



AYOLLARDA GIPERPROLAKTINEMIYA BILAN KECHADIGAN PATOLOGIK SHAROITLAR

Urunbayeva M.N.

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi, Yo. To'raqulov
nomidagi Respublika ilmiy amaliy endokrinologiya markazi samarqand
viloyat filiali

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7199043>

ARTICLE INFO

Received: 03rd October 2022

Accepted: 07th October 2022

Online: 14th October 2022

KEY WORDS

*giperprolaktinemiya,
prolaktinoma; bepushtlik;
homiladorlik; dofamin
agonistlari.*

ABSTRACT

Ushbu tadqiqot ishida ayollarda giperprolaktinemiya klinikasi va davolashning zamonaviy usullarini tadqiq etishga bag'ishlangan. Giperprolaktinemiya bilan kechadigan patologik sharoitlar gipotalamus-gipofiz tizimining anatomik yoki funksional buzilishlari tufayli rivojlanish dinamikasi tadqiq etilgan.

Giperprolaktinemiya gipofiz patologiyasining eng keng tarqalgan belgilaridan biridir. Ushbu patologiya prolaktinomalar (60%), bepushtlik (40%), galaktoreya va metabolik kasalliklar (65%) bilan birga keladi.

Giperprolaktinemiya doimiy ortiqcha bilan tavsiflanadi - bu qon zardobida prolaktin (PRL) ning doimiy ko'pligi bilan tavsiflangan tarkib holatidir [1], turli patologik o'zgarishlar, masalan, jinsiy disfunktsiya, bepushtlik, semizlik, metabolik sindrom, osteoporoz va boshqalar. Giperprolaktinemiya muhim fanlararo tibbiy muammo bo'lib, u bilan nafaqat akusher-ginekolog, endokrinolog, balki boshqa ixtisoslik shifokorlari (androlog, urolog va boshqalar) ham tanishish zarurligini ko'rsatadi.

Giperprolaktinemiya sindromi giperprolaktinemiya fonida rivojlanadigan va ayollarda hayz va reproduktiv kasalliklar bilan kechadigan simptomlar majmuasidir.

Mamlakatimizda 214 mingdan 2 milliongacha odam giperprolaktinemiya sindromidan aziyat chekishi mumkin, ularning 80 foizini tug'ish yoshidagi ayollar tashkil etadi [2]. Oligomenoreya, amenoreya tipidagi hayz davrining buzilishida giperprolaktinemiyaning chastotasi 40%, bepushtlikda esa 18-25% ni tashkil qiladi [3].

Prolaktin: sekreksiya va izoformlar

PRL oldingi bo'lagining laktotrof hujayralarida ajralib chiqadigan gipofiz gormonlaridan biridir. Kimyoviy tuzilishiga ko'ra - polipeptid gormoni, mol bilan 199 ta aminokislota qoldig'idan iborat. og'irligi 23 kDa. PRL sintezi uchun mas'ul bo'lgan gen 6-xromosomada lokalizatsiya qilingan. Oddiy gipofiz bezida 50 dan 200 mkg gacha PRL (o'rtacha 100 mkg) mavjud. PRL retseptorlari sut bezlari, yurak, o'pka, jigar, timus, taloq, oshqozon osti bezi, buyrak usti bezlari, buyraklar va boshqalarda joylashgan. [4]. PRL retseptorlari



transmembran bo'lib, sitokin retseptorlari oilasiga kiradi. PRL va STH retseptorlari sintezi uchun mas'ul bo'lgan genlar 5-xromosomada lokalizatsiya qilingan.

PRL sekretiysasi murakkab neyroendokrin nazorati ostida bo'lib, u turli omillarni, shu jumladan neyrotransmitterlarni, periferik endokrin bezlarning gormonlarini o'z ichiga oladi. Ammo, birinchi navbatda, gipofiz bezi tomonidan PRL sekretiysasi bevosita gipotalamus nazorati ostidadir [6].

