин (СВ — $34,18 \pm 2,83$ лет, ИМТ — $30,91 \pm 0,73$). В 3-й группе АИТ был выявлен у 33 (25,9%) женщин в возрасте до 40 лет, у 17 (42,5%) женщин в возрасте старше

40 лет. В план обследования входили оценка клинического анализа крови, биохимических параметров (глюкозы, холестерина, липидограммы), проведение пробы на толерантность к глюкозе. Определение ПРЛ производилось электрохемилюминисцентным иммуноанализом на приборе Elecsys 2010 (Япония) с использованием реактивов фирмы F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Германия). Были проведены компьютерная/магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ) гипофиза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам было проведено исследование содержания ПРЛ в сыворотке крови натощак. В представленной *таблице* уровень ПРЛ имел достоверные различия между всеми группами (по многофакторному сравнению). Гипопролактинемия отмечалась при снижении уровня пролактина менее 136 mIU/ml. Гиперпролактинемия отмечалась при увеличении уровня пролактина более 835 mIU/ml. Уровни ПРЛ соответствовали изменениям гипофиза («пустое» турецкое седло, аденома), выявленным у обследованных пациентов. Синдром «пустого» турецкого седла был выявлен при гипопролактинемии у 12 (23,53%) женщин, при гиперпролактинемии — у 1 (2,5%) женщины. Аденома гипофиза была выявлена при гиперпролактинемии у 24 (60%) женщин.

При обследовании пациентов по группам нами были выявлены характерные жалобы на выделения из молочных желез (галакторею); повышенное чувство страха, боязни (фобии); «вегетативные кризы» (приступы внезапной тахикардии, перепады давления, потливость); некупируемую обезболивающими препаратами головную боль (мигрень); отеочность (на лице, на ногах); усиление роста жестких волос у женщин (гирсутизм); изменение веса (снижение или увеличение).

Выявлено, что и галакторея и фобии являются специфическими симптомами, характерными для гиперпролактинемии (50—100% случаев), в то время как вегетативные кризы, мигрень, отеочный синдром, гирсутизм — неспецифические симптомы, выявляемые как при гипопролактинемии, так и при гиперпролактинемии (более 60% случаев). Изменение веса различалось: при гипопролактинемии наблюдалось снижение веса (до 50% случаев), при гиперпролактинемии — увеличение (до 90% случаев).

ИМТ у всех обследованных имел достоверные различия. При гипопролактинемии ИМТ у жен-

щин в возрасте до 40 лет и мужчин был достоверно ($p < 0,05$) снижен (менее 24%), а у женщин в возрасте старше 40 лет — увеличен (более 30%). При гиперпролактинемии ИМТ у женщин в возрасте до 40 лет, старше 40 лет и мужчин был достоверно ($p < 0,05$) увеличен.

Статистически значимая положительная корреляция между уровнем ПРЛ и ИМТ была выявлена у всех обследованных женщин и мужчин. При гиперпролактинемии было отмечено увеличение индекса массы тела, что способствовало развитию ожирения, метаболического синдрома.

У всех обследованных женщин и мужчин наблюдалась статистически значимая положительная корреляция между уровнем ПРЛ и уровнями глюкозы натощак.

При гиперпролактинемии было выявлено увеличение гликемии, что способствовало нарушению функции поджелудочной железы и развитию метаболического синдрома.

При обследовании пациентов по группам нами были выявлены особенности гинекологического анамнеза: нарушения менструального цикла (аменорея, дисменорея,

климакс), наличие или отсутствие беременностей, прерывания беременности на разных сроках (до 8 и после 15 недель беременности), прием лекарственных препаратов (бромокриптина, гормонозаместительной терапии, антидепрессантов, тироксина).

При гипо/гиперпролактинемии у женщин в возрасте до и старше 40 лет отмечалось нарушение менструального цикла по типу аменореи, дисменореи.

У женщин в возрасте старше 40 лет (средний возраст составил $46,5 \pm 0,8$) с одинаковой частотой во всех группах был выявлен климакс. У женщин в возрасте до и старше 40 лет при гипо/гиперпролактинемии отмечалось отсутствие беременностей в анамнезе. Прерывания беременности на разных сроках (до 8 и после 15 недель беременности) в анамнезе отличались по группам. При гипо/нормопролактинемии прерывание беременности на сроке до 8 недель встречалось у женщин в возрасте до и старше 40 лет. При гиперпролактинемии прерывание беременности на сроке после 15 недель отмечалось у женщин в возрасте до и старше 40 лет.

Таким образом, нарушение фертильности происходило с одинаковой частотой как при гипопролактинемии, так и при гиперпролактинемии (отсутствие беременностей более чем у 50% жен-

■ Нарушение фертильности происходило с одинаковой частотой как при гипо-, так и при гиперпролактинемии. Прерывание беременности на разных сроках в анамнезе имело различия.

