

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Гіперпролактинемія (ГП) – це стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові. Синдром ГП – це симптомокомплекс, що виникає на фоні високого рівня пролактину, найбільш характерним проявом якого є порушення функції репродуктивної системи; в тяжких випадках патології гіпофіза можливі неврологічні та нейроофтальмологічні порушення [1, 2].

ГП є розповсюдженою ендокринопатією (розрахована частота – 10 випадків на 100 000 чоловіків та 30 випадків на 100 000 жінок), яка в першу чергу призводить до порушення репродуктивної функції, а за тривалої наявності – до метаболічних порушень і змін щільності кісткової тканини [3, 4].

Оцінка рівня пролактину є не лише основою діагностики ГП, а й непрямим показником її причини (рис. 1).

У зв'язку з цим важливо усвідомлювати можливі складнощі в діагностиці ГП, пов'язані з:

- пульсуючим характером секреції пролактину;
- чутливістю до різних екзогенних (стрес, хімічні агенти) та ендогенних (рівні статевих гормонів) факторів;
- існуванням різних молекулярних форм пролактину (макропролактинемія);
- рідкісних лабораторних артефактів (hook effect¹).

Лабораторні дослідження також використовуються для оцінки інших ендокринопатій, які можуть бути причиною ГП (гіпотиреоз) або поєднуватись з нею (змішані гормонопродукуючі аденоми гіпофіза, синдром полікістозних яєчників).

Підвищення рівня пролактину може бути наслідком багатьох фізіологічних та патологічних станів, діагностика яких безпосередньо

О.А. БУРКА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0133-9885

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., ст. науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Контакти:

Бурка Ольга Анатоліївна
Медична лабораторія «ДІЛА»
01042, Київ,
бул. Дружби Народів, 19
Тел.: +38 (067) 246 02 53
email: olga.burka@dila.com.ua

<http://dx.doi.org/10.18370/2309-4177.2018.49.35-42>

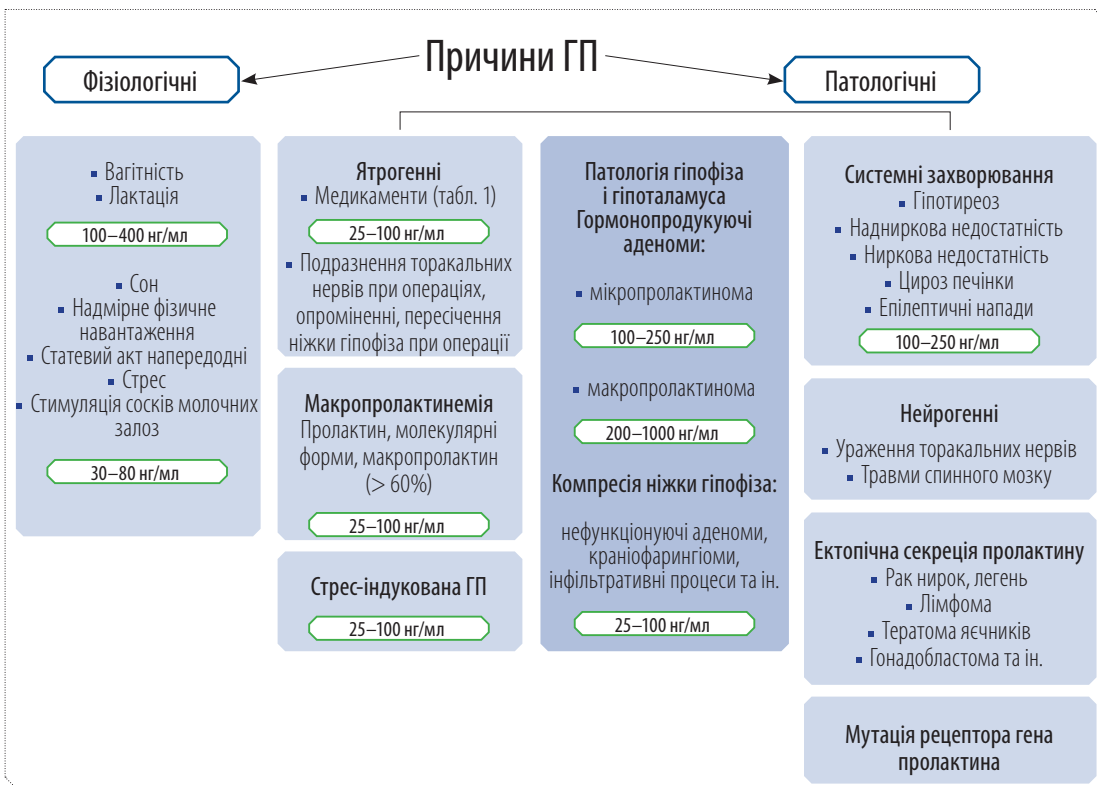


Рисунок 1. Причини ГП і характерні для них рівні пролактину

¹ Hook effect – «ефект гачка», явище, коли за дуже високої концентрації пролактину в аналізі відбувається насичення всіх антитіл, внаслідок чого тест-система видає хибно-низький результат. (прим. ред.).

впливає на лікувальну тактику [1, 2]. На рисунку 1 зазначені рівні пролактину, найбільш характерні для певних етіологічних факторів ГП за сукупними даними досліджень, проте слід усвідомлювати, що в практиці зустрічаються значні відхилення від цих закономірностей [2].

Клінічні настанови з діагностики та лікування ГП були розроблені Ендокринним товариством (Endocrine Society) ще в 2011 р. [2]. У 2016 р. в Україні був створений Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із ГП, основні положення якого ґрунтуються на рекомендаціях Ендокринного товариства від 2011 р. [1]. У 2018 р. в журналі Archives of Endocrinology and Metabolism було опубліковано проблемний огляд нейроендокринологічного департаменту Бразильського товариства ендокринології та метаболізму (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia) з питань діагностики і лікування ГП [5].

