

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Мамметгулыева М.Г.¹

¹*Чувашский государственный университет им И.Н.Ульянова, Чебоксары.*

e-mail: mayagozel.mamedkulieva@bk.ru

Аннотация: Гиперпролактинемия является одним из наиболее распространенных эндокринных расстройств гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождается стойким избыточным содержанием пролактина в сыворотке крови и приводит к нарушению репродуктивной и сексуальной функции, а также к галакторее. Гиперпролактинемия может также развиваться из-за расстройств гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под воздействием фармакологических препаратов. Ошибки в дифференциальной диагностике синдрома гиперпролактинемии чаще всего вызваны неправильно собранным анамнезом и (или) артефактами лабораторных исследований. При впервые выявленном повышенном уровне пролактина большинство российских экспертов придерживаются мнения о необходимости как минимум двукратного проведения лабораторного анализа (уровень доказательности 2, класс рекомендаций С), а иногда целесообразно проводить трехкратных исследований гормона. В зарубежных рекомендациях говорится, что одного выявления повышенных уровней пролактина в крови достаточно для постановки диагноза при условии, что проба была получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венепункции.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, лабораторная диагностика

LABORATORY DIAGNOSIS OF HYPERPROLACTINEMIA

Mammetgulyyeva M.G.¹

¹*Chuvash State University, Cheboksary, e-mail: mayagozel.mamedkulieva@bk.ru*

Annotation: Hyperprolactinemia is one of the most common endocrine disorders of the hypothalamic-pituitary system, accompanied by persistent excess prolactin content in the serum and leading to impaired reproductive and sexual function, as well as to galactoray. Hyperprolactinemia can also develop due to disorders of hypothalamic-pituitary dopaminergic relationships under the influence of pharmacological drugs. Errors in the differential diagnosis of hyperprolactinemia syndrome are most often caused by improperly collected history and/or artifacts of laboratory studies. When the elevated level of prolactin was first identified, most Russian experts are of the opinion that at least double laboratory analysis (evidence level 2, grade of recommendations C), and sometimes it is advisable to conduct three-fold studies of the hormone. In foreign recommendations it is stated that a single detection of elevated levels of prolactin in the blood is sufficient for diagnosis, provided that the sample was obtained from a patient who does not experience excessive stress in venepuncing.

Keywords: prolactin, hyperprolactinemia, laboratory diagnostics

Введение

Обзор литературы сообщает читателю об основных клинических проявлениях гиперпролактинемии — распространенного эндокринного расстройства гипоталамо-гипофизарной системы. В статье названы показания к исследованию уровня пролактина, перечислены основные фармакологические препараты, назначение которых может вызвать лекарственно-обусловленную гиперпролактинемию. Рассмотрены особенности лабораторной диагностики синдрома гиперпролактинемии — от этапа подготовки пациентов к исследованию до интерпретации результатов.

Цель исследования

Для правильной и достоверной диагностики гиперпролактинемии необходимо тщательно соблюдать правила подготовки пациента к исследованию, при необходимости — определять долю малоактивных форм гормона и тщательно интерпретировать результаты с учетом анамнеза пациента.

Материал и методы исследования

Пролактин (ПРЛ) — одноцепочечный полипептид, один из гормонов передней доли гипофиза, относится к семейству гормонов роста [1]. Больше синтезируется и секретируется клетками гипофиза — лактотрофами, в меньшей степени в секреции пролактина участвуют другие ткани (молочная железа, плацента, центральная нервная система и др.). Синтез и секреция пролактина гипофизом в значительной степени регулируется ингибиторами (дофамин) и активаторами (пролактолиберин), образованными в гипоталамусе. Повышенный уровень эстрогенов в крови также стимулирует синтез и секрецию пролактина [1, 2]. Пролактин физиологически опосредует реакции ткани на гормональную стимуляцию (ангиогенез в репродуктивной системе) или изменения в окружающей среде (в ответ на ишемию ткань может расширять сосудистую сеть) [3].

