

ВОЗРАСТНЫЕ НОРМЫ СОДЕРЖАНИЯ ПРОЛАКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ*

Хижняк О. О., Микитюк М. Р., Гогитидзе Т. Г.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
admin@iper.com.ua

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГП — гиперпролактинемия

ПРЛ — пролактин

СТГ — соматотропный гормон

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлекают заболевания и синдромы, связанные с нарушением секреции пролактина (ПРЛ). Гиперпролактинемия (ГП) является одной из частых причин нарушения менструальной функции и бесплодия. Тем не менее, довольно часто неправильная интерпретация результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования приводит к диагностическим ошибкам, а неадекватная терапия — к формированию ложного и предвзятого отношения к применяемым лекарственным препаратам [1].

ПРЛ (лактогенный гормон) в эволюционном плане является древнейшим гормо-

ном гипофиза, обеспечивающим сохранение рода, и впервые был получен из экстрактов гипофизов коров в 1928 году как гипофизарный гормон, стимулирующий лактацию [2].

Синтез и секреция ПРЛ осуществляется лактотрофами аденогипофиза, которые составляют около 20 % гипофизарных клеток и концентрируются, главным образом, в заднебоковом крыле аденогипофиза. Известны изоформы ПРЛ, происхождение которых связано с самыми различными посттрансляционными модификациями полипептидной цепи преобладающей формы с молекулярной массой 23 кД. Известны пять изоформ ПРЛ: мономерная (основная) (85 % от общего ПРЛ), «little», обладающая вы-

*Работа выполнена в рамках научной тематики отделения возрастной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» «Визначити особливості гормонально-метаболических порушень у хворих на соматомаммотропіноми і пролактиноми при гіпер- і гіпопролактинемії» (государственный регистрационный № 011U010492).

Учреждением, которое финансирует исследования, является НАМН Украины.

Авторы гарантируют ответственность за все, что опубликовано в статье.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при исполнении работы и написании статьи.

Рукопись поступила в редакцию 16.03.2015.

сокой способностью связываться с рецепторами и высокой биологической активностью, «big» (10–15 % от общего ПРЛ), «big-big» (макропролактин) и гликозилированная форма (15 % от общего ПРЛ). Молекулярный полиморфизм ПРЛ позволяет объяснить наличие симптомов ГП без повышения его уровня в крови. Сохранность репродуктивной функции у некоторых женщин с ГП обусловлена способностью циркулирующих малоактивных форм гормона («big», «big-big») перестраиваться в иммунологически высокоактивные («little») [3, 4].

Внедрение в клиническую практику специфических радиоиммунологических и иммуноферментных методов позволило быстро накопить сведения о физиологии и патофизиологии секреции и биологических эффектах ПРЛ. На сегодня известно более 300 эндокринных и паракринных эффектов ПРЛ у позвоночных [5], начиная от регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия молочных желез, клеток яичников, предстательной железы, слезных желез, аденогипофиза, β -клеток поджелудочной железы, печени, адипоцитов и Т-лимфоцитов [6, 7], стимуляции развития молочных желез, секреции молока и секреторной активности желтого тела у женщин, влияния на периферические эффекты половых стероидов и, в целом, репродуктивную функцию у мужчин, и заканчивая влиянием на иммунную систему [8, 9], процессы канцерогенеза [10], поведенческие реакции человека [11]. Но особое внимание к этой патологии обусловлено социальной значимостью ГП, которая приводит к развитию синдромов гиперпролактинемического гипогонадизма и персистирующей галактореи-аменореи, и является причиной бесплодия как у женщин, так и у мужчин [12, 13]. Установлено, что каждый третий случай бесплодия у женщин обусловлен ГП [14, 15].

Несмотря на то, что определение уровня ПРЛ в крови давно стало рутинным методом исследования и, как правило, соблюдаются общепринятые рекомендации по забору крови, интерпретация полученных результатов до сих пор сопряжена с определенными трудностями, что связано с необходимостью учета возможного влияния тех-