ГП В РІЗНІ ВІКОВІ ПЕРІОДИ

Максимальна частота ГП у жінок припадає на активний репродуктивний вік (25–35 років). Проте ГП зустрічається і в підлітковому віці (частота мікропролактинемії становить 0,1 на 1 млн осіб), і в менопаузальному періоді, коли її виявлення є пізнішим внаслідок обумовленої віковим періодом нерегулярності або відсутності менструального циклу. В менопаузі частіше зустрічаються макропролактинемії [6–8]. Рідкісні випадки ГП у дівчат до менархе не супроводжуються галактореєю, однак можуть призводити до затримки пубертату [9, 10].

СИМПТОМИ І НАСЛІДКИ ГП

Високі рівні пролактину чинять антирепродуктивний ефект на жіночу і чоловічу репродуктивну функцію в основному шляхом пригнічення секреції гонадотропін-рилізинг-гормонів та кісспептину гіпоталамусом, що відповідно призводить до зниження рівнів гонадотропних гормонів [11, 12]. Також можливі безпосередні ефекти пролактину на фолікуло- та сперматогенез [11, 13].

ГП наявна у 10–25% жінок зі вторинною аменореєю або олігоменореєю, приблизно в 30% жінок із галактореєю або неплідністю та в 75% жінок із поєднанням галактореї й аменореї [14, 15]. У чоловіків ГП може бути причиною еректильної дисфункції і зниженої фертильності [16, 17].

При ГП гіпофізарного походження можуть бути наявні симптоми, обумовлені розмірами пухлинних утворень: головний біль, звуження полів зору, зниження гостроти зору, психоемоційні порушення [13, 18].

До системних ефектів ГП можна віднести вплив на чутливість до інсуліну і синтез ростових факторів, а також зниження щільності кісткової тканини внаслідок гіпоестрогенії на фоні тривалої ГП [3, 4].

ПРИЧИНИ ГП

Фізіологічна ГП

Секреція пролактину лактотрофами передньої частки гіпофіза відбувається в імпульсному режимі і знаходиться під інгібуючим контролем гіпоталамічного дофаміну, що діє на D₂-рецептори. Тиреотропний гормон (ТТГ), вазоінтестинальний пептид, серотонін, естрогени і деякі інші речовини є стимуляторами синтезу пролактину [13].

До причин тривалої фізіологічної ГП в першу чергу належать вагітність і лактація [13]. Під час вагітності відбувається гіперплазія лактотрофів, яка триває і в період лактації, зниження пролактину відбувається поступово в міру зниження частоти прикладання дитини до грудей. При лактації важлива роль належить периферичному механізму стимуляції синтезу пролактину (стимуляція соска під час смоктання) [19, 20].

Менш значне підвищення рівнів пролактину спостерігається також у пубертатний період [8].

Короточасні невеликі підвищення рівнів пролактину є фізіологічною нормою:

- в певні періоди доби (хоча немає чіткої залежності від циркадного ритму);
- під час сну (особливо в REM-фазі);
- при нефізіологічному режимі сну (робота в нічні зміни, сон при штучному освітленні);
- після статевого акту;
- на фоні стрес-реакції;
- після фізичного навантаження;
- при гіпоглікемії;
- після вживання великої кількості білкових продуктів тощо [11, 13].

Викликані фізіологічними стимулами піки пролактину в жінок вищі, ніж у чоловіків. У жінок при нормопролактинемії середні рівні пролактину в фолікулярну фазу є нижчими, ніж в лютеїнову [11].

Фізіологічно підвищені рівні пролактину зазвичай перевищують верхню межу референтних значень не більше ніж на 20–30 одиниць і протягом декількох годин повертаються до норми [5, 13].

Індукована стресом або функціональна ГП

Індукована стресом ГП – пов'язане з частими стресами стійке підвищення пролактину, яке відрізняється від транзиторного короточасного підвищення як фізіологічної реакції на стрес (наприклад, від венепункції або фізичного навантаження).

Певний час індуковану стресом ГП відносили до фізіологічної, проте в останні роки її все частіше виділяють як окрему категорію у зв'язку зі зростаючою клінічною значущістю стресу і стрес-асоційованих патологій загалом [21].

Функціональна ГП може бути причиною овуляторної дисфункції, найчастіше недостатності лютеїнової фази і її клінічних наслідків (субфертильність, гіперпластичні процеси ендометрія, доброякісна патологія молочних залоз) [13, 21].

Рівні пролактину при стрес-індукованій/функціональній ГП, як правило, є невисокими, до 80–100 нг/мл (рис. 1).

Функціональна ГП має особливості лабораторної оцінки, що полягають у доцільності диференціальної діагностики з випадково підвищеними рівнями пролактину (наприклад, внаслідок стресу від венепункції чи інших фізіологічних чинників). Отже, підтвердження функціональної ГП потребує повторних визначень рівнів пролактину, всупереч рекомендації Ендокринного товариства (2011) про те, що для діагностики ГП достатньо одноразового визначення рівня пролактину [2, 5].

Ятрогенні причини ГП

Застосування фармакологічних агентів з різними нейроендокринними ефектами сьогодні є провідною причиною патологічної ГП [22, 23]. В таблиці 1 представлені препарати, які можуть впливати на рівень пролактину за даними огляду L. Vilar [24].