щин, аменорея — более чем у 30% женщин). Прерывание беременности на разных сроках в анамнезе имело различия: при гипопролактинемии — до 8 недель (встречалось у 80% женщин); при гиперпролактинемии — после 15 недель (встречалось у 90% женщин).

Указания в анамнезе на прием лекарственных препаратов по группам имели отличия. Бромкриптин (2,5 мг, «Гедеон Рихтер») принимали в анамнезе женщины (в возрасте до и старше 40 лет) и мужчины. Гормонозаместительную терапию (Фемостон, «Солвей Фарма»), назначенную гинекологом и урологом при нарушении фертильности, получали в анамнезе женщины (в возрасте до и старше 40 лет) и мужчины при гиперпролактинемии (Андрогель 1% гель тестостерона для наружного применения, «Солвей Фарма»). Антидепрессанты (Амитриптилин, 10 мг, «АЛСИ Фарма»), назначенные неврологом при астеноневротическом синдроме, фобиях, депрессиях в анамнезе, получали женщины (в возрасте до и старше 40 лет) и мужчины при гиперпролактинемии. Тироксин (Л-тироксин 50 мкг, «Берлин-Хеми» или эутирокс 50 мкг, «Никомед»), назначенный эндокринологом для лечения аутоиммунного тиреоидита в анамнезе, принимали женщины (в возрасте до и старше 40 лет) и мужчины при гипопролактинемии и при

нормопролактинемии, а также женщины при гиперпролактинемии.

Таким образом, лекарственный анамнез имел значение для оценки риска развития гипо/гиперпролактинемии.

По наличию изменений гипофиза (норма, «пустое» турецкое седло, аденома), выявленных при компьютерной диагностике, были выделены 1759 пациентов, распределенных по 3 группам. В 1-ю группу вошли 1600 (91%) пациентов с нормальной структурой гипофиза. Из них 1540 (96,2%) женщин и 60 (3,7%) мужчин, средний возраст которых составил $32,7 \pm 0,22$ лет, индекс массы тела — $27,5 \pm 0,10$. Особенности жалоб и анамнеза в этой группе не было.

Во 2-ю группу вошли 44 (2,5%) пациента с синдромом «пустого» турецкого седла. Из них 39 (88,6%) женщин и 5 (11,3%) мужчин, СВ которых составил $33,5 \pm 0,65$ лет, ИМТ — $32,8 \pm 0,10$. У них отмечались следующие жалобы: фобии — у 42 (95,45%), вегетативные кризы и мигрень — у 44 (100%), отеки — у 31 (70,45%), гирсутизм — у 13 (29,3%) соответственно. Из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу аменореи у 30 (68,18%), отсутствие беременностей у 38 (86,36%), прерывание беременности на сроке до 8 недель у 16 (80%) жен-

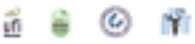


**Компания «МЕДИ Экспо»
и ФГУ «Научный центр акушерства
и гинекологии им. академика В.И.Кулакова»
представляют:**

**IV Международный конгресс по
репродуктивной медицине
«Репродуктивное здоровье семьи»
19–21 января 2010 г.**

**Всероссийский конгресс
«Амбулаторно-поликлиническая
практика – новые горизонты»
23–25 марта 2010 г.**

**XXIII Международный конгресс
с курсом эндоскопии «Новые
технологии в диагностике и
лечении гинекологических
заболеваний»
8–10 июня 2010 г.**

M+Э МЕДИ Экспо

 Тел./Факс: (495) 721-88-66

www.mediexpo.ru



щин соответственно. 3-ю группу составили 115 (6,5%) пациентов с аденомой гипофиза. Из них 107 (93,0%) женщин и 8 (7,0%) мужчин, СВ которых составил $32,7 \pm 0,83$ лет, ИМТ — $32,8 \pm 0,19$. Среди жалоб отмечались: галакторея — у 65 (57,5%), фобии — у 115 (100%), вегетативные кризы — у 110 (97,35%), мигрень — у 109 (96,4%), отеки — у 107 (94,6%), гирсутизм — у 44 (38,9%). Из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу дисменореи у 44 (65,4%), отсутствие беременностей у 90 (79,2%), прерывание беременности на сроке после 15 недель у 32 (96,9%) женщин соответственно.

При гипопролактинемии выявлялось изменение гипофиза — «пустое» турецкое седло, при котором отмечались жалобы на фобии у 95,45%, вегетативные кризы и мигрень у 100%, отеки у 70,45%, гирсутизм у 29,3% пациентов соответственно. Из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу аменореи — у 68,18%, отсутствие беременностей — у 86,36%, прерывание беременности на сроке до 8 недель — у 80% женщин соответственно. При гиперпролактинемии выявлялось изменение гипофиза — аденома гипофиза, при которой отмечались жалобы на галакторею — у 57,5%, фобии — у 100%, вегетативные кризы — у 97,35%, ми-

грень — у 96,4%, отеки — у 94,6%, гирсутизм — у 38,9% пациентов соответственно. Из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу дисменореи — у 65,4%, отсутствие беременностей — у 79,2%, прерывание беременности на сроке после 15 недель — у 96,9% женщин соответственно.