нических (применяемая лабораторная методика) и экзогенных факторов (сон, прием пищи, стресс, половой акт, избыточная физическая нагрузка), физиологических колебаний уровня ПРЛ у пациента, например, в зависимости от времени суток, возраста, фазы менструального цикла, беременности и лактации у женщин [16, 17]. Прежде всего, необходимо учитывать тот факт, что ПРЛ выделяется в виде импульсов различной амплитуды, накладывающихся на постоянную базальную секрецию [18]. Еще на заре изучения секреции ПРЛ (1972 г.) был выявлен пик секреции гормона в ночное время у здоровых мужчин и женщин, и этот ночной пик ни по времени, ни по продолжительности не соответствовал повышению концентрации соматотропного гормона (СТГ). В многочисленных последующих исследованиях эпизодическая природа секреции ПРЛ была подтверждена. Было также установлено, что и дневной сон связан со значительным увеличением концентрации ПРЛ в крови. В условиях «перевернутых» соотношений сон—бодрствование (день—ночь) максимальная концентрация гормона появлялась через 10–60 мин. после засыпания. Таким образом, было установлено, что именно сон (а не время суток) является основной детерминантой повышения концентрации ПРЛ в крови в ночное время.

В некоторых исследованиях было установлено повышение уровня гормона в крови сразу после приема пищи.

У женщин концентрация ПРЛ в крови не намного, но достоверно выше, чем у мужчин. Кроме того, у женщин имеет место более выраженная реакция на действие физиологических стимулирующих секрецию ПРЛ факторов [19]. При изучении циркадного ритма И. И. Дедов с соавт. [20] установили, что в отличие от СТГ, максимальный пик концентрации которого в крови отмечается в первые часы сна (фаза быстрого сна), высокий уровень ПРЛ в крови с незначительными колебаниями удерживается на всем протяжении сна и быстро падает до базального уровня, характерного для всего дневного периода бодрствования. Сравнение динамики секреции СТГ и ПРЛ показывает, что акрофазы гормонов не совпада-

ют и повышение ПРЛ отмечается примерно через 40 мин. после того, как содержание СТГ достигает пика. С возрастом циркадный ритм секреции ПРЛ у мужчин исчезает, а у женщин практически не изменяется [21].

Эти особенности секреции ПРЛ приняты во внимание в международных рекомендациях по диагностике ГП, согласно которым исследование уровня ПРЛ необходимо проводить в утренние часы натощак трижды с интервалом в несколько дней [22].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные о возрастных особенностях секреции ПРЛ у человека позволяют заключить, что общепринятые референтные значения уровня ПРЛ в крови у мужчин и женщин

не могут быть использованы для адекватной оценки его уровня без учета возрастной составляющей. С другой стороны, у клиницистов, курирующих пациентов с органической ГП, получающих супрессивную терапию агонистами дофамина, часто возникают разногласия в оценке эффективности проводимой терапии, что связано с отсутствием четких критериев целевых уровней ПРЛ в крови, а именно критериев ГП с учетом возраста пациента.

Целью настоящего исследования было определить диапазон значений уровня пролактина в крови у здоровых добровольцев и рассчитать возрастные перцентильные значения для этого показателя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 496 здоровых добровольцев (м/ж = 153/343) в возрасте от 15 до 60 лет. Дизайн исследования, информация для исследуемого и информированное согласие для участия в данном проекте было одобрено Комиссией по вопросам медицинской этики ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины».

Забор крови из локтевой вены проводился с 8⁰⁰ до 9⁰⁰ ч у добровольцев в состоянии покоя после 12-часового голодания однократно, которые на протяжении 5 суток до исследования не принимали фармакологические препараты и находились на диете с ограничением продуктов, стимулирующих секрецию серотонина (бананы, шоколад, кофе и др.). У женщин репродуктив-

ного возраста забор крови проводили в период с 5 по 10 день менструального цикла. Уровень ПРЛ в крови (нг/мл) определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) с помощью коммерческого набора реактивов «ELISA» (DRG Diagnostics, США).

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием стандартной сертифицированной программы «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Анализировали вариационные ряды значений ПРЛ, с учетом возраста и пола добровольцев. Характеристики вариационного ряда представлены в виде перцентильных таблиц и графиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о содержании ПРЛ в крови здоровых добровольцев (мужчин и женщин) представлены в таблицах 1 и 2. Выявлено значимое снижение уровня ПРЛ в старшей возрастной группе как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,05$).

Также были построены перцентильные диаграммы уровня ПРЛ в крови у здоровых добровольцев разных возрастных групп с учетом пола, которые могут быть исполь-

зованы в практической работе врачей-эндокринологов (рис. 1–10).

Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, а также на рис. 1 и 2, средние уровни ПРЛ у юношей с 15 до 19 лет составили $9,04 \pm 3,7$ нг/мл, а у девочек того же возраста — $12,9 \pm 5,3$ нг/мл соответственно.

В возвратной группе с 20 до 30 лет, с 31 до 40 лет и с 41 до 50 лет средние уровни ПРЛ у мужчин составили от $8,3 \pm 3,3$ до

10,7 ± 2,8 нг/мл, а у женщин от 13,2 ± 4,6 до 14,0 ± 5 нг/мл соответственно (см. табл. 1 и 2, рис. 3–8).

В возрастной группе с 51 до 60 лет средние уровни ПРЛ у мужчин составили 8,30 ± 3,3 нг/мл, а у женщин

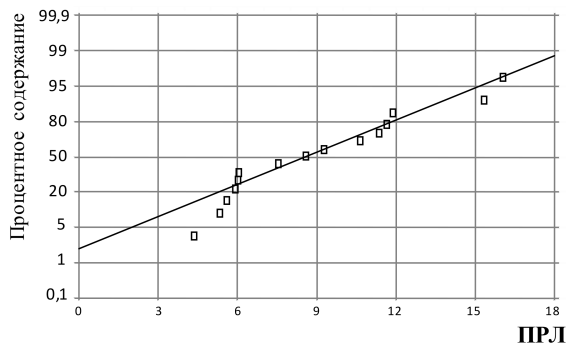


Рис. 1. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых юношей 15–19 лет.

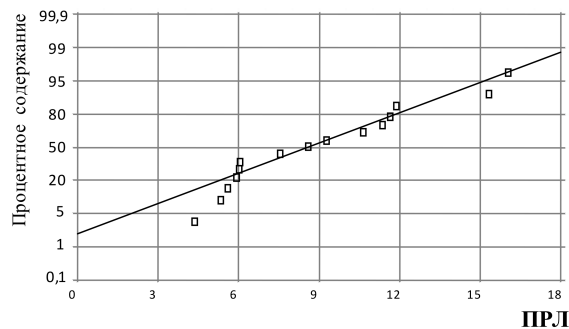


Рис. 2. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых девушек 15–19 лет.

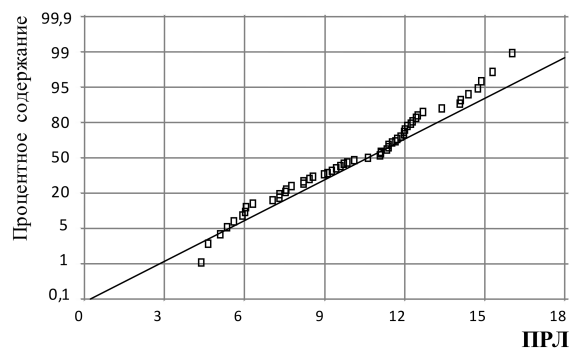


Рис. 3. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых мужчин 20–30 лет.

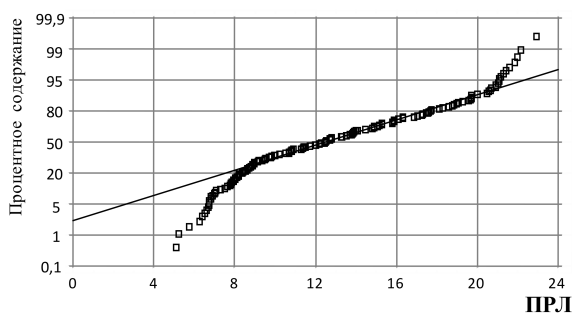


Рис. 4. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых женщин 20–30 лет.

$9,36 \pm 2,3$ нг/мл соответственно (см. табл. 1 и 2, рис. 9 и 10), что свидетельствует об отсутствии влияния пола на уровень гормона в данной возрастной группе.

В литературе имеются данные о референтных значениях ПРЛ женского и мужского пола для детского возраста и для старшей возрастной группы в целом. То есть,

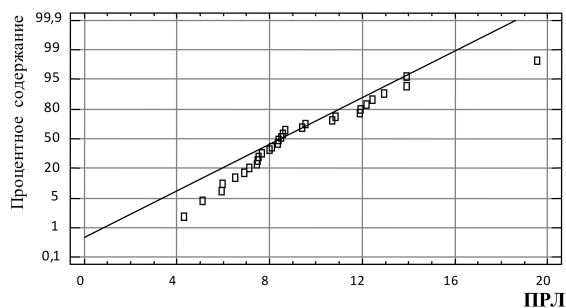


Рис. 5. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых мужчин 31-40 лет.