Найбільший вплив мають нейрелептики, зокрема класичні антипсихотики (бутирофенони, тіоксантени, фенотіазини). При застосуванні цих груп препаратів стійка ГП і її симптоми розвиваються в середньому у 40–90% випадків [22, 25].

В таблиці 2 представлені сукупні дані щодо впливу часто вживаних антипсихотичних препаратів на рівень пролактину, частоту галактореї та аменореї.

Тривалість ГП після відміни антипсихотичних препаратів відрізняється:

- для антипсихотиків першої генерації – до 2 тижнів;
- для депо-форм антипсихотиків першої генерації – до 6 місяців;
- для антипсихотиків другої генерації (крім амисульприда і рисперидона) – декілька днів [26].

Антидепресанти, зокрема селективні блокатори зворотного захоплення серотоніну, як правило, мають незначний ефект на рівень пролактину [27].

Крім того, описані випадки галактореї на фоні нормальних рівнів пролактину при застосуванні антидепресантів і антипсихотиків, а також при психозах без лікування [28–30].

Пропонуються різні стратегії щодо попередження негативного впливу фармакологічної ГП в психіатрії: зменшення дози препарату, перехід на інший препарат, застосування агоністів D₂-рецепторів [31].

В іспанському консенсусі з виявлення обумовленої антипсихотичними препаратами ГП пропонуються наступні підходи:

- визначення рівня пролактину на початку терапії;
- визначення рівня пролактину та гонадотропнів через 3 місяці після початку терапії;
- в подальшому періодичне визначення рівнів пролактину в залежності від наявності та ступеня ГП на третьому місяці від початку лікування;

- помірна ГП (25–50 нг/мл) підлягає контролю кожні 6 місяців;
- за рівня пролактину більше 150 нг/мл необхідно виключити пролактиному.

Важливо пам'ятати, що окрім антипсихотичних препаратів, на рівень пролактину можуть суттєво впливати широко застосовувані в гастроентерології прокінетики (домперідон, метоклопрамід) та інгібітори протонної помпи (омепразол), оскільки вони впливають і на рецептори дофаміну [32].

Є повідомлення про ГП в осіб, які постійно приймають верапаміл [33, 34] і метилдопу [35].

Стимулюючий вплив ендогенних і екзогенних естрогенів на секрецію пролактину відомий давно [36]. Проте питання, чи можуть дози естрогенів у комбінованих гормональних контрацептивах викликати ГП, остаточно не вирішене, оскільки результати існуючих досліджень суперечливі [37, 38]. Водночас дослідження рівнів пролактину на фоні замісної гормональної терапії показали їх відсутній або незначний ефект [39, 40].

Важливо пам'ятати, що зловживання алкоголем, вживання кокаїну, опіатів і маріхуани також можуть призводити до ятрогенної ГП [23, 41].

Фармакологічна ГП, як правило, супроводжується невисокими рівнями пролактину (до 100 нг/мл), проте, як повідомляє L. Vilar, науковою групою якого було проведене Бразильське багатоцентрове дослідження з гіперпролактинемії, ефекти медикаментозних препаратів на рівень пролактину можуть бути дуже варіабельними: описані випадки рівнів пролактину, що перевищують 200 нг/мл, на фоні прийому метаклопраміда, рисперидона та фенотіазинів [42]. І все ж таки, при медикаментозній ГП з рівнем пролактину більше 100–150 нг/мл необхідно запідозрити наявність ще однієї причини (пролактинома), за можливості проводити динамічні дослідження рівня пролактину після відміни препарату та застосовувати інструментальні методи дослідження.

Таблиця 1. Препарати, що впливають на рівень пролактину [24]

Група препаратів	Підгрупи й основні представники
Антипсихотики	Типові: галоперидол, хлорпромазин, тіоридазин, тіотиксен, флупентиксол Атипові: рисперидон, паліперидон, амисульприд, кветіапін, оланзапін, аripіпразол
Антидепресанти	Трициклічні: кломіпрамін, амоксапін, амітриптилін, дезипрамін Інгібітори зворотного захоплення серотоніну: флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, циталопрам, есциталопрам Інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну: венлафаксин, дулоксетин, ребоксетин Інгібітори моноамінооксидази: паргілін, клоргілін
Антигіпертензивні	Верапаміл, метилдопа, резергін, лабеталол (внутрішньовенно)
Прокінетики	Метоклопрамід, домперідон
Інгібітори H ₂ -гістамінових рецепторів	Циметидин (?), ранітидин (?)
Інші препарати та речовини	Естрогени, анестетики, опіати, метадон, морфін, алпразолам, апоморфін, героїн, кокаїн, маріхуана, алкоголь

Таблиця 2. Ступінь впливу різних антипсихотичних препаратів на ризик розвитку ГП [26]

Побічний ефект	Препарат							
	Галоперидол	Амисульприд	Клозапін	Оланзапін	Рисперидон	Кветіапін	Зипразидон	Аripіпразол
Підвищення рівня пролактину	+++	+++	-	+	++	+	+	-
Галакторея	++	++	-	-	++	-	-	-
Дисменорея/аменорея	++	++	-	-	++	+	-	-

Патологія гіпофіза

До патології гіпофіза, яка супроводжується ГП, належать:

- гормоносекретуючі аденоми (переважно пролактиноми);
- стани, які блокують надходження дофаміну до лактотрофів шляхом стиснення ніжки гіпофіза;
- більш рідкісні стани.

Пролактинома – моноклональна пухлина з лактотрофів гіпофіза, яка є найбільш розповсюдженим різновидом аденом гіпофіза (до 66%) і основною причиною патологічної ГП при виключенні ятрогенних причин [43].

