

Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики

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: пролактин, макропролактин, гиперпролактинемия, бесплодие.

Тема диагностики гиперпролактинемии и вопросы эффективности лечения остаются одними из наиболее актуальных в репродуктивной медицине, так как роль пролактина в регуляции фертильности очень высока. 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. Статистика свидетельствует, что при соотношении заболеваемости 1:6–10 (женщины:мужчины) частота выявления макроаденом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более позднего установления 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. Лабораторная диагностика позволяет провести дифференциальную диагностику возможных причин для установления этиологического диагноза и возможности назначения лечения в соответствии с основным диагнозом, так как достичь нормализации уровня ПРЛ в случаях, когда гиперпролактинемия сопровождается другими заболеваниями, невозможно (например, при гипотиреозе без нормализации тиреоидного статуса нет эффективности в лечении гиперпролактинемии). 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.).

Клиника гиперпролактинемии

Клиническая картина определена, с одной стороны, влиянием высоких уровней ПРЛ (в первую очередь на репродуктивную систему), а с другой стороны, за счет эффекта влияния опухолевой массы на окружающие структуры.

1. Нарушения 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, бесплодие.

2. В результате давления опухолевой массы на окружающие структуры: головная боль, нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение остроты зрения).

3. Психоэмоциональные нарушения.

Лабораторная диагностика

Первый этап – установление диагноза гиперпролактинемии

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 I, +++) при условии исключения влияния факторов, которые могут повышать уровни гормона.

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: половой акт, интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венопункции), лактация, беременность.

2. Прием лекарственных средств: эстрогены, пероральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов дофамина (фенотиазины), антагонисты дофамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты (H2), холинергические агонисты, анестетики, антидепрессанты, противосудорожные, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов.

Согласно руководству данные препараты должны быть отменены (при клинической возможности) на 3 дня или заменены на препараты, которые не стимулируют синтез ПРЛ. В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование (в условиях отмены) или учета возможности наличия препарат-индуцированной гиперпролактинемии. С другой стороны, необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ, – дофаминергических (бромокриптин, каберголин, тергурид, ропинерол), которые приведут к поздней диагностике наличия патологии.

Уровни ПРЛ, при которых устанавливают диагноз гиперпролактинемии согласно руководству, следующие:

- повышение более 25 нг/мл независимо от пола;
- повышение более 200 нг/мл, которое наиболее вероятно обусловлено пролактиномой;
- повышение более 200 нг/мл, которое обусловлено приемом препаратов;
- уровень более 500 нг/мл характерен для макроаденомы.

Второй этап – определение причин гиперпролактинемии

После установления наличия гиперпролактинемии необходимо исключить:

1. *Гиперпролактинемия за счет увеличения гормонально неактивной фракции – макропролактина.* Наиболее распространенным методом оценки фракций являются методы иммунного анализа (иммунохемилюминесценции) для определения уровня ПРЛ до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгли-

колем, 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 более 60%, что указывает на то, 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, гиперпролактинемия является истинной, требующей соответствующей терапии. При значениях 40–60% результат трактуется как сомнительный и тактика ведения определяется клиникой и данными дополнительных исследований.

2. *Патологии щитовидной железы (гипотиреоз):* 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).

3. *Другие опухоли гипоталамо-гипофизарной области.* В первую очередь соматотропных, так как возможно сочетание с пролактиномой (что будет сопровождаться гиперпролактинемией). 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 – краниофарингиомы, герминомы, метастазы других опухолей, менингиомы, аденомы гипофиза, сопровождающиеся гиперсекрецией других гормонов, травмы.

4. *Почечную недостаточность.*

5. *Целый ряд других причин:* травмы грудной клетки, эпилептические эпизоды, синдром поликистозных яичников.

Нормальные уровни ПРЛ

Особое внимание необходимо уделять результатам ПРЛ в пределах нормы или незначительного повышения, клинике гиперпролактинемии и аденомы (в первую очередь макроаденомы):

1. В силу особенностей проведения иммунного анализа при высоких уровнях ПРЛ возможно развитие лабораторного феномена – «hook-effect», когда получают нормальные уровни при наличии крайне высоких уровней ПРЛ в крови. 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.

2. При соматотропном (акромегалии) за счет лактотропного действия повышенных уровней соматотропного гормона (СТГ) будет наблюдаться клиника гиперпролактинемии, но уровни ПРЛ будут нормальными, так как пролактиномы нет. Наиболее оптимальным лабора-

торным 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 на ранних стадиях нарушений гормонального статуса организма.

Третий этап – контроль эффективности лечения пролактиномы

После установления диагноза пролактиномы (исключения других причин повышения ПРЛ) 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 некоторых случаях 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 проводят 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 сложность 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 необходимости, проведение МРТ составляют диагностический комплекс выявления рецидива у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

Высокая распространенность гиперпролактинемического синдрома как самостоятельного заболевания или сопровождающего другие заболевания синдрома приводит к необходимости обязательного исключения данной патологии во всех случаях имеющихся нарушений менструального цикла, гиперандрогенных проявлений, бесплодия, галактореи. Особое внимание необходимо обращать на его сочетание с головной болью, нарушениями со стороны зрения (полей зрения). При ведении бесплодных пар исключение гиперпролактинемического синдрома необходимо не только у женщин, но и в большинстве случаев – и у мужчин.

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

Гіперпролактинемія: оптимальний алгоритм лабораторної діагностики
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: пролактин, макропролактин, гіперпролактинемія, безплідність.

Hyperprolactinemia: optimal algorithm for laboratory diagnostics
O.V. Rykova

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

Key words: prolactin, macroprolactinomas, hyperprolactinemia, infertility.

Сведения об авторе

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр. Акад. Палладина, 46/2.
E-mail: o.rykova@synevo.com.ua

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 22.04.2016

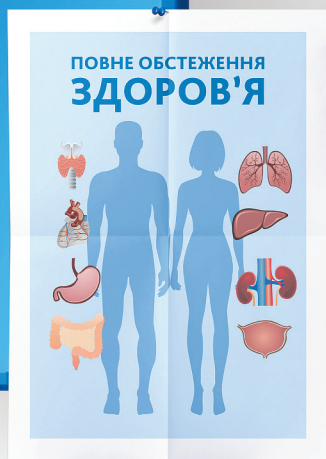
Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)