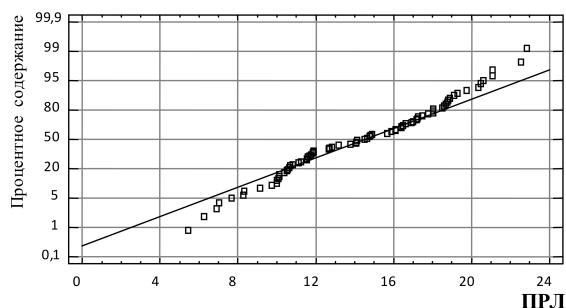


Рис. 6. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых женщин 31-40 лет.

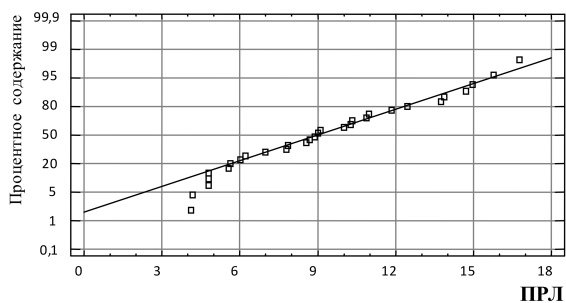


Рис. 7. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых мужчин 41-50 лет.

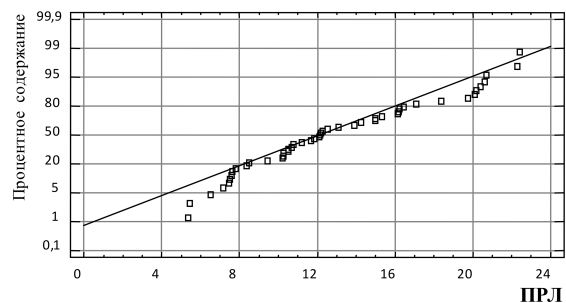


Рис. 8. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых женщин 41-50 лет.

по общепринятым референтным значениям, гиперпролактинемией считается состояния, когда уровень ПРЛ в крови превышает у мужчин выше 15,2 нг/мл, а у женщин 23,3 нг/мл соответственно. Наиболее часто причинами ГП становятся аденомы гипофиза с гиперсекрецией ПРЛ. С помощью многоцентровых рандомизированных исследований доказана высокая эффективность лече-

ния пролактином при длительном применении агонистов дофамина в супрессивных режимах, однако зачастую это приводит к развитию гипопролактинемии. Но, как об этом было сказано выше, в литературе до сих пор отсутствуют четкие критерии целевых уровней ПРЛ в крови, а именно критериев ГП и гипопролактинемии с учетом возраста пациента.

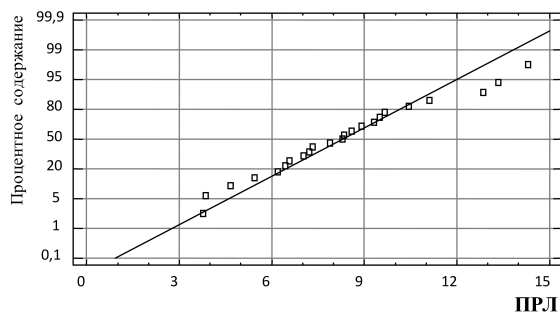


Рис. 9. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых мужчин 51-60 лет.

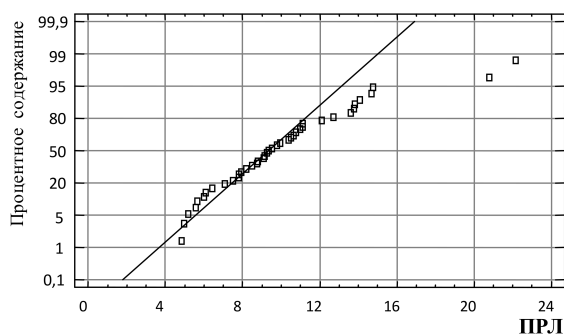


Рис. 10. Уровень пролактина в сыворотке крови здоровых женщин 51-60 лет.