В нормі лактотрофи складають 15–50% від всіх клітин передньої частки гіпофіза. Частота пролактином складає 400–500 випадків на мільйон і є максимальною у жінок дітородного віку, співвідношення розповсюдженості пролактином серед жінок і чоловіків – 10:1 [15]. В пострепродуктивному віці частота пролактином у жінок і чоловіків не відрізняється, проте у чоловіків частіше мають місце більш великі і агресивні форми [43]. Відповідно до розмірів пухлини та рівня ГП розрізняють:

- мікропролактиноми – розміри < 10 мм, рівень пролактину – 100–250 нг/мл, їх частота становить 60% пролактином;
- макропролактиноми – розміри > 10 мм, рівень пролактину – 200–1000 нг/мл, можливий hook effect (коли дуже висока концентрація пролактину в аналізі насичує і маркерні, і іммобілізовані антитіла, зустрічається близько в 5% макроаденом), частіше супроводжуються неврологічною симптоматикою та ростом під час вагітності, частота становить 100 випадків на мільйон, співвідношення у жінок/чоловіків – 1:8–9 [44].

Незважаючи на притаманні мікро- і макропролактиномам зазначені закономірності рівнів пролактину, в літературі описані випадки як макропролактином з рівнем пролактину менше 100 нг/мл, так і мікропролактином з рівнем пролактину понад 250 нг/мл [2, 44].

Значний ріст мікроаденом гіпофіза зустрічається нечасто, а частота прогресії мікроаденоми в макроаденому не перевищує 12,5% [45].

Малігнізація пролактином зустрічається надзвичайно рідко і становить 0,1–0,2% [44, 45].

При діагностиці пролактиноми гіпофіза важливо пам'ятати про можливість існування змішаних аденом, які секретують також:

- соматотропний гормон (СТГ) (13–20% гормонопродукуючих аденом, співвідношення чоловіки/жінки 3:2, є причиною акромегалії);
- адренотропний гормон (АКТГ) (4–10% гормонопродукуючих аденом, співвідношення чоловіки/жінки 1:3, є причиною хвороби Кушинга);
- тиреотропний гормон (1–3% гормонопродукуючих аденом, клінічно проявляються гіпертиреозом);
- гонадотропіни (0,2% гормонопродукуючих аденом, майже не мають клінічних ознак) [46–48].

До патологій, які викликають ГП шляхом обмеження надходження дофаміну через стиснення ніжки гіпофіза, належать:

- нефункціонуючі аденоми гіпофіза;
- гранульоми;
- інфільтративні процеси;
- синдром порожнього турецького сідла;

- травми з пересіченням ніжки гіпофіза;
- пухлини (краніофарингіома, гермінома, менінгіома, проростання супраселлярних пухлин, метастази).

За такого механізму розвитку рівень пролактину зазвичай не перевищує 100–150 нг/мл [46–48].

Гормональні та соматичні стани, що призводять до ГП

Розповсюдженою причиною ГП є гіпотиреоз, на фоні тривалої наявності якого існує ймовірність розвитку гіперплазії лактотрофів, що може імітувати пролактиному. Адекватна замісна терапія тироксином призводить до регресії гіперплазії лактотрофів і нормалізації рівня пролактину [2].

Опубліковані раніше дані щодо ГП на фоні синдрому полікістозних яєчників були спростовані дослідженнями останніх років, які чітко продемонстрували, що ці патології не пов'язані між собою, але можуть співіснувати [48].

Розвиток вторинної ГП також типовий для печінкової і ниркової недостатності [13].

Рідкісні причини ГП

До рідкісних причин ГП належать:

- мутація гена рецептора пролактину;
- подразнення торакальних нервів внаслідок інфекції, травм/опіків, опромінення [2, 13].

МАКРОПРОЛАКТИНЕМІЯ

Макропролактинемія – стан, коли більше 60% циркулюючого пролактину представлено так званим «великим великим» пролактином, а рівень мономірного пролактину знаходиться в межах норми [49].

Макропролактинемія є третьою за розповсюдженістю причиною ГП після аденом гіпофіза і ятрогенних причин.

Пролактин представлений наступними молекулярними формами:

- мономірний або малий пролактин (молекулярна маса 22000 кД) – має високий афінитет до рецепторів, найбільш біологічно активна форма;
- великий пролактин – димерна і тримерна форма гормону (молекулярна маса 50000 кД);
- дуже великий (макро) пролактин (молекулярна маса 100000 кД) – комплекс гормону з імуноглобуліну типу G, має низький афінитет до рецепторів, низьку біологічну активність, що лежить в основі дисоціації високого рівня пролактину і клінічної картини при макропролактинемії [49].

Патогенез макропролактинемії невідомий. Можливо, в його основі лежать посттрансляційні модифікації пролактину, які призводять до збільшеної імуногенності і формування антипролактинових антитіл.

ГП при переважанні макропролактину пов'язана з меншим його ренальним кліренсом, довшим періодом розпаду і меншою здатністю активувати дофамінергічний тонус гіпоталамуса, а значить і негативний зворотний зв'язок синтезу пролактину гіпофізом.

Частота макропролактинемії в осіб із ГП складає від 8 до 42% (в середньому 19,6%) [49]. Пацієнтки з системним червоним вовчаком мають вищу вірогідність макропролактинемії (близько 1/3 хворих) [49]. В дослідженні R. Krusiak та співавт. (2019) було встановлено, що комбіновані гормо-

нальні контрацептиви, які містять етинестрадіол і левоноргестрел, призводять до збільшення попередньо наявної макропролактинемії [50]. Рівень загального пролактину при макропролактинемії зазвичай невисокий (< 100 нг/мл) [2, 5, 49].

Згідно з настановами Ендокринного товариства (2011), скринінг на макропролактинемію для уникнення зайвих втручань є обґрунтованим, а для асимптомних осіб з ГП – обов'язковим [2].