Gipotalamus-gipofiz tizimi PRL sekretiysasiga ham ingibitr, ham ogohlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Gipotalamus PRL sekretiysasiga ingibitr ta'sir ko'rsatadi, chunki gipotalamusda ishlab chiqariladigan va gipofiz beziga portal qon gipotalamo-gipofiz trakti orqali kiradigan dofamin laktotrofik hujayralarda joylashgan dofamin retseptorlarini rag'batlantirish orqali PRL sekretiysasini ingibitr qiladi. Dopamin va uning agonistlari D2 retseptorlarini rag'batlantirish orqali adenilat siklzasini ingibitr qiladi, hujayra ichidagi cAMP darajasini pasaytiradi, bu esa PRL sekretiysasi va chiqarilishining pasayishiga olib keladi. Boshqa tomondan, PRL dopaminerjik neyronlarni faollashtirishga qodir va shu bilan o'z ishlab chiqarishi bilan gipotalamus nazoratini ta'minlaydi (qisqa teskari aloqa davri [7]). Prolaktinni ingibitr qiluvchi omillar, dofamindan tashqari, somatostatinlar, gamma-aminobutirik kislota, gastrin, gastrinni chiqaradigan gormon, gonadotropinni bog'lovchi oqsil. PRL sekretiysasi estrogenlar, D2 retseptorlari antagonistlari (fenotiyazin, metoklopramid va boshqalar), og'iz kontratseptivlari, serotonergik agonistlar (5-gidroksitriptofan), adrenergik ingibitrlar (rezerpin, l-metildopa), opiyatlar

(morfinalin, gist analoglari) tomonidan rag'batlantiriladi. simetidin va gipoglikemiya.

PRL pulsatsiyanuvchi tarzda chiqariladi. Prolaktin sekretiysasining pulsatsiyanuvchi tabiati kun davomida kuzatiladi: uxlash vaqtida PRL sekretiysasi kuchayadi, kun davomida kamayadi, peshingacha maksimal qiymatga yetadi. Ayollarda PRL ning maksimal darajasi ertalab soat 1 dan 5 gacha bo'ladi. Qonda PRL ning yarimparchalanish davri 20-30 minut.

PRL qonda bir nechta izoformlarda topiladi. Mol bilan asosiy monomerik shakl. 23kDa og'irligi PRL ning umumiy tarkibining 85% ni tashkil qiladi, mol bilan dimerik shakl. Massasi 48-56 kDa (katta-PRL) - 10-15%, mol bilan polimer shakli. og'irligi 150 kDa (katta-katta-PRL yoki makroprolaktin) oz miqdorda mavjud. Pirs bilan PRL ning izoformasi mavjud. og'irligi 16 kDa (kichik-PRL), sut bezida hosil bo'ladi. Mol bilan PRL ning glikatlanagan shakli. og'irligi 25 kDa bo'lib, bu umumiy PRLning 15% ni tashkil qiladi, uning biologik faolligi glyukozalanmagan shakldagi faollikka nisbatan 20-24% ni tashkil qiladi.

Makroprolaktin PRL bo'lib, u PRL ga G sinf antikorlari bilan immun komplekslarga bog'lanadi. Makroprolaktin qondan monomerik PRLga qaraganda sekinroq chiqariladi va shuning uchun unda ko'p miqdorda to'planishi mumkin. U cheklangan bioaktivlikka ega, shuning uchun makroprolaktinemiya bilan og'rigan bemorlarda giperprolaktinemiya kuzatilmaligi mumkin va shuning uchun davolanishni talab qilmaydi. "Makroprolaktinemiya" atamasi birinchi marta 1985 yilda Jekson va boshqalar tomonidan ishlatilgan.



PRL ning biologik ta'siri

PRL tananing deyarli barcha a'zolari va to'qimalariga ta'sir qiladi, ya'ni. ko'p funksiyali gormon hisoblanadi. U reproduktiv tizimga ta'sir qiladi, ko'payish va laktatsiya, suv-elektrolitlar almashinuvini ta'minlaydi, morfogenez va o'sishga anabolik ta'sir ko'rsatadi, metabolizmga metabolik ta'sir ko'rsatadi, xatti-harakatlarga psixotrop ta'sir ko'rsatadi va immunitetni tartibga solishga ta'sir qiladi.

PRL ning asosiy xususiyatlaridan biri uning sut bezlari va laktatsiya rivojlanishiga ta'sir qilish qobiliyatidir. Tuxumdon estrogenlari bilan birgalikda sut bezlarining o'sishiga yordam beradi, ularda sut hosil bo'lishini rag'batlantiradi va sut oqsillari sintezini kuchaytiradi. Prolaktin shuningdek, luteotrop gormondir, chunki u sariq tananing funksiyasini va progesteron hosil bo'lishini qo'llab-quvvatlaydi.