Т а б л и ц а 1

Диапазон нормальных значений уровня пролактина у здоровых мужчин разных возрастных групп, (X)

	Перцентиль	1	5	10	25	50	75	90	95	99
Возраст, годы	Всего, n	ПРЛ, нг/мл								
15–19	25	4,36	4,36	5,34	5,92	8,58	11,66	15,31	16,05	16,05
20–30	55	4,36	5,08	5,92	7,55	10,63	12,1	14,1	14,89	16,05
31–40	30	4,33	5,09	5,96	7,45	8,45	11,89	13,43	13,93	19,56
41–50	30	4,13	4,19	4,78	6,03	8,96	11,85	14,85	15,78	16,80
51–60	23	3,78	3,87	4,67	6,45	8,30	9,67	12,87	13,34	14,32
Всего	153	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. n — количество обследованных лиц.

Диапазон нормальных значений уровня пролактина у здоровых женщин разных возрастных групп, (X)

	Перцентиль	1	5	10	25	50	75	90	95	99
Возраст, годы	Всего, n	ПРЛ, нг/мл								
15–19	29	5,76	6,26	6,62	7,95	12,7	17,28	21,43	21,85	22,93
20–30	149	5,25	6,68	6,99	8,64	12,50	17,28	20,68	21,18	22,15
31–40	77	5,45	7,04	9,15	10,80	14,51	17,80	19,74	21,08	22,86
41–50	47	5,35	6,50	7,46	9,43	12,13	16,22	20,41	20,70	22,44
51–60	41	4,85	5,19	5,67	7,80	9,36	11,10	14,09	14,78	22,18
Всего	343	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. n — количество обследованных лиц.

Исходя из этого, мы можем констатировать, что по нашим данным с ГП соотносится уровень ПРЛ в крови равен или выше 95 перцентиля (в среднем, суммируя показатели всех возрастных групп, у мужчин этот показатель соответствует значению $\geq 15,2 \pm 1,0$, у женщин $\geq 21,2 \pm 0,5$ нг/мл); с гипопролактинемией — уровень ПРЛ, равен или ниже пятого перцентиля (у мужчин $\leq 4,7 \pm 0,5$, у женщин $\leq 6,6 \pm 0,3$ нг/мл). За целевые уровни ПРЛ в крови у пациентов с органической ГП, получающих супрессивную терапию агонистом дофамина можно принять уровень ПРЛ в крови, соответствующий

пятому перцентилю (у мужчин 4,7, у женщин 6,6 нг/мл) (см. табл. 1 и 2).

Таким образом, полученные результаты позволяют установить нижнюю границу возрастной нормы содержания пролактина в крови у мужчин и женщин в разные декады жизни и использовать эти данные при лечении больных с органической гиперпролактинемией с целью достижения стойкой ремиссии заболевания и мониторингования возможных негативных метаболических эффектов при применении больших доз препаратов — агонистов дофамина.

ВЫВОДЫ

1. Уровни ПРЛ в крови у мужчин и женщин отличаются в возрастных группах от 15 до 50 лет, что соответствует физиологии репродуктивного возраста. А в возрастной группе с 51 до 60 лет разницы между полами по уровню ПРЛ в крови не выявлено, что свидетельствует об отсутствии влияния пола на уровень гормона в данной возрастной группе.
2. Уровень пролактина в крови, равен или выше 95 перцентиля (соответственно у мужчин $\geq 15,2$, у женщин

- $\geq 21,2$ нг/мл), соотносится с гиперпролактинемией; уровень пролактина, равен или ниже пятого перцентиля (соответственно у мужчин $\leq 4,7$ и женщин $\leq 6,6$ нг/мл) — с гипопролактинемией.
3. За целевые уровни пролактина в крови у пациентов с органической гиперпролактинемией, получающих супрессивную терапию агонистом дофамина можно принять уровень пролактина в крови, соответствующий пятому перцентилю (у мужчин 4,7, у женщин 6,6 нг/мл).

