

Добавляет  
ценность диагнозуЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

РЫКОВА О.В.

Руководитель клинического направления лабораторной диагностики компании «Синэво»

## ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

**Резюме.** В статье представлены современные лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии и контроля эффективности лечения согласно руководству *Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011 г.*

**Ключевые слова:** пролактин, макропролактин, гиперпролактинемия, бесплодие.

### Введение

Гиперпролактинемия является одним из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов и может быть как проявлением самостоятельного заболевания (пролактиномы, которая чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и составляет примерно 40 % всех опухолей гипофиза), так и синдромом, сопровождающим целый ряд других заболеваний гипоталамо-гипофизарной области (опухоли, травмы), эндокринные заболевания, соматическую патологию, нервнорефлекторные поражения, может иметь ятрогенный характер (препарат-индуцированная гиперпролактинемия). Данная патология чаще встречается у женщин при наличии нарушений со стороны репродуктивного здоровья, однако не менее актуально это и при обследовании мужчин с теми или иными нарушениями со стороны сексуального здоровья и репродукции, так как при соотношении 1 : 6–10 (женщины : мужчины) установлено, что частота макроаденом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более поздней постановки диагноза.

Несмотря на многообразие причин повышения уровня пролактина (ПРЛ), клинические проявления и основные принципы диагностики данного синдрома едины и базируются на лабораторных методах оценки уровня гормона в крови. Кроме того, лабораторная диагностика позволяет провести дифференциальную диагностику возможных причин для постановки этиологического диагноза и возможно-

сти назначения лечения в соответствии с основным диагнозом, т.к. достичь нормализации уровня ПРЛ в случаях, когда гиперпролактинемия сопровождается другими заболеваниями, невозможно (например, при гипотиреозе без нормализации тиреоидного статуса лечение гиперпролактинемии неэффективно). Ниже приводятся современные алгоритмы лабораторной диагностики при постановке диагноза и контроле эффективности лечения в соответствии с руководством *Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011 г.*

### Основные сведения о пролактине

На сегодняшний день доказано, что секреция ПРЛ происходит не только в лактотрофах гипофиза под контролем синтезируемого гипоталамусом допамина, ингибирующего его секрецию, но и в других тканях организма. Являясь гормоном, ПРЛ не имеет эндокринного органа-мишени, поэтому классического варианта гормонально опосредованной системы обратной связи не существует. Структурно ПРЛ подобен гормону роста, главным органом-мишенью являются молочные железы, где осуществляется функция лактогенеза и галактопоэза. Однако спектр воздействия ПРЛ на различные органы и системы значительно шире, что определяет его ключевое зна-

© Рыкова О.В., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

чение в функционировании многих систем организма, и в первую очередь репродуктивной.

ПРЛ представлен в трех разных формах:

— мономерная форма является основной, составляет 80 % от уровня общего пролактина, является активной с биологической и иммунологической точки зрения;

— димерная форма (big-пролактин) составляет 5–20 % от уровня общего ПРЛ, является его биологически неактивной фракцией;

— тетраметрическая форма (big-big-пролактин) составляет только 0,5–5 % от уровня общего ПРЛ, обладает низкой биологической активностью.

У здоровых людей повышение уровня пролактина происходит при стрессе, гипогликемии, во время сна, физических нагрузок, после полового акта, стимуляции сосков. Поэтому при направлении на данное исследование или интерпретации повышенных уровней необходимо исключить факт влияния вышеперечисленных факторов. Оптимальным временем для определения являются утренние часы, не позднее чем через 2 часа после пробуждения. Во время беременности происходит повышение уровня пролактина под влиянием повышенных уровней эстрогена и прогестерона. После родов уровень пролактина нормализуется в течение 4–6 недель. Лактация обуславливает быстрый рост концентрации пролактина, но его базальный уровень в этот период существенно не повышается. Высокая концентрация пролактина подавляет образование гормонов в яичниках, а также продукции и секреции гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к развитию гипогонадизма с соответствующей клинической картиной. Гиперпролактинемия (у мужчин и женщин) является наиболее распространенной причиной бесплодия.

## Клиника гиперпролактинемии

Клиническая картина определяется, с одной стороны, влиянием высоких уровней пролактина (в первую очередь на репродуктивную систему), а с другой стороны, эффектом влияния опухолевой массы на окружающие структуры.

1. Расстройства со стороны репродуктивной системы: у женщин — нарушения менструальной функции, бесплодие, галакторея; у мужчин — снижение либидо, эректильная дисфункция, импотенция, изменения в спермограмме (снижение количества и подвижности сперматозоидов), гинекомастия. В результате гормональных изменений развиваются метаболические нарушения: гиперинсулинемия, ожирение, остеопороз.