PRL ning ekstragipofiz sekretyasi

Zamonaviy immuno gistokimyoviy usullar yomon o'smalarda, ichak shilliq qavatida, endometriumda, desidualda, granuloza hujayralarida, buyraklarning proksimal kanalchalarida va buyrak usti bezlarida PRL mavjudligini aniqlash imkonini berdi. Olingan ma'lumotlar PRL tananing barcha hayotiy funksiyalarida ishtirok etishini ko'rsatadi [7].

Endometriumning desidual hujayralari PRL hosil qiladi, bu jarayon urug'lantirilgan tuxum implantatsiyasidan so'ng faollashadi, homiladorlikning 20-26-haftasida cho'qqisiga yetadi va tug'ilishdan oldin kamayadi. PRL ning barcha molekulyar shakllari amniotik suyuqlikda joylashgan bo'lib, uning sintez manbai desidual to'qimadir. Desidual PRL implantatsiya paytida blastotsistning rad etilishini oldini oladi, bachadonning

kontraktil funksiyasini ingibe qiladi, homilada immun tizimining va sirt faol moddasining rivojlanishiga yordam beradi va osmoregulyatsiyada ishtirok etadi.

PRL mavjudligi CSFda topilgan va miya neyronlari tomonidan PRL sekretyasi ehtimolini ko'rsatadigan gipofiz ektomiyadan keyin ham u CSFning doimiyligini, astrositlarga ta'sirini, uyqu va dam olish davrlarini tartibga solishni va ovqatlanish xatti-harakatlarini o'zgartirishni ta'minlaydi. PRL teri tomonidan ishlab chiqariladi, mahalliy sintez manbai biriktiruvchi to'qima fibroblastlari ekanligi aniqlandi.

Deyarli barcha immunokompetent hujayralar PRL retseptorini ifodalaydi. Limfotsitlar va timositlar PRLni sintez qiladi va ajratadi. Tizimli qizil yuguruk, revmatoid artrit, otoimmun tiroidit, diffuz toksik buqoq, tarqoq skleroz kabi autoimmun kasalliklar giperprolaktinemiya bilan kechishi aniqlangan. O'tkir miyeloid leykemiyada qonda PRL darajasining oshishi ham aniqlandi.

Ektopik PRL ishlab chiqarishning fiziologik ahamiyati to'liq aniq emas. Ekstragipofiz PRL sitokin sifatida harakat qilishi va organizmning hayotiy faoliyatini ta'minlashi mumkin deb taxmin qilinadi. Bundan tashqari, ekstragipofiz PRL sintezi uning gipofiz bezi tomonidan ishlab chiqarish yetishmovchiligini qisman qoplashi mumkin.

Qonda PRL darajasining o'zgarishiga olib keladigan fiziologik sharoitlar

PRL sekretyasiga ta'sir qiluvchi va kasalliklar bilan bog'liq bo'lmagan bir qancha fiziologik omillar mavjud (fiziologik giperprolaktinemiya). PRL sekretyasiga eng aniq ta'sir homiladorlik davrida namoyon bo'ladi, bunda PRL sekretyasini



rag'batlantiradigan estrogenlar miqdori ortadi. Homiladorlik davrida PRL darajasi 8-haftadan boshlab oshadi, 20-25 xaftada cho'qqiga etadi, tug'ilishdan oldin pasayadi va laktatsiya davrida yana ko'tariladi. Tug'ilgandan keyin 3-4 hafta ichida PRL darajasi yuqori bo'lib qoladi, tug'ruqdan keyingi davrning 4-6 haftasiga kelib, qondagi PRL miqdori normal holatga qaytadi. Homiladorlik davrida PRL sut bezlarining o'sishi va rivojlanishini rag'batlantiradi, ularni laktatsiyaga tayyorlaydi va sut sekretsiasini rag'batlantiradi. Sariq tananing ishlashiga ta'sir qiluvchi PRL homiladorlikning uzaytirilishiga yordam beradi [8].

PRL homiladorlik paytida platsenta tomonidan chiqariladi, uning darajasi amniotik suyuqlikda ancha yuqori. Homilada PRL sekretsiasini intrauterin rivojlanishning 5-7-haftalarida aniqlanadi va 20-haftaga qadar asta-sekin o'sib boradi. Homiladorlikning oxirida homilada PRL darajasi 250-350 ng / ml ni tashkil qiladi. Homiladagi bu yuqori darajadagi PRL onaning estrogenlari bilan bog'liq ko'rinadi.