Для діагностики макропролактинемії використовують метод преципітації в поліетиленгліколі [2, 24, 49].

Загалом макропролактинемія – це доброякісний стан, який не потребує лікування. Але дослідження останніх років продемонстрували наступні факти, які мають бути враховані при веденні пацієнток із макропролактинемією:

- можливе поєднання макропролактинемії і патології гіпофіза (в одному з досліджень частота поєднаної патології склала 26,7%) [49];
- окремі повідомлення і дослідження демонструють можливість антирепродуктивних та інших типових для ГП ефектів при макропролактинемії [51, 52];
- є повідомлення про зв'язок макропролактинемії з кардіометаболічними ризиками [53].

УЗАГАЛЬНЕННЯ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ ГП

З огляду на велику кількість різних за своєю природою причин ГП, асоційованих із рівнем пролактину, який відрізняється в десятки разів, доцільно дотримуватись алгоритмічного підходу, відображеного на рис. 2, а також наступних принципів:

- на первинному етапі діагностики ГП шляхом аналізу анамнестичних і клінічних даних завжди виключати її ятрогенні причини (табл. 1), а також вагітність і гіпотиреоз;
- за відсутності нейроофтальмічних симптомів та за рівня пролактину до 50–80 нг/мл доцільним є проведення повторного дослідження для виключення фізіологічної ГП;
- доцільно проводити скринінг на макропролактинемію в усіх випадках підвищення пролактину до 200 нг/мл. За відсутності об'ємного утворення гіпофіза переважання макропролактину (більше 60%) при нормальному рівні

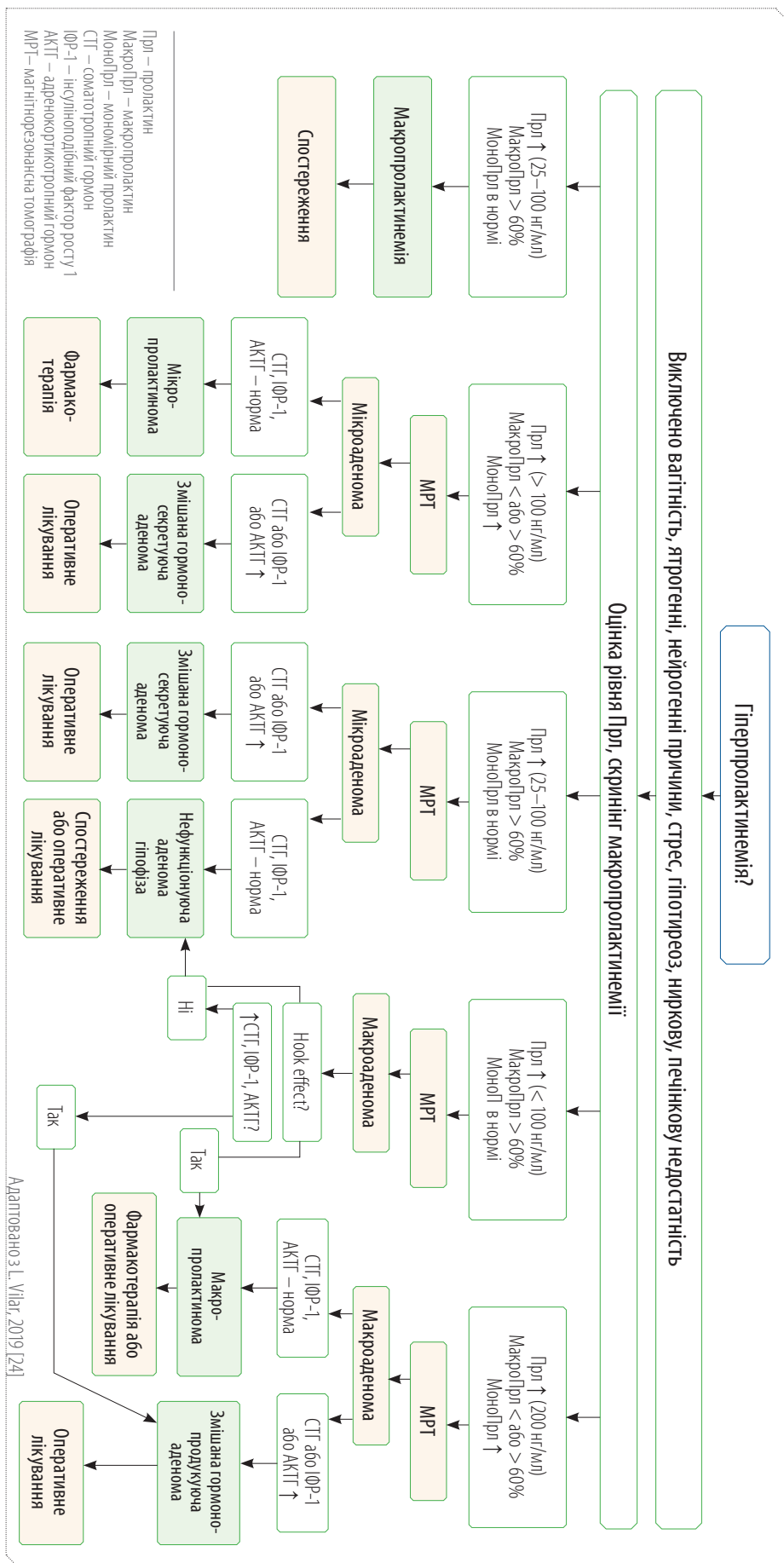


Рисунок 2. Алгоритм визначення причин ГП

мономірного пролактину дозволяє встановити діагноз макропролактинемії і застосовувати відповідну тактику спостереження. За присутності об'ємного утворення гіпофіза переважання макропролактину при нормальному рівні мономірного пролактину дозволяє встановити діагноз нефункціонуючої аденоми гіпофіза;