Гиперпролактинемия: основные клинические проявления

Гиперпролактинемия является одним из наиболее распространенных эндокринных расстройств гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающимся стойким избыточным содержанием пролактина в сыворотке крови и приводящее к нарушению репродуктивной и сексуальной функции, а также к галакторее. Гиперпролактинемия возникает при многих патологических состояниях, в том числе заболеваниях, повреждениях или опухолях гипоталамуса или гипофиза, многих эндокринных патологиях (гипофункция щитовидной железы, недостаточность или врожденная дисфункция коры надпочечников, синдром поликистозных яичников, эктопическая секреция гормонов), а также почечной недостаточности, циррозе печени, гиповитаминозе В6 [2,3,4].

При гиперпролактинемии у детей обоих полов отмечается задержка полового развития, у взрослых лиц — снижение полового влечения, бесплодие, кроме того, у женщин наблюдаются нарушения менструального цикла, фригидность, у мужчин — снижение потенции, олигозооспермия [4, 5]. Показаниями к исследованию уровня пролактина у женщин являются [2–5]:

- циклические боли в молочной железе;
- ановуляция;
- олигоменорея; аменорея; дисфункциональные маточные кровотечения;
- диагностика полового инфантилизма;
- комплексная оценка функционального состояния фетоплацентарного комплекса;
- дифференциальная диагностика истинного перенашивания беременности;
- нарушение лактации в послеродовом периоде;
- тяжело протекающий климакс;
- ожирение;
- гирсутизм.

У мужчин:

- снижение либидо и потенции;
- гинекомастия.

Лекарственно-обусловленная гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия также может развиваться вследствие нарушений гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов. Лекарственно-обусловленную гиперпролактинемию может спровоцировать применение фармакологических препаратов из групп нейролептиков, психотропных препаратов, антипсихотических препаратов, анестетиков, калийсберегающего диуретика — верошпирона, агонистов ацетилхолина, наркотических препаратов, стимуляторов высвобождения катехоламинов, блокаторов дофаминовых рецепторов, ингибиторов синтеза дофамина, нейропептидов, опиатов, эстрогенов и других [3, 4, 7, 9, 13]. Отмечается, что нейролептики в наибольшей степени повышают уровень пролактина по сравнению с другими группами препаратов [6, 9, 12]. В зарубежной литературе довольно часто нейролептики подразделяют на «пролактин-повышающие» препараты и «пролактин-сберегающие» [7, 13]. В некоторых случаях наблюдается идиопатическая гиперпролактинемия.

Результаты исследования и их обсуждение

Лабораторная диагностика и интерпретация результатов

Для определения концентрации пролактина в крови используют иммунохимические методы. При интерпретации результатов лабораторного исследования следует учитывать, что референсные интервалы концентрации пролактина отличаются при применении различных методов исследования и использовании наборов разных производителей. Немало вопросов возникает при выявлении повышенного общего пролактина в сыворотке крови, что является основным диагностическим критерием гиперпролактинемии. Повышение концентрации ПРЛ в сыворотке крови не всегда является показателем истинного увеличения уровня биологически активного гормона, поскольку ПРЛ крови представлен несколькими формами, отличающимися по ММ и биологической активности [4, 5, 14]:

- мономерный, или низкомолекулярный ПРЛ (монПРЛ, нмПРЛ), ММ 23 кД, основной продукт секреции клеток гипофиза, биологически активная форма;
- димерный, или высокомолекулярный ПРЛ (димПРЛ, вмПРЛ, big), ММ 50–60 кД, образован из двух молекул монПРЛ за счет формирования дисульфидных или нековалентных связей между аминокислотными цепями гормона, биологически неактивная форма;
- макропролактин (мПРЛ, big-big), ММ 150–170 кД, комплекс монПРЛ и аутоантител (IgG), малоактивная форма.

Содержание пролактина в крови обычно на 85% состоит из низкомолекулярной (биологически активной) формы гормона и на 15% — из полимерных молекул с низкой биологической активностью (макропролактин) [4, 5]. Однако при обследовании в Японии более полутора тысяч пациенток отделений акушерства и гинекологии макропролактинемии нашли только у 4% [11]. При высоких значениях концентрации пролактина в крови и отсутствии характерных клинических симптомов гиперпролактинемии целесообразно определить уровень макропролактина. В настоящее время существует целый ряд методов, позволяющих определить содержание макропролактина [12, 15]. Стандартом в исследовании форм ПРЛ является гель-фильтрационная хроматография. Использование данной методики позволяет определить уровень не только мономерного ПРЛ, но также big- и big-big-форм. Недостатком его использования являются высокая трудоемкость и значительная стоимость, что не позволяет применять этот метод в повседневной лабораторной практике. Более быстрыми и дешевыми методами являются ультрафильтрация, иммуносепарация и разделение с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ). L. Kavanagh и соавт. [12] при сравнении нескольких методов определения макропролактина обнаружили, что именно преципитация с ПЭГ демонстрировала наибольшую корреляцию полученных результатов с гель-фильтрационной хроматографией. В настоящее время метод выявления макропролактина в крови при использовании реакции преципитации с ПЭГ получил наибольшее

распространение

в практике.

При взятии образцов крови для исследования следует уделить особое внимание подготовке пациента и условиям взятия биологического материала. Поскольку секреция пролактина подчиняется циркадным суточным ритмам (во время ночного сна его уровень растет и достигает максимума, после пробуждения — концентрация пролактина резко уменьшается, достигая минимума в поздние утренние часы), сбор образцов биоматериала для исследования следует проводить в строго определенное время. Также необходимо учитывать, что у женщин уровень пролактина варьирует в зависимости от фазы менструального цикла (в лютеиновую фазу менструального цикла уровень пролактина выше, чем в фолликулярную). Общепринятые рекомендации по взятию крови для исследования концентрации пролактина — сбор образцов биоматериала для исследования следует проводить в 8–9 часов утра натощак (не менее 8 и не более 14 часов голодания), у женщин в фолликулярную фазу цикла, накануне и в день сдачи анализа избегать стрессовых состояний, физических нагрузок. Для исключения физиологического повышения уровня пролактина в крови рекомендуется за 1 день до проведения исследования исключить половые контакты, тепловые воздействия (баня, сауна), за 1 час — курение. Перед процедурой желательно отдохнуть 10–15 минут [2,4,5]. Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлена не только транзиторным повышением гормона при различных физиологических состояниях или вскоре после них, но и связана с существенной вариабельностью показателей у одного и того же больного при соблюдении всех рекомендаций по сбору образцов крови. При впервые выявленном повышенном уровне пролактина большинство российских экспертов придерживаются мнения о необходимости как минимум двукратного проведения лабораторного анализа (уровень доказательности 2, класс рекомендаций C), а иногда целесообразно проведение троекратных исследований гормона [2, 8]. В зарубежных рекомендациях указывается, что однократное выявление повышенного уровня пролактина в крови достаточно для постановки диагноза при условии, что проба была получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венепункции [2, 9].

Дифференциальная диагностика синдрома гиперпролактинемии

Ошибки в дифференциальной диагностике синдрома гиперпролактинемии чаще всего обусловлены неправильно собранным анамнезом и (или) артефактами лабораторных исследований. При пролактиномах степень повышения уровня пролактина, как правило, коррелирует с размерами опухоли. Диагноз пролактиномы может быть ошибочно установлен у больных с гормонально неактивными макроаденомами, сопровождающимися умеренной гиперпролактинемией вследствие повреждения дофаминергических нейронов ножки