Ayollarda PRL ning tarkibi hayz davrining fazasi bilan belgilanadi, lutein fazada u follikulyar fazaga qaraganda bir oz yuqoriroqdir.

PRL ning chiqarilishi uyqu paytida o'rnatilgan neyroendokrin bioritmi tufayli, kunning o'rtasida, katexolaminlar va serotoninning biosinteziga ta'sir qiluvchi neyrotransmitterlarni o'z ichiga olgan proteinli ovqatlarni qabul qilganda, shuningdek PRL ni tartibga solishda ishtirok etadigan stress paytida (o'zgarishlar) kuchayadi. neyrotransmitterlarning sekretsiasini), jinsiy aloqa paytida so'rish va ko'krak uchlarini qo'zg'atish paytida. 10% hollarda

PRL darajasining vaqtinchalik o'sishi stressning natijasi ekanligi qayd etildi.

Giperprolaktinemiya bilan kechadigan patologik sharoitlar

Giperprolaktinemiya ma'lum bir kasallikning fonida yoki davolanishni talab qiladigan dori-darmonlarni qabul qilishda (patologik giperprolaktinemiya) rivojlanishi mumkin.

Giperprolaktinemiya bilan kechadigan patologik sharoitlar gipotalamus-gipofiz tizimining anatomik yoki funksional buzilishlari tufayli rivojlanadi (pastga qarang), ularning chastotasi 60-75% ni tashkil qiladi. Kelib chiqishiga qarab, ular shartli ravishda o'simta giperprolaktinemiyasi (prolaktinoma) va o'simta bo'lmagan genezisga bo'linishi mumkin. 60% hollarda laktatsiya davridan tashqari giperprolaktinemiya barcha gipofiz adenomalarining 40% ni tashkil etadigan laktotrofik adenomalar (prolaktinomalar) natijasidir [9]. O'simta hajmiga qarab, prolaktinoma mikroprolaktinoma (10 mm gacha) va makroprolaktinoma (10 mm dan ortiq) deb tasniflanadi. Kamdan kam hollarda prolaktinomalar irsiy kasallikning ko'rinishlaridan biri bo'lishi mumkin, ya'ni 1-toifa ko'p endokrin neoplaziya sindromi yoki ular oilaviy izolyatsiya qilingan prolaktinomalar bo'lishi mumkin. Populyatsiyada prolaktinomalarning aniq tarqalishi noma'lum. Mikroprolaktinomalar makroprolaktinomalariga qaraganda tez-tez uchraydi. Prolaktinomalarning shakllanishi laktotrofik gipofiz hujayralarining neoplastik o'zgarishi bilan bog'liq bo'lib, bu bilan bog'liq holda qonda PRL darajasi oshadi.

Patologik giperprolaktinemiya birlamchi gipotireozlarda, tuxumdon polikiztoz sindromida (PCOS), buyrak usti



bezlari po'stlog'ining yetishmovchiligi, tug'ma buyrak usti bezlari po'stlog'ining yetishmovchiligining disfunktsiyasi, jigar sirrozi, qandli diabetda, surunkali buyrak etishmovchiligi, gormonal faol tuxumdonlar bilan og'rig'an bemorlarda ham aniqlanadi. Giperprolaktinemiya bilan, qalqonsimon bez gormonlar tarkibining pasayishiga javoban, qalqonsimon bezni ogohlantiruvchi gormon (TSH) va PRL sekretsiasini faollashtiradigan tiroliberin sekretsiasini buziladi. Ushbu gormonal kasalliklarni, shu jumladan giperprolaktinemiyaning normalizatsiya qilish gipoterozni davolashga qaratilgan bo'lishi kerak. PCOSda prolaktin sekretsiasining oshishi gipofiz laktotroflariga yuqori estrogen darajasining ogohlantiruvchi ta'siri, shuningdek, PCOSda mustaqil giperprolaktinemiyaning mumkin bo'lgan rivojlanishi bilan bog'liq.

Giperprolaktinemiyaning davolash

Giperprolaktinemiya bilan davolash barcha holatlarda amalga oshirilmaydi. Klinik ko'rinishlarsiz (hayz ko'rishning buzilishi, bepushtlik, galaktoreya va boshqalar) haqiqiy doimiy giperprolaktinemiya bilan davolanish shart emas. Giperprolaktinemiya klinik belgilar (hayz davrining buzilishi, galaktoreya va boshqalar) bilan birlashganda yoki MRIda gipofiz bezining mikro va makroprolaktinomasi mavjudligida faol davolash kerak.

Giperprolaktinemiya bilan og'rig'an bemorlarni davolash usuli kasallikning tabiati bilan belgilanadi. Giperprolaktinemiyaning har qanday shakli bo'lgan bemorlarni davolashning ustuvor yo'nalishi dofamin agonistlari bilan dori-darmonlarni davolashdir. Bunday terapiya patogenetik jihatdan asoslanadi va

davolashning jarrohlik usullari va radiatsiya terapiyasiga nisbatan juda ko'p afzalliklarga ega. Dofamin agonistlarini qo'llash bilan PRL sintezi va sekretsiasini pasayadi va adenoma hajmi kamayadi [10].

Hozirgi vaqtda O'zbekiston sharoitida dofamin agonistlarining quyidagi dorilari ro'yxatga olingan va qo'llaniladi:

◆Kabergolin ergolin selektiv D2-dofamin retseptorlari agonisti bo'lib, uzoq yarimparchalanish davri bo'lib, uni haftasiga 1-2 marta (Dushanba va payshanba kech soat 21:00) qo'llash tavsiya etiladi. Dastlabki doza haftasiga 0,25-0,5 mg ni tashkil qiladi, so'ngra PRL darajasi normallasguncha doza oshiriladi. O'rtacha doza 1 mg / haftagacha bo'lishi mumkin, garchi ba'zi hollarda u ko'proq ham bo'lishi mumkin - 3-4,5 mg / hafta;

◆Bromokriptin ergolin selektiv bo'lmagan dofamin retseptorlari agonisti bo'lib, ko'plab yon ta'sirlarni aniqlaydi. Boshlang'ich doza 1,25 mg / kun, terapevtik diapazon 2,5-7,5 mg / kun;

Dofamin agonistlarini qabul qilishda nojo'ya ta'sirlar ko'pincha terapiyaning dastlabki davrida paydo bo'ladi. Yurak-qon tomir tizimining eng keng tarqalgan buzilishlari - postural gipotenziya, ortostatik kollaps, asab tizimi - bosh og'rig'i, uyquchanlik, uyqusizlik, zaiflik, oshqozon-ichak trakti - ishtahani yo'qotish, ko'ngil aynishi, qusish, dispepsiya, ich qotishi. To'g'ri terapiya va birinchi navbatda past boshlang'ich doza bilan yon ta'siri minimaldir [11,12].

Davolashning davomiyligi giperprolaktinemiya tufayli kelib chiqqan kasallikning tabiati bilan belgilanadi.

Xulosa Giperprolaktinemiyaning davolash PRLni meyyorga keltirish va minustral siklni normallashtirish orqali ayollarda bepushtlikni davolash va fertil



yoshdagi ayollarni xomiladorlikni
kuzatilishini amalga oshirish mumkin.

References:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.: Триада; 2004.
2. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Камилова Д.П., Хачатрян А.М. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению. Гинекология. 2011; (6): 4—7.
3. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. Ожирение и метаболизм. 2014; (1):5—18.
4. Калиниченко С.Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии. М.: Практическая медицина; 2014.
5. Дедов И.И., ред. Клиническая нейроэндокринология. М.; 2011: 109—36.
6. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
7. Быканова К.С., Пигарова Е.А. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы. Вестник репродуктивного здоровья. 2011; (1): 16—8.
8. 18. Ларина А.А., Григорян О.В., Андреева Е.Н., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия и беременность. Проблемы репродукции. 2013; (3): 13—7.
9. Быканова Н.С., Пигарова Е.А. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы. Вестник репродуктивного здоровья. 2011; (1): 18—21.
10. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс. Интегративная роль пролактина. Ожирение и метаболизм. 2014; (1): 5—18.
11. Астафьева Л.И. Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактин-секретирующих макроаденом гипофиза: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2012.
12. Жукова Э.Ц., Мельниченко Т.А., Романцова Т.И., Дзеранова Л.К. Беременность и роды у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. Вестник репродуктивного здоровья. 2009; (1): 20—5.