2. Головная боль и нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение остроты зрения) как результат давления опухолевой массы на окружающие структуры.

3. Психоэмоциональные нарушения.

## Лабораторная диагностика

Основным методом оценки гормонального статуса для постановки диагноза и проведения дифференци-

альной диагностики, контроля эффективности лечения является лабораторная диагностика. На сегодняшний день диагностические алгоритмы базируются на оценке общего пролактина и выявлении его фракций (процентного содержания макропролактина).

Согласно руководству *Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* (2011 г.), для постановки диагноза гиперпролактинемии рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ (уровень доказательности I, ++++). Однако существует целый ряд факторов, которые должны быть учтены при направлении на исследование или интерпретации уже полученных результатов лабораторного тестирования:

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: коитус, интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венепункции), лактация, беременность. Влияние данных факторов должно быть исключено или учтено при получении повышенных уровней для исключения возможности получения ложноположительных результатов.

2. Фармакологические препараты повышают уровень ПРЛ: эстрогены, оральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов дофамина (фенотиазины), антагонисты дофамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты (H<sub>2</sub>), холинергические агонисты, анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов. Согласно руководству, данные препараты должны быть отменены (при клинической возможности) на 3 дня или заменены препаратами, которые не стимулируют синтез ПРЛ. В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование (в условиях отмены) или учет возможности препарат-индуцированной гиперпролактинемии при постановке этиологического диагноза заболевания. В случае получения нормальных уровней ПРЛ на фоне приема вышеперечисленных препаратов проводить дополнительное тестирование нет необходимости: гиперпролактинемия в данных случаях исключается. С другой стороны, необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ, — дофаминергических (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинерол).

При обнаружении повышенного уровня ПРЛ необходимо исключение гиперпролактинемии за счет увеличения гормонально неактивной фракции — макропролактинемии. Согласно руководству, приблизительно в 40 % всех случаев гиперпролактинемии наблюдается макропролактинемия. В основном данное повышение ПРЛ бессимптомно и в специфическом лечении не нуждается, однако, как отмечается в руководстве, приблизительно в 20 % случаев наблюдается галакторея, в 48 % — олигоменорея, в 20 % случаев по данным инструментальных методов диагностики выявляются аденомы гипофиза. Наи-

более распространенным способом оценки фракций является метод иммунного анализа (иммунохемилюминесценции) для определения уровня ПРЛ до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгликолем, который осаждает фракции ПРЛ, связанные с иммуноглобулинами (макропролактин). В данном случае тестируется уровень общего ПРЛ и мономерного ПРЛ (после проведения реакции осаждения) и рассчитывается процентное содержание макропролактина. В результате выдаются все три показателя, которые позволяют клиницисту оценить уровень ПРЛ в день взятия биологического материала и процентное содержание фракции макропролактина. При выполнении данного исследования на реагентах компании Roche на аппаратах Cobas положительным результатом считается уровень макропролактина выше 60 %, что говорит о том, что повышенный уровень ПРЛ не связан с гормонально-активной фракцией, и это необходимо учитывать при определении тактики ведения (лечения) данного пациента. При значениях менее 40 % результат является отрицательным и выявленная гиперпролактинемия является истинной, требующей соответствующей терапии. При значениях 40–60 % результат рассматривается как сомнительный и тактика ведения определяется клиникой и данными дополнительных исследований.

Выявление повышенного уровня ПРЛ требует обязательного исключения у пациента гипотиреоза (равно как и наоборот, при наличии гипотиреоза всегда необходима оценка уровня ПРЛ для возможности правильной интерпретации имеющихся клинических проявлений): отсутствие нормализации тиреоидного статуса пациента не позволит эффективно нормализовать уровень ПРЛ. В данном случае наиболее оптимальным комплексом является оценка уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4 свободный).

Согласно руководству, в случае выявления гиперпролактинемии необходимо исключение других опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Например, при соматотропиноме возможно сочетание с пролактиномой (что будет сопровождаться гиперпролактинемией), однако возможны варианты наличия клиники гиперпролактинемии без повышения уровня ПРЛ за счет лактотропного действия соматотропного гормона (СТГ). Оптимальным лабораторным тестом оценки соматотропной функции, согласно руководству Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly — 2011 Update, American Association of Clinical Endocrinologists, 2011 г., является определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который наиболее корректно показывает уровень продукции СТГ и что самое важное — обладает высокой диагностической чувствительностью с ранних стадий нарушений гормонального статуса организма. Кроме того, в руководстве указан целый ряд других заболеваний, которые могут сопро-

вождаться гиперпролактинемическим синдромом: это различные гипоталамо-гипофизарные поражения — гранулемы, травмы, включая операционные, воспалительные поражения, воздействие облучения, разнообразные опухоли — краниофарингеомы, герминомы, метастазы других опухолей, менингиомы, аденомы гипофиза, сопровождающиеся гиперсекрецией других гормонов, травмы. Необходимо учитывать возможность развития гиперпролактинемического синдрома при почечной недостаточности. При этом важно отметить, что диализ не дает эффективного снижения уровня ПРЛ (только трансплантация почки приводит к нормализации уровня ПРЛ). Кроме того, травмы грудной клетки, эпилептические эпизоды, синдром поликистозных яичников могут сопровождаться повышением уровня ПРЛ.