- за наявності даних МРТ, що свідчать про макропролактиному, та/або за наявності нейроофтальмічних симптомів в поєднанні з нормальним або незначно підвищеним рівнем пролактину необхідно провести визначення рівня пролактину з розведеннями для виключення феномену hook effect (коли за дуже високої концентрації пролактину в аналізі відбувається насичення всіх антитіл, внаслідок чого тест-система видає хибно-низький результат);

- необхідно пам'ятати про можливість наявності змішаних аденом гіпофіза і при діагностиці ГП, орієнтуючись на клінічні ознаки, також оцінювати рівні СТГ, інсуліноподібного фактора росту 1, АКТГ, тиреотропного гормону.

ВИСНОВОК

Таким чином, комплексне обстеження осіб з ГП із застосуванням сучасних лабораторних і інструментальних методів дозволяє визначити походження ГП і провести етіотропну терапію.

МЛ ДІЛА для вирішення клінічної задачі з діагностики гіперпролактинемії пропонує:

- Пролактин – для визначення загального пролактину.
- Пролактин, молекулярні форми – для визначення рівня загального пролактину, мономірного пролактину та макропролактину.
- Пролактин у розведенні (1:100).



Гарантія точності та достовірності результатів досліджень

Атестат про акредитацію за національним стандартом ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT)

Україна, 01103, м. Київ, вул. Підвисоцького, 6а
 Інформаційна служба для пацієнтів: 0 800 21 78 87
 0 800 75 21 80
www.dila.ua fb.com/dila.ua

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відділення №	Пацієнт:
Коментарі:	Дата народження:
День місячного циклу = 28	Стать: Ж
	Ідентифікаційний номер:
	Лабораторний номер:
	Код замовлення:
	Дата забору зразка:

Назва дослідження	Результат	Одиниці вимірювання	Референтні значення	Коментарі
Пролактин	49,6*	нг/мл	2,8-29,2	
Мономерний пролактин (біологічно активний)	20,6*	нг/мл	2,8-20,4	
Макропролактин - big-big + big-форма, частка від загального	58,5	%	-	>60 - виявлено клінічно значимі рівні макропролактину 40-60 - сумнівний результат, рівномірний розподіл фракцій пролактину <40 - гіперпролактинемія за рахунок фракції мономерного пролактину

Шановний лікарю!
 Експерти МЛ «ДІЛА» надають інформаційну підтримку щодо трактування результатів лабораторного дослідження та інших професійних питань.
 я.
 міжнародного стандарту ISO 9001 Акредитаційний сертифікат МЗ №013358 від 23.02.2017