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Jen SSK, Dzhafe RB. Reproduktyvnaja jendokriologija, *Moskva*, 1998:318-354.
2. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. *Endocr Rev* 1998; 19:225-268.
3. Nanbu-Wakao R, Fujitani Y, Masuho Y, et al. *Molec Endocrinol* 2000; 14:307-316.
4. Horseman ND. Prolactin, *Boston*, 2001: 184 p.
5. Kooijman R, Hooghe-Peters EL, Hooghe R. *Adv Immunol* 1996; 63:377-454.
6. Yu-Lee LY. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57:435-455.
7. Goffin V, Bernichtein S, Touraine P, Kelly PA. *Endocr Rev* 2005; 26:400-422.
8. Voznjuk NE, Starikova LG, Horuzhaja VA. *Vestn Novyh Med. Tehnologij* 2000; 2:97-100.
9. Dos Santos Silva CM, et al. *Obesity2010*, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559294>.
10. Berinder K, Nystrem T, Hcybye C, et al. *Pituitary 2010*, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21128120>.
11. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, et al. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(4):341-346.
12. Pivovarova CB. Menopauzal'nyj sindrom v bol'nyh s giperprolaktinemeskim gipogonadizmom (klinika, diagnostika, vozmozhnosti primenenija zamestitel'noj gormonal'noj terapii), *Moskva*, 2002: 20 p.
13. Pompili M, Serafini G, Palermo M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2):273-288.
14. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(6):861-873.
15. Klein DA, Poth MA. *Am Fam Physician* 2013; 87(11):781-788.
16. Korneeva IE. Klinika, diagnostika i lechenie besplodija v zhenshhin s funkcional'noj giperprolaktinemiej, *Moskva*, 2003: 20 p.
17. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, et al. *Clin Endocrinol* 2006; 65:265-273.
18. Leighton PC, McNeilly AS, Chard T. *J Endocrinol* 1976; 68(177):1007-1020.
19. Komarov FI. Hronobiologija i hronoterapija: rukovodstvo, *Moskva*, 1989: 400 p.
20. Dedov II, Dedov VI. Bioritmy gormonov, *Moskva*, 1992:75-79.
21. Aschoff J. Endocrine rhythmus, Ed. D. Krieger, *New York*, 1979:1-61.
22. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2):273-288.

ВІКОВІ НОРМИ ВМІСТУ ПРОЛАКТИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ
ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

Хижняк О. О., Микитюк М. Р., Гогітідзе Т. Г.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
admin@iper.com.ua

У роботі представлені вікові перцентильні значення та діаграми рівня пролактину в крові у здорових добровольців п'яти вікових груп. Отримані результати дозволяють встановити нижню межу вікової норми вмісту пролактину в крові у чоловіків і жінок у різні декади життя і використовувати ці дані при лікуванні хворих на органічну гіперпролактинемію з метою досягнення стійкої ремісії захворювання і моніторингу можливих негативних метаболічних ефектів при застосуванні великих доз препаратів — агоністів дофаміну.

К л ю ч о в і с л о в а : пролактин, нормальні значення, перцентильні діаграми, гіперпролактинемія, гіпопролактинемія.

ВОЗРАСТНЫЕ НОРМЫ СОДЕРЖАНИЯ ПРОЛАКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Хижняк О. О., Микитюк М. Р., Гогитидзе Т. Г.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
admin@ipep.com.ua*

В работе представлены возрастные перцентильные значения и диаграммы уровня пролактина в крови у здоровых добровольцев пяти возрастных групп. Полученные результаты позволяют установить нижнюю границу возрастной нормы содержания пролактина в крови у мужчин и женщин в разные декады жизни и использовать эти данные при лечении больных с органической гиперпролактинемией с целью достижения стойкой ремиссии заболевания и мониторинга возможных негативных метаболических эффектов при применении больших доз препаратов — агонистов дофамина.

К л ю ч е в ы е с л о в а: пролактин, нормальные значения, перцентильные диаграммы, гиперпролактинемия, гипопролактинемия.

AGE NORMS OF THE SERUM PROLACTIN LEVEL IN BLOOD OF HEALTHY VOLUNTEERS

O. O. Khyzhnyak, M. R. Mikityk, T. G. Gogitidze

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
admin@ipep.com.ua*

The article presents the age-percentile values and charts of PRL levels in the blood of healthy volunteers in five age groups. Obtained results allow to establish the lower limit of age norm of prolactin in the blood of men and women in different decades of life, and using of these data in treating patients with organic hyperprolactinemia in order to achieve stable remission of the disease and monitoring possible negative metabolic effects with using high doses of drugs — dopamine agonists.

К e y w o r d s: prolactin, normal levels, age-percentile values, hyperprolactinemia, hipoprolaktynemiya.