гипофиза. Это состояние нужно дифференцировать с феноменом Hook-эффекта, который выражается в ложном занижении показателей пролактина при чрезмерно высоких концентрациях гормона в сыворотке крови. Подозрение на присутствие Hook-эффекта должно возникнуть при выявлении макроаденомы с выраженной клиникой гиперпролактинемии на фоне умеренного повышения уровня пролактина. Для определения истинных значений гормона и исключения Hook-эффекта необходимо повторить анализ после разведения образца сыворотки 1:100 (уровень доказательности 1, класс рекомендаций, А) [1, 2, 8, 9]. В противоположной ситуации, когда на фоне высоких значений уровня пролактина в крови отсутствуют характерные клинические симптомы гиперпролактинемии, возникают показания для определения уровня макропролактина. В настоящее время принято констатировать макропролактинемия, если процентное содержание макропролактина, определенного при помощи гель-фильтрационной хроматографии, достигает 30–60 процентов. В отношении метода ПЭГ-преципитации этот показатель принят за 60 процентов [16]. В таком случае констатируют феномен макропролактинемии, который выявляется в 40 процентах случаев гиперпролактинемии, из них 20 процентов составляют пролактиномы. Пациенты с макропролактинемией могут иметь отдельные симптомы, характерные для гиперпролактинемии, например, галакторею (в 20% случаев), нарушения менструальной функции (45%) [9, 10]. В случаях отсутствия клинических проявлений при уровне макропролактина более 60 процентов врачи-клиницисты и клинической лабораторной диагностики условились, что состояние будет носить название феномена макропролактинемии (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В) [2]. Как правило, такие пациенты не нуждаются в терапии. Однако в некоторых случаях имеет место гипердиагностика, и назначается ненужное или некорректное лечение [2, 3, 8, 10].

Выводы

Таким образом, для правильной и достоверной диагностики гиперпролактинемии следует тщательно соблюдать правила подготовки пациента к исследованию, при необходимости — определять долю малоактивных форм гормона и осторожно интерпретировать результаты с учетом анамнеза пациента.

Список литературы

1. Шамитова Е.Н., Иванова Е.В., Шурякова Е.А. Тканеспецифические эффекты рецепторов пролактина //В сборнике: Современные вопросы оториноларингологии. материалы научно-практической конференции. Чебоксары, 2020. С. 129-135.
2. Шамитова Е.Н., Макарова Е.С., Федотова Э.О., Кустова М.С. Возможности использования динамики изменения соотношения изоформ рецепторов пролактина в

- диагностике различных патологий // В сборнике: Современные проблемы химии, технологии и фармации. сборник материалов международной научно-практической конференции. Чебоксары, 2020. С. 355-358.
3. Шамитова Е.Н., Сымулова И.С., Леванова М.М., Кашеварова Э.А. Механизмы и факторы ангиогенеза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 9. С. 30-34.
 4. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л. Я. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Проблемы эндокринологии. 2013. № 6. С. 19–26.
 5. Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О. А. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии // Репродуктивная эндокринология. 2012. № 1. С. 26–44.
 6. Творогова М.Г., Морозов Ю.А., Санфирова В. М. Пролактин // Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник. Под редакцией В. И. Покровского, М. Г. Твороговой, Г. А. Шипулина. — М.: Издательство БИНОМ, 2013. С. 542–543.
 7. Юнилайнен О. А. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков: клинические подходы и возможности терапии» // М.: 2015.
 8. Carvalho M., Gois C. Hyperprolactinemia in mentally ill patients // Acta Med Port. 2011. Vol. 24. P. 1005–1012.
 9. Colao A. The prolactinoma // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009. Vol. 23. P. 575–596.
 10. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline, 2011.
 11. Donadio F., Barbieri A., Angioni R. Et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features // Eur. J. Clin. Invest. 2007, Vol. 37. P. 552–557.
 12. Hattori N., Aisaka K., Shimatsu A. A possible cause of the variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems // Clin Chem Lab Med. 2016. Vol. 54. P. 603–608.
 13. Kavanagh L., McKenna J., Fahie-Wilson M. et al. Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. Clin Chem. 2006. Vol. 52. P. 1366–1372.
 14. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A., Kleinberg D., Montori v. , Schlechte J. and Wass J. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96 P. 273–288.
 15. Montejo A. Prolactin awareness: An essential consideration for physical health in schizophrenia // European Neuropsychopharmacology. 2008. Vol. 18. P. 109–115.
 16. Quinn A., Rubinas T., Garbincius C., Holmes E. Determination of ultrafiltrable prolactin: elimination of macroprolactin interference with a monomeric prolactin-selective sample pretreatment // Arch Pathol Lab Med. 2006. Vol. 130. P. 1807–1812.
 17. Toldy E., Locsei Z., Szabolcs I. et al. Macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemia // Orv Heti. 2003. Vol. 144. P. 2121–2127.