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тронько, М.Д.
Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією / М.Д. Тронько, Ю.Г. Антипкін, В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук та ін. // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2016. – № 4 (30). – С. 8–18.
- Tronko, M.D., Antypkin, Y.G., Kaminskyi, V.V., et al.
“National consensus on Management of Patients with Hyperprolactinemia.” *Reproductive Endocrinology* 4.30 (2016): 8–18.
2. Melmed, S., Casanueva, F.F., Hoffman, A.R., et al.
“Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.” *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2011): 273–88. doi:10.1210/jc.2010-1692
3. Chiloiro, S., Giampietro, A., Bianchi, A., De Marinis, L.
“Prolactinoma and Bone.” *Curr Opin Endocr Metab Res* 3 (2018): 21–4. doi:10.1016/j.COEMR.2018.02.006
4. Ben-Jonathan, N., Hugo, E.R., Brandebourg, T.D., LaPensee, C.R.
“Focus on prolactin as a metabolic hormone.” *Trends Endocrinol Metab* 17 (2006): 110–6. doi:10.1016/j.TEM.2006.02.005
5. Vilar, L., Abucham, J., Albuquerque, J.L., et al.
“Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism.” *Arch Endocrinol Metab* 62 (2018): 236–63. doi:10.20945/2359-3997000000032
6. Tirosh, A., Shimon, I.
“Management of macroprolactinomas.” *Clin Diabetes Endocrinol* 1 (2015): 5. doi:10.1186/s40842-015-0006-4
7. Pekić, S., Medic Stojanoska, M., Popovic, V.
“Hyperprolactinemia/Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management.” *Neuroendocrinology* 109 (2019): 28–33. doi:10.1159/000494725
8. Matalliotakis, M., Koliarakis, I., Matalliotaki, C., et al.
“Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review.” *Acta Biomed* 90 (2019): 149–57. doi:10.23750/abm.v90i1.8142
9. Hughes, E.G., Garner, P.R.
“Primary amenorrhea associated with hyperprolactinemia: four cases with normal sellar architecture and absence of galactorrhea.” *Fertil Steril* 47 (1987): 1031–2. doi:10.1016/s0015-0282(16)59241-3
10. Coulam, C.B., Laws, E.R., Abboud, C.F., Randall, R.V.
“Primary amenorrhea and pituitary adenomas.” *Fertil Steril* 35 (1981): 615–9. doi:10.1016/S0015-0282(16)45551-2
11. Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G.
“Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion.” *Physiol Rev* 80 (2000): 1523–1631. doi:10.1152/physrev.2000.80.4.1523
12. Grattan, D.R., Kokay, I.C.
“Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone.” *J Neuroendocrinol* 20 (2008): 752–63. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01736.x
13. Tritos, N.A., Klibanski, A.
“Prolactin and Its Role in Human Reproduction.” *Yen Jaffe's Reprod Endocrinol* (2019): 58–74.e8. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00003-2
14. Mancini, T., Casanueva, F.F., Giustina, A.
“Hyperprolactinemia and Prolactinomas.” *Endocrinol Metab Clin North Am* 37 (2008): 67–99. doi:10.1016/j.ecl.2007.10.013
15. Ciccarelli, A., Daly, A.F., Beckers, A.
“The Epidemiology of Prolactinomas.” *Pituitary* 8 (2005): 3–6. doi:10.1007/s11102-005-5079-0
16. Pivonello, R., Salzano, C., Galdiero, M., Colao, A.
“Male Hypogonadism Due to Disorders of the Pituitary and Suprasellar Region.” In: *Male Hypogonadism*. Springer International Publishing. Cham (2017): 169–86. doi:10.1007/978-3-319-53298-1_8
17. Corona, G., Mannucci, E., Fisher, A.D., et al.
“Effect of Hyperprolactinemia in Male Patients Consulting for Sexual Dysfunction.” *J Sex Med* 4 (2007): 1485–93. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00569.x
18. Molitch, M.E.
“Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas.” *JAMA* 317 (2017): 516. doi:10.1001/jama.2016.19699
19. Voogt, J.L., Lee, Y., Yang, S., Arbogast, L.
“Chapter 12. Regulation of prolactin secretion during pregnancy and lactation.” *Prog Brain Res* 133 (2001): 173–85. doi:10.1016/S0079-6123(01)33013-3
20. Glezer, A., Bronstein, M.D.
“The Pituitary Gland in Pregnancy.” *Pituitary* (2017): 397–411. doi:10.1016/B978-0-12-804169-7.00013-1.
21. Levine, S., Muneyirci-Delale, O.
“Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach.” *Obstet Gynecol Int* 2018 (2018): 9253083. doi:10.1155/2018/9253083
22. La Torre, D., Falorni, A.
“Pharmacological causes of hyperprolactinemia.” *Ther Clin Risk Manag* 3 (2007): 929–51. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473017], last accessed Oct 17, 2019.
23. Molitch, M.E.
“Drugs and prolactin.” *Pituitary* 11 (2008): 209–18. doi:10.1007/s11102-008-0106-6
24. Vilar, L., Vilar, C.F., Lyra, R., et al.
“Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia.” *Neuroendocrinology* 109 (2019): 7–19. doi:10.1159/000499694
25. Ajmal, A., Joffe, H., Nachtigall, L.B.
“Psychotropic-Induced Hyperprolactinemia: A Clinical Review.” *Psychosomatics* 55 (2014): 29–36. doi:10.1016/J.PSYM.2013.08.008
26. Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., et al.
“Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia.” *World J Biol Psychiatry* 6 (2005): 132–91. doi:10.1080/15622970510030090
27. Reeves, K.W., Okereke, O.I., Qian, J., et al.
“Antidepressant use and circulating prolactin levels.” *Cancer Causes Control* 27 (2016): 853–61. doi:10.1007/s10552-016-0758-x
28. Petrikis, P., Tigas, S., Tzallas, A.T., et al.
“Prolactin levels in drug-naïve patients with schizophrenia and other psychotic disorders.” *Int J Psychiatry Clin Pract* 20 (2016): 165–9. doi:10.1080/13651501.2016.1197274
29. Praharaj, S.K.
“Euprolactinemic Galactorrhea With Escitalopram.” *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 26 (2014): E25–E26. doi:10.1176/appi.neuropsych.13070147
30. Nebhinani, N.
“Sertraline-induced galactorrhea: case report and review of cases reported with other SSRIs.” *Gen Hosp Psychiatry* 35 (2013): 576.e3–576.e5. doi:10.1016/j.GENHOSPPSYCH.2012.10.010
31. Montejo, Á.L., Arango, C., Bernardo, M., et al.
“Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics.” *Front Neuroendocrinol* 45 (2017): 25–34. doi:10.1016/j.YFRNE.2017.02.003
32. Jabbar, A., Khan, R., Farrukh, S.N.
“Hyperprolactinaemia induced by proton pump inhibitor.” *J Pak Med Assoc* 60 (2010): 689–90. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20726208], last accessed Oct 16, 2019.
33. Romeo, J.H., Dombrowski, R., Kwak, Y.S., et al.
“Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men.” *Clin Endocrinol (Oxf)* 45 (1996): 571–5. doi:10.1046/j.1365-2265.1996.00859.x
34. Kelley, S.R., Kamal, T.J., Molitch, M.E.
“Mechanism of verapamil calcium channel blockade-induced hyperprolactinemia.” *Am J Physiol* 270 (1996): E96–100. doi:10.1152/ajpendo.1996.270.1.E96
35. Baldini, M., Cornelli, U., Molinari, M., Cantalamessa, L.
“Effect of methyl dopa on prolactin serum concentration.” *Eur J Clin Pharmacol* 34 (1988): 513–5. doi:10.1007/BF01046712
36. Murai, L., Ben-Jonathan, N.
“Acute Stimulation of Prolactin Release by Estradiol: Mediation by the Posterior Pituitary.” *Endocrinology* 126 (1990): 3179–84. doi:10.1210/endo-126-6-3179
37. Luciano, A.A., Sherman, B.M., Chapler, F.K., et al.
“Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study.” *Obstet Gynecol* 65 (1985): 506–10. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3982724], last accessed Oct 17, 2019.
38. Davis, J.R.E., Selby, C., Jeffcoate, W.J.
“Oral contraceptive agents do not affect serum prolactin in normal women.” *Clin Endocrinol (Oxf)* 20 (1984): 427–34. doi:10.1111/j.1365-2265.1984.tb03438.x
39. Foth, D., Römer, T.
“Prolactin Serum Levels in Postmenopausal Women Receiving Long-Term Hormone Replacement Therapy.” *Gynecol Obstet Invest* 44 (1997): 124–6. doi:10.1159/000291502
40. Schlegel, W., Petersdorf, L.I., Junker, R., et al.
“The effects of six months of treatment with a low-dose of conjugated oestrogens in menopausal women.” *Clin Endocrinol (Oxf)* 51 (1999): 643–51. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00857.x
41. Cicero, T.J.
“Neuroendocrinological Effects of Alcohol.” *Annu Rev Med* 32 (1981): 123–42. doi:10.1146/annurev.me.32.020181.001011
42. Vilar, L., Freitas, M.C., Naves, L.A., et al.
“Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients.” *J Endocrinol Invest* 31 (2008): 436–44. doi:10.1007/BF03346388
43. Cocks Eschler, D., Javanmard, P., Cox, K., Geer, E.B.
“Prolactinoma through the female life cycle.” *Endocrine* 59 (2018): 16–29. doi:10.1007/s12020-017-1438-7
44. Chanson, P., Maiter, D.
“Prolactinoma.” *Pituitary* (2017): 467–514. doi:10.1016/B978-0-12-804169-7.00016-7
45. Morselli, L.L., Schlechte, J.A.
“Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas: Epidemiology and Natural History.” In: *Humana. Cham* (2019): 111–126. doi:10.1007/978-3-030-11836-5_6
46. Tjörnstrand, A., Gunnarsson, K., Evert, M., et al.
“The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011.” *Eur J Endocrinol* 171 (2014): 519–26. doi:10.1530/EJE-14-0144
47. Raappana, A., Koivukangas, J., Ebeling, T., Pirilä, T.
“Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992–2007.” *J Clin Endocrinol Metab* 95 (2010): 4268–75. doi:10.1210/jc.2010-0537
48. Agustsson, T.T., Baldvinsdottir, T., Jonasson, J.G., et al.
“The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study.” *Eur J Endocrinol* 173 (2015): 655–64. doi:10.1530/EJE-15-0189
49. Haddad, R.A., Giachero, D., Barkan, A.L.
“Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations.” *Clin Diabetes Endocrinol* 5 (2019): 12. doi:10.1186/s40842-019-0086-7
50. Krysiak, R., Kowalska, B., Szkróbka, W., Okopień, B.
“The effect of oral contraception on macroprolactin levels in women with macroprolactinemia: A pilot study.” *Pharmacol Reports* 67 (2015): 854–7. doi:10.1016/J.PHAREP.2015.02.001
51. Kalsi, A.K., Halder, A., Jain, M., et al.
“Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia.” *Endocrine* 63 (2019): 332–40. doi:10.1007/s12020-018-1770-6
52. Dellal, F.D., Ozdemir, D., Aydin, C., et al.
“Gigantomastia and Macroprolactinemia Responding to Cabergoline Treatment: A Case Report and Minireview of the Literature.” *Case Rep Endocrinol* 2016 (2016): 3576024. doi:10.1155/2016/3576024
53. Krysiak, R., Marek, B., Okopień, B.
“Cardiometabolic risk factors in young women with macroprolactinaemia.” *Endokrynol Pol* 70 (2019): 336–41. doi:10.5603/EPa2019.0013