Особое внимание необходимо обращать на результаты ПРЛ в пределах нормы или незначительно повышенные и данные за аденому (в первую очередь макроаденому): в силу особенностей проведения иммунного анализа высокие уровни ПРЛ приводят к так называемому hook-effect, когда получают ложно-отрицательные результаты. Согласно руководству, в данных ситуациях необходимо тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1 : 100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (снижения уровня ПРЛ). Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может быть при уровнях ПРЛ, превышающих 12 690 нг/мл.

Оценка уровня гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) является необходимой при выявлении гиперпролактинемии для обнаружения гипогонадотропного гипогонадизма и определения объема лечения.

После постановки диагноза и определения объема лечения для контроля эффективности используют только динамику уровня ПРЛ (достижение нормального уровня гормона) в соответствии с данными об уменьшении объема опухоли: не всегда есть прямая корреляция, в части случаев наблюдается только нормализация гормонального статуса, в других — уменьшение объема опухоли без полной нормализации уровня ПРЛ. Наиболее неблагоприятным вариантом является отсутствие положительной динамики обоих показателей эффективности проводимого лечения.

После достижения ремиссии проводится контроль ПРЛ для возможности своевременного выявления рецидива под контролем данных инструментальных исследований и оценки полей зрения у окулиста. Особую категорию контроля за рецидивом составляют беременные после эффективного лечения пролактиномы: учитывая сложности интерпретации уровня ПРЛ во время беременности (физиологическое увеличение), в руководстве рекомендовано не использовать уровни ПРЛ для контроля за рецидивом пролактиномы (уровень доказательности I, ++++). Оценка полей зрения и в случае необходи-

мости МРТ составляют диагностический комплекс выявления рецидива у данной категории пациентов.

## Заключение

Высокая распространенность гиперпролактинемического синдрома как самостоятельного заболевания или сопровождающего другие заболевания синдрома приводит к необходимости обязательного исключения данной патологии во всех случаях имеющих нарушений менструального цикла, гиперандрогенных проявлений, бесплодия, галактореи. Особое внимание необходимо обращать на сочетание с головными болями, нарушениями со стороны зрения (полей зрения). В случае ведения бесплодных пар исключение гиперпролактинемического синдрома необходимо не только у женщин, но и в большинстве случаев у мужчин, т.к. клиническими проявлениями являются нарушения эректильной функции, снижение либидо, нарушения в спермограмме в результате развивающегося гипогонадотропного гипогонадизма (снижение количества сперматозоидов, их подвижности) и, соответственно, развивающегося бесплодия, в тяжелых случаях — галактореи, мастопатии.

Основным методом в постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики является

лабораторная диагностика: определение уровня ПРЛ и исключение макропролактинемии. Обязательным при направлении на исследование и интерпретации результатов является учет факторов, которые могут повышать уровень гормона (физиологические и фармакологические причины). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных уровней и данных за макроаденому необходимо тестирование уровня пролактина в условиях разведения 1 : 100. Учитывая, что гиперпролактинемический синдром может сопровождать целый ряд других заболеваний, для определения объема лечения необходимо исключение данных патологий для обеспечения эффективного лечения.

## Список литературы

1. *Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2011 // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — February 2011. — 96 (2). — 273-288.*

2. *Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly — 2011 Update, American Association of clinical endocrinologists, AACE Acromegaly Guidelines // Endocr. Pract. — 2011. — 17 (Suppl. 4).*

Получено 19.06.15 ■

Рикова О.В.

Керівник клінічного напрямку лабораторної діагностики компанії «Синево»

### ЛАБОРАТОРНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

**Резюме.** У статті представлені сучасні лабораторні аспекти діагностики гіперпролактинемії та контролю ефективності лікування згідно з настановою Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011 р.

**Ключові слова:** пролактин, макропролактин, гіперпролактинемія, безплідність.

Rykova O.V.

The Head of Clinical Laboratory Diagnostics of Synevo Company

### LABORATORY ASPECTS OF HYPERPROLACTINEMIA DIAGNOSIS

**Summary.** The paper presents the modern laboratory aspects of diagnosing hyperprolactinemia and monitoring the effectiveness of treatment according to the Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011.

**Key words:** prolactin, macroprolactin, hyperprolactinemia, infertility.