

Ю.Г.НАДЬ, к.м.н., СПбМАПО, С.-Петербург

Сочетание гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза

Известно, что пролактин (ПРЛ) обладает более широким, чем все остальные гипотизарные гормоны в совокупности [1, 3], спектром биологических действий [5, 6, 9—12]. Избыточная масса тела и ожирение являются сегодня одними из основных проблем современной медицины. Даже незначительная избыточная масса тела увеличивает заболеваемость и смертность, оказывает влияние на фертильность.

Нарушения, связанные с ожирением, являются серьезной проблемой как для больных, так и для системы здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ожирение эпидемией XXI века. По последним оценкам ВОЗ более миллиарда человек на планете имеют избыточный вес [13, 14, 15]. ПРЛ участвует в регуляции водно-солевого обмена, иммунного ответа, оказывает выра-

женное влияние на поведенческие реакции [14, 16—18]. Клинические проявления при гиперпролактинемии имеют сходства с симптомами при гипотиреозе, причем один патологический процесс может усугублять клинику другого [19—22].

При сочетании гипотиреоза и гиперпролактинемии атерогенный потенциал крови повышается (отмечается увеличение содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТТ) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), незначительное повышение уровня общего холестерина (ХС)), что приводит к развитию ожирения, метаболического синдрома.

Цель проведенного исследования — выявить частоту встречаемости сочетания гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза и предложить эффективное лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего были обследованы 254 женщины в возрасте старше 40 лет, которых распределили на 3 группы. В 1 группу вошли 51 (31,6%) женщина с гипопролактинемией, средний возраст (СВ) — 48,94±0,56 лет, индекс массы тела (ИМТ) — 31,35±0,68. АИТ был выявлен у 14 (27,45%) женщин. Во 2 группу вошли 163

(14,5%) женщины с нормопролактинемией, СВ — 46,92±0,29 лет, ИМТ — 28,17±0,32. АИТ был выявлен у 29 (17,7%) женщин. И 3 группу составили 40 (22,4%) женщин с гиперпролактинемией, СВ — 45,9±0,66 лет, ИМТ — 34,05±0,45. АИТ был выявлен у 17 (42,5%) женщин. В план обследования входили оценка клинико-биохимических параметров. Определение ПРЛ, тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (Ат к ТПО) производилось электрохемилюминисцентным иммуноанализом на приборе Elecsys 2010 (Япония), с использованием реактивов фирмы F.Hoffmann-La Roche (Германия). Были проведены компьютерная/магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ) гипофиза. Для оценки структуры, размеров щитовидной железы в работе использовали комплекс ультразвуковых методов исследования: сканирование в В-режиме, цветное дуплексное сканирование. Исследования выполняли при помощи ультразвукового аппарата Siemens (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ультразвуковом исследовании была оценена структура ткани щитовидной железы (объем, наличие узловых образований). Все выявленные изменения были распределены по следующим показателям: норма (объем щитовидной железы 10—18 см³, отсутствие узловых образований), гипоплазия (уменьшение объема менее 3,0 см³), гиперплазия (увеличение объема более 20,0 см³), наличие узловых образований (в размере от 2 до 20 мм в диаметре), сочетанное изменение объема ткани и наличие узловых образований.

При гипопролактинемии были выявлены следующие показатели: норма у 75 (87,2%) женщин репродуктивного возраста, у 37 (72,5%) женщин в возрасте старше 40 лет, у 20 (83,33%) мужчин; гипоплазия щитовидной железы — у 1 (1,16%) женщины репродуктивного возраста, у 7 (13,73%) женщин в возрас-

Клинические проявления при гиперпролактинемии имеют сходства с симптомами при гипотиреозе, причем один патологический процесс может усугублять клинику другого.

те старше 40 лет, у 4 (16,67%) мужчин; наличие узловых образований — у 9 (10,4%) женщин репродуктивного возраста, у 4 (7,83%) женщин в возрасте старше 40 лет; сочетанное изменение ткани железы — у 1 (1,16%) женщины репродуктивного возраста, у 3 (5,88%) женщин в возрасте старше 40 лет.

При нормопрولاктинемии были выявлены следующие показатели: норма у 667 (75,37%) женщин репродуктивного возраста, у 121 (74,23%) женщины в возрасте старше 40 лет, у 55 (77,46%) мужчин; наличие узловых образований — у 116 (13,11%) женщин репродуктивного возраста, у 19 (11,66%) женщин в возрасте старше 40 лет, у 7 (9,86%) мужчин; сочетанное изменение ткани железы — у 102 (11,53%) женщин репродуктивного возраста, у 23 (14,11%) женщин в возрасте старше 40 лет, у 9 (12,68%) мужчин.