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Огляд літератури

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

Т.М. Тутченко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ

Гіперпролактинемія (ГП) — це стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові. ГП є розповсюдженою ендокринопатією, яка призводить до порушення репродуктивної функції, а при тривалій наявності — до метаболічних порушень і зниження щільності кісткової тканини.

Підвищення рівня пролактину може бути наслідком багатьох фізіологічних та патологічних станів, діагностика яких безпосередньо впливає на лікувальну тактику.

Оцінка рівня пролактину є не лише основою діагностики ГП, а й непрямим показником її причини, в зв'язку з чим важливо усвідомлювати можливі складнощі в діагностиці ГП, пов'язані з пульсуючим характером секреції пролактину, чутливістю до різних екзогенних і ендогенних факторів, існуванням різних молекулярних форм пролактину (макропролактинемія), рідкісних лабораторних артефактів (hook effect). Лабораторні дослідження також використовуються для оцінки інших ендокринопатій, які можуть бути причиною ГП (гіпотиреоз) або поєднуватись з нею (змішані аденоми гіпофіза, синдром полікістозних яєчників). Все більшого клінічного значення набуває стрес-індукована ГП, яку необхідно диференціювати з фізіологічною ГП шляхом проведення повторних досліджень.

В статті представлено огляд сучасних досліджень та актуальних клінічних настанов з діагностики різних причин ГП і запропоновано алгоритмічний підхід до вирішення цієї клінічної задачі, основними принципами якого є: на первинному етапі діагностики виключити ятрогенні причини, вагітність і гіпотиреоз; за відсутності нейроофтальмічних симптомів та рівні пролактину до 50–80 нг/мл — провести повторне дослідження рівня пролактину для виключення фізіологічної ГП; скринінг на макропролактинемію в усіх випадках підвищення пролактину до 200 нг/мл, що дозволяє діагностувати макропролактинемію або нефункціонуючу аденому гіпофіза; за наявності даних МРТ про макропролактиному та/або наявності нейроофтальмічних симптомів в поєднанні з нормальним або незначно підвищеним рівнем пролактину — визначити рівень пролактину з розведеннями для виключення феномену hook effect; для виключення змішаних аденом гіпофіза, орієнтуючись на клінічні ознаки, оцінювати, окрім рівня пролактину, також рівні соматотропного гормону, інсуліноподібного фактора росту 1, аденокортикотропного і тиреотропного гормонів