

Диагностика гиперпролактинемии у мужчин: лабораторные аспекты

О.В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

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: эректильная дисфункция, бесплодие, пролактин, макропролактин, гиперпролактинемия.

Гиперпролактинемия является одним из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов, который 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 (опухоль, травмы), эндокринные заболевания, соматическую патологию, нервно-рефлекторные поражения, может иметь ятрогенный характер (лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия). Данная патология чаще встречается у женщин, однако, не менее актуально исключение данной патологии у мужчин с теми или иными нарушениями со стороны сексуального здоровья и репродукции. Это обусловлено тем, что при соотношении заболеваемости женщины : мужчины 1:6–10 установлено, что частота макроаденом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более позднего установления диагноза, поэтому тема исключения гиперпролактинемии у мужчин является актуальной для практических врачей, занимающихся вопросами репродуктивного здоровья мужчин.

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 гиперпролактинемии для установления этиологического диагноза и назначения лечения в соответствии с основным диагнозом, поскольку достичь нормализации уровня ПРЛ в случаях, когда гиперпролактинемия сопровождается другими заболеваниями, невозможно (например, при гипотиреозе без нормализации тиреоидного статуса лечение гиперпролактинемии неэффективно). В статье освещены современные алгоритмы лабораторной диагностики при установлении 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 дофамина, 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 нет. Структурно он подобен гормону

роста, главным органом-мишенью являются грудные железы, однако спектр воздействия на различные органы и системы значительно шире, что определяет его ключевое значение в функционировании многих систем организма, и в первую очередь репродуктивной.

ПРЛ представлен тремя разными формами, которые отличаются гормональной активностью:

- мономерная форма – является основной формой, составляет 80% уровня общего ПРЛ, активная с биологической и иммунологической точки зрения;
- димерная форма («big» ПРЛ) – составляет 5–20% уровня общего ПРЛ, является биологически неактивной фракцией ПРЛ;
- тетраметрическая форма («big-big» ПРЛ) – составляет только 0,5–5% уровня общего ПРЛ, обладает низкой биологической активностью.

У здоровых людей повышение уровня ПРЛ происходит при стрессе, гипогликемии, во время сна, физических нагрузках, после полового акта, стимуляции сосков. Поэтому при направлении на данное исследование или интерпретации повышенных уровней необходимо исключить факт влияния вышеперечисленных факторов. Наиболее оптимальным временем для определения являются утренние часы, не позднее чем через 2 ч после пробуждения. Высокая концентрация ПРЛ подавляет продукцию и секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к развитию вторичного гипогонадизма и соответствующей клинической картине.

Клиника гиперпролактинемии

Клиническая картина у мужчин обусловлена влиянием высоких уровней ПРЛ (в первую очередь на репродуктивную систему) и эффектами давления опухолевой массы на окружающие структуры.

1. Нарушения со стороны репродуктивной системы: снижение либидо и эректильная дисфункция одни из первых клинических проявлений данного синдрома и поэтому во всех случаях наличия данных проявлений рекомендуется исключать гиперпролактинемия. По мере прогрессирования патологического процесса появляется клиника вторичного гипогонадизма, развивается бесплодие, гинекомастия, которая в 20–25% случаев сочетается с лактореей. Помимо нарушений в репродуктивной сфере, 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 установления диагноза и проведения дифференциальной диагностики, контроля эффективности лечения является лабораторная диагностика. На сегодняшний день диагностикаские алгоритмы базируются на оценке общего ПРЛ и выяв-

лении его фракций (процентного содержания биологически макропролактина).

Согласно руководству «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», 2011 г., для установления диагноза гиперпролактинемии рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ (уровень доказательности 1, ++++). Однако существует целый ряд факторов, которые должны быть учтены при направлении на исследование или интерпретации уже полученных результатов лабораторного тестирования:

1. Существует целый ряд физиологических причин повышения уровня ПРЛ: интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венопункции), коитус. Влияние данных факторов должно быть исключено или учтено при интерпретации повышенных уровней для исключения ложноположительных результатов.

2. Целый ряд фармакологических препаратов повышают уровень ПРЛ: блокаторы рецепторов дофамина (фенотиазины), антагонисты дофамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты, холинергические агонисты, анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов. Согласно руководству данные препараты должны быть отменены (при клинической возможности) за 3 дня до определения уровня ПРЛ или заменены на препараты, которые не стимулируют синтез данного гормона (уровень доказательности 2, ++). В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование (в условиях отмены) или учет возможности препарат-индуцированной гиперпролактинемии при установлении этиологического диагноза заболевания. В случае получения нормальных уровней ПРЛ на фоне приема вышеперечисленных препаратов дополнительного тестирования проводить 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 и отсутствии вышеперечисленных факторов влияния на уровень гормона необходимо исключение гиперпролактинемии за счет увеличения гормонально неактивной фракции – макропролактинемии (уровень доказательности 2, ++). В руководстве отмечается, что приблизительно в 40% всех случаев гиперпролактинемии наблюдается макропролактинемия. В основном данное повышение ПРЛ протекает бессимптомно и в специфическом лечении не нуждается, однако, как отмечается в руководстве, приблизительно в 20% случаев отмечается галакторея, в 20% – по данным инструментальных методов диагностики выявляют аденомы гипофиза, поэтому тактика ведения должна учитывать результаты как клинических, так и лабораторных и инструментальных методов исследования.