При гиперпрولاктинемии было выявлено: норма у 95 (74,8%) женщин репродуктивного возраста, у 23 (57,5%) женщин в возрасте старше 40 лет, у 10 (100%) мужчин; гиперплазия щитовидной железы — у 28 (22,05%) женщин репродуктивного возраста, у 17 (42,5%) женщин в возрасте старше 40 лет; наличие узловых образований — у 4 (10,4%) женщин репродуктивного возраста.

Таким образом, гиперплазия щитовидной железы при гиперпрولاктинемии выявлялась у около 40% пациентов, а гипоплазия щитовидной железы при гипопрولاктинемии встречалась не более чем в 15% случаев.

Уровень ПРЛ имел достоверные различия ($P < 0,05$) между всеми группами (по многофакторному сравнению). Гипопрولاктинемия отмечалась при снижении уровня ПРЛ менее 136 mIU/ml. Гиперпрولاктинемия отмечалась при увеличении уровня ПРЛ более 835 mIU/ml. Уровни ПРЛ соответствовали изменениям гипофиза («пустое» турецкое седло, аденома), выявленным у обследованных пациентов. Синдром «пустого» турецкого седла был выявлен при гипопрولاктинемии у 12 (23,53%) женщин; при гиперпрولاктинемии — у 1 (2,5%) женщины. Аденома гипофиза была выявлена при гиперпрولاктинемии у 24 (60%) женщин. Нами был оценен пороговый уровень ПРЛ, при котором у пациентов выявлялась аденома гипофиза, подтвержденная в ходе проведения КТ/МРТ гипофиза. При гиперпрولاктинемии у женщин риск возникновения аденомы гипофиза увеличивался при повышении уровня ПРЛ более 1000 mIU/ml.

Уровни тиреоидных гормонов (ТТГ, Т4 свободный, титр Ат к ТПО) имели достоверные различия между группами с гипопрولاктинемией и гиперпрولاктинемией. У женщин в возрасте до и старше 40 лет при гиперпрولاктинемии отмечалось увеличение выработки ТТГ ($4,00 \pm 0,25$; $3,78 \pm 0,9$ mIU/ml соответственно), что свидетельствовало о наруше-

нии гипофизарной функции на фоне структурных изменений гипофиза (гиперплазия, аденома) и в равной степени приводило к развитию субклинического гипотиреоза у женщин различного возраста. Статистически значимая ($P < 0,05$) положительная корреляция ($R = 0,15$) между уровнем пролактина и ТТГ была выявлена у всех обследованных женщин.

При гиперпрولاктинемии отмечалось увеличение титра антител к тиреопероксидазе ($217,47 \pm 0,11$ МЕд/мл) у женщин в возрасте до 40 лет, что характеризует активность аутоиммунных процессов в организме в репродуктивном возрасте и отмечает возможную связь пролактина с иммунной системой.

Вследствие низкого содержания тиреоидных гормонов в крови при первичном гипотиреозе происходит повышение секреции тиролиберина, усиливающего образование и высвобождение не только ТТГ, но и пролактина. При длительно протекающем первичном гипотиреозе возникает галакторея и аменорея, что может сочетаться с аденомой гипофиза [1, 6, 21, 22].

Прولاктин является мощным иммуномодулятором — действуя как цитокины, он регулирует лимфоцитарный ответ через аутокринный и паракринный механизм. Подобно лимфоцитам пролактин контролирует иммунный ответ — происходит стимуляция Т-клеточной активности, активируются макрофаги, моноциты. Циркулирующий в кровотоке пролактин может быть необходим для поддержания базального иммунного статуса [18, 19], влияния на тимус. Длительный избыточный синтез пролактина может способствовать возникновению аутоиммунных заболеваний.

Высвобождение пролактина во время стресса может ингибировать NK-клеточную антиопухолевую цитотоксичность [5, 7].

Таким образом, развитию субклинического гипотиреоза на фоне аутоиммунного тиреоидита способствовало увеличение секреции ТТГ гипофизом, увеличение титра антител к ткани щитовидной железы, выявленное при гиперпрولاктинемии.

При наличии выявленного субклинического гипотиреоза на фоне АИТ всем пациентам с гиперпрولاктинемией (не более 1000 mIU/ml у женщин) назначали L-тироксин (L-тироксин-50 мкг Берлин Хеми, гормонозамещающего действия). Дозы подбирались строго индивидуально в соответствии с уровнем ТТГ, титра антител к ТПО, с учетом данных ультразвукового исследования щитовидной железы. Средняя доза L-тироксина составила $18,9 \pm 4,5$ мкг (у женщин в возрасте до 40 лет — $14,68 \pm 2,6$ мкг; у женщин в возрасте старше 40 лет — $23,03 \pm 5,45$ мкг).

■ Длительный избыточный синтез пролактина может способствовать возникновению аутоиммунных заболеваний.

Контроль осуществляли в течение года (1 раз в 4 мес. УЗИ щитовидной железы и динамика по уровню ТТГ). Через 12 месяцев по сравнению с исходными данными отмечалось достоверное ($P < 0,01$) снижение уровней ТТГ, пролактина у всех женщин, изменение структуры щитовидной (уменьшение объема и узловых образований) и молочной (уменьшение объема железистой и жировой ткани и кистозно-фиброзных образований) желез в динамике (уменьшение объема и узловых образований). Показатели печеночных проб оставались стабильными, в пределах нормы.

Таким образом, у пациентов с гиперпролактинемией наблюдалась нормализация уровней ТТГ и пролактина, положительная динамика изменений структуры щитовидной и молочных желез при ультразвуковом исследовании в динамике, что доказало возможность назначения L-тироксина в небольших дозах и эффективность проведенного лечения в данной группе больных. Тактика лечения пациентов с нарушением секреции пролактина должна определяться исходными уровнями пролактина: гипопролактинемией или гиперпролактинемией. При сочетании гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза возможно назначение тиреотропных гормонов, что приводит к нормализации выработки гормонов

гипофиза (ТТГ и пролактина). При гиперпролактинемии целесообразно назначение бромкриптина (2,5 мг, Gedeon Richter), достинекса (0, 5 мг, Pfizer) в адекватно подобранных дозировках с учетом уровня пролактина. Препараты данной группы — дофаминометики (производные алкалоидов спорыньи), применяются для лечения гиперпролактинемии).

ВЫВОДЫ

- 1. Сочетание гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза было выявлено у 40% пациентов.
- 2. При гиперпролактинемии было выявлено увеличение секреции тиреотропного гормона (более $3,78 \pm 0,9$ mIU/ml), титра антител к тиреопероксидазе (более $217,47 \pm 0,11$ МЕд/мл).
- 3. В ходе исследования был выявлен пороговый уровень пролактина (1000 mIU/ml), при повышении которого увеличивался риск возникновения аденомы гипофиза.
- 4. При сочетании гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза возможно назначение тиреотропных гормонов, что приводит к нормализации выработки гормонов гипофиза (ТТГ и пролактина).



ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Свириденко Н.Ю. Синдром гипотиреоза: диагностика и лечение. Методические рекомендации. Москва, НПЦ ЭМП. 2005.
2. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. Пер. с англ. — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 2004. — 240 с.
3. Вознюк Н.Е., Старикова Л.Г., Хоружая В.А. Пролактиномы и гиперпролактинемия: Обзор // Вестн. новых мед. технологий, 2000, № 2. — 97—100 с.
4. 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.
5. 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.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу. // Проблемы эндокринологии. 2001, т. 47. №4. с. 7—13.
7. Дедов И.И., Фофанова О.В., Воронцов А.В., Владимирова В.П., Петеркова В.А. Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике. // Probl. эндокринологии. 2001, № 5. — с. 13—17.
8. Демидова Т.Ю. Ожирение — это фундаментальный фактор риска сахарного диабета 2 типа. Диабет. Образ жизни. №6, 2006.
9. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. Pharmacia and Upjohn.
10. 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.
11. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин: Дис. д-р мед. наук. М., 1990; 316.
12. 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.
13. Asa SL, 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.
14. Barash I, Cheung C., Weigle D., et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. Endocrinology 1996; 137: 3144—3147.
15. Campfield A., Smith F., Burn P. The OB protein (Leptin) pathway — A link between adipose tissue mass and central neural networks. Horm Metab Res 1996; 28: 619—632.
16. 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.
17. 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.
18. Matera L. Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells Life Sci. 1996; 59(8): 599—614.
19. Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin. Neuroimmunomodulation. 1997 Jul-Aug; 4(4): 171—80.
20. Monson J.P. The epidemiology of endocrine tumours. Endocrine-Related Cancer. 7, 2000, 29—36.
21. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. // Eur J Endocrinol. 2004 Nov. 151. Suppl 3. p. 25—37.
22. Toft A. Thyroid hormone treatment, how and when? // Thyroid international. 2001. №4. p. 16—18.