ВЫВОДЫ

1. В исследовании были выявлены следующие клинические симптомы: галакторея, фобии — специфические симптомы, характерные для гиперпролактинемии — в 50–100% случаев; вегетативные кризы, мигрень, отечный синдром, гирсутизм — неспецифические симптомы, выявляемые при гипо/гиперпролактинемии — в более 60% случаев. При гипопролактинемии наблюдалось снижение веса у 50% обследованных, а при гиперпролактинемии — увеличение веса у 90% обследованных.

2. Индекс массы тела у пациентов при гиперпролактинемии увеличивался более чем на 30%, что способствовало развитию ожирения, метаболического синдрома.

3. Было выявлено нарушение фертильности: при гипо/гиперпролактинемии отсутствие беременностей было выявлено более чем у 50, амено-



VEIN.PAININFO.RU

**Вейновские
Чтения**

6-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

4-5

ФЕВРАЛЯ
2010

г.Москва, ул.Пречистенка,16
Дом Ученых РАН

«Не просто смотреть,
но видеть»
А.М. Вейн

рея — более чем у 30% женщин соответственно. При гипопролактинемии у 80% женщин встречалось прерывание беременности на сроке до 8 недель; при гиперпролактинемии — у 90% женщин на сроке после 15 недель.

4. При гипопролактинемии наблюдалось изменение гипофиза — «пустое» турецкое седло, при котором отмечались жалобы на фобии, — у 95,45%, вегетативные кризы и мигрень — у 100%, отеки — у 70,45%, гирсутизм — у 29,3% больных соответственно. Из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу аменореи — у 68,18%, отсутствие беременностей — у 86,36%, прерывание беременности на сроке до 8 недель — у 80% женщин соответственно.

5. При гиперпролактинемии выявлялось изменение гипофиза — аденома гипофиза, при кото-

рой отмечались жалобы на галакторею — у 57,5%, фобии — у 100%, вегетативные кризы — у 97,35%, мигрень — у 96,4%, отеки — у 94,6%, гирсутизм — у 38,9% больных соответственно. Из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу дисменореи — у 65,4%, отсутствие беременностей — у 79,2%, прерывание беременности на сроке после 15 недель — у 96,9% женщин соответственно.

Таким образом, независимо от возраста и клинико-лабораторной симптоматики огромную роль играет назначенное пациенту лечение. В случае нашего исследования большое значение для оценки риска развития гипо/гиперпролактинемии имел лекарственный анамнез.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. Пер. с англ. — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 2004. — 240 с.
2. Вознюк Н.Е., Старикова Л.Г., Хоружая В.А. Пролактиномы и гиперпролактинемия: Обзор. // Вестн. новых мед. технологий, 2000, N 2. — 97—100 с.
3. Гилязутдинов И.А. Выявление патогенеза некоторых нейроэндокринных синдромов и гормонально-зависимых заболеваний с помощью лучевых и клинико-лабораторных методов исследования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.19 / Казан. гос. мед. акад. и др. — Казань, 1998. — 45 с.
4. Дедов И.И., Вакс В.В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза. III Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы нейроэндокринологии» Москва, 6—7 октября 2003 г.
5. Дедов И.И., Фофанова О.В., Воронцов А.В., Владимиров В.П., Петеркова В.А. Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике. // Пробл. эндокринологии, 2001, N 5. — 13—17 с.
6. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. Pharmacia and Upjohn.
7. Мокрышева Н.Г. Состояние жирового обмена и костного метаболизма у пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией опухолевого генеза. Автореферат дисс. к.м.н. М. 2003, 10—12.
8. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин: Дис. д-р мед. наук. М. 1990; 316.
9. Осипова А. А., Сметник В.П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом. Проблемы репродукции №1 2002, 12—17. Asa S., Ezzat Sh. Molecular Determinants of Pituitary Cytodifferentiation. Pituitary 1999; 1:159—168.
10. Asa S.L. 1998 Tumors of the pituitary gland. In: Rosai J, Sobin LH (eds) Atlas of Tumors of Pathology, Third Series. Fascicle 22. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.
11. Asa S.L., Ezzat S. 1998 The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. Endocrinol Rev. 19:798—827. III Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы нейроэндокринологии» Москва, 6—7 октября 2003 г.
12. Barash I., Cheung C, Weigle D. et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. Endocrinology 1996; 137: 3144—3147.
13. Goffin V. et al. From the molecular biology of prolactin and its receptor to the lessons learned from knockout mice models. Genetic Analysis. Biomolecular Engineering 1999; 15: 189—201
14. Greenman Y., Tordjman K., Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. Clin Endocrinol Oxford 1998; 48(5): 547—553
15. Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. Endocrine-Related Cancer, 7, 2000, 29—36.