Наиболее распространенным методом оценки фракций ПРЛ являются методы иммунного анализа (иммунохемилюминисценции) для определения уровня ПРЛ до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгликолем, который осаждает фракции ПРЛ, связанные с иммуноглобулинами (макропролактин). В данном случае определяется уровень общего ПРЛ (до проведения реакции осаждения) и мономерного ПРЛ (после проведения реакции осаждения) и затем 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 более 60%. В дан-

ном случае повышенный уровень ПРЛ обусловлен гормонально неактивной фракцией гормона и это необходимо учитывать при определении тактики ведения (лечения) данного пациента. При значениях менее 40% результат является отрицательным в отношении макропролактинемии и гиперпролактинемия является истинной, требующей соответствующей тактики ведения и лечения. При значениях 40–60% результат выдается как сомнительный и тактика ведения пациента, целесообразность специфического лечения определяется клиникой и данными дополнительных исследований.

В руководстве отмечается необходимость исключения целого ряда заболеваний в случае обнаружения повышенного уровня ПРЛ: в первую очередь необходима оценка тиреоидного статуса и исключение гипотиреоза (равно как и наоборот, при наличии гипотиреоза всегда необходима оценка уровня ПРЛ) для определения тактики ведения и объема лечения пациента, интерпретации имеющих клинических проявлений (уровень доказательности 1, ++++). Отсутствие нормализации тиреоидного статуса у пациента с гипотиреозом не позволит эффективно нормализовать уровень ПРЛ. Согласно руководству в случае выявления гиперпролактинемии необходимо исключение других опухолей гипоталамо-гипофизарной области: при соматотропиноме возможно сочетание с пролактиномой и развитием гиперпролактинемии. Лечение пациента будет учитывать наличие этих двух аденом. Однако возможны варианты наличия клиники гиперпролактинемии при соматотропиноме без повышения уровня ПРЛ – это обусловлено лакотропным действием соматотропного гормона (СТГ). Наиболее оптимальным лабораторным тестом оценки соматотропной функции и исключения соматотропиномы, согласно руководству American Association of clinical endocrinologists «Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 г., является определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который наиболее корректно демонстрирует уровень продукции СТГ за предыдущие сутки и обладает высокой диагностической чувствительностью с ранних стадий нарушений гормонального статуса организма.

Кроме того, в руководстве указан целый ряд других заболеваний, которые могут сопровождаться гиперпролактинемическим синдромом: это различные гипоталамо-гипофизарные поражения (гранулемы, травмы, включая операционные, воспалительные поражения, воздействие облучения, разнообразные опухоли, метастазы других опухолей, аденомы гипофиза сопровождающиеся гиперсекрецией других гормонов).

Одной из причин гиперпролактинемического синдрома может быть почечная недостаточность, поэтому оценка функции почек обязательна у пациентов с выявленным повышением уровня ПРЛ. С другой стороны, необходимо периодически оценивать уровень данного гормона у пациентов с уже установленным диагнозом почечной недостаточности для возможности своевременного выявления гиперпролактинемии. Доказано, что у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, нормализация уровня ПРЛ после сеанса не происходит, что приводит к развитию соответствующей клинической симптоматики и только трансплантация почки позволяет нормализовать уровень ПРЛ.

Учитывая, что у мужчин более часто отмечаются макроаденомы, клиницистам необходимо особое внимание обращать на результаты ПРЛ, находящиеся в пределах нормы или незначительно повышенные при наличии клиники гиперпролактинемии и данных инструментальных методов, свидетельствующих об аденоме. В случае наличия у пациента высоких уровней ПРЛ при лабораторном тестировании может наблюдаться так называемый hook-effect. Это лабораторный феномен, обусловленный особенностями проведения иммунного анализа, который приводит к ложноотрица-

тельным результатам. Согласно руководству в данных ситуациях рекомендовано проводить тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (уровень доказательности 1,++++). Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может быть при уровнях ПРЛ, превышающих 12690 нг/мл.

После установления 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, у других – уменьшение объема опухоли без полной нормализации уровня ПРЛ. Наиболее неблагоприятным вариантом является отсутствие положительной динамики обоих показателей эффективности проводимого лечения. После достижения ремиссии проводят контроль ПРЛ для возможности своевременного выявления рецидива под контролем данных инструментальных исследований и оценки полей зрения у окулиста.

Выводы

Высокая распространенность гиперпролактинемии как самостоятельного заболевания или как синдрома, сопро-

вождающего другие заболевания, приводит к необходимости исключения данной патологии во всех случаях имеющих нарушения в репродуктивном и сексуальном здоровье мужчины: снижение либидо, эректильная дисфункция, изменения в спермограмме (снижение количества сперматозоидов, их подвижности) в результате развивающегося гипогонадотропного гипогонадизма, бесплодия, мастопатии и галактореи. Особое внимание необходимо обращать на сочетание с головной болью, нарушениями со стороны зрения (полей зрения).

Основным методом в установлении диагноза и проведении дифференциальной диагностики является лабораторная диагностика: определение уровня ПРЛ и исключение макропролактинемии. Обязательным при направлении и интерпретации является учет факторов, которые могут повышать уровень гормона (физиологические и фармакологические причины). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных уровней и данных в пользу макроаденомы необходимо проведение тестирования уровня пролактина в условиях разведения 1:100. Учитывая, что гиперпролактинемический синдром может сопровождать целый ряд других заболеваний, необходимо для определения объема лечения исключение данных патологий для обеспечения эффективного лечения.

Діагностика гіперпролактинемії у чоловіків: лабораторні аспекти

О.В. Рыкова

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

Ключові слова: еректильна дисфункція, безпліддя, пролактин, макропролактин, гіперпролактинемія.

Diagnosis of hyperprolactinemia in men: laboratory aspects

O.V. Rykova

The paper presents aspects of modern laboratory diagnosis of hyperprolactinemia and monitoring the effectiveness of treatment according to the manual «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», 2011.

Key words: erectile dysfunction, infertility, prolactin, makroprolaktin, hyperprolactinemia.

Сведения об авторе

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3.

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).

Статья поступила в редакцию 11.11.2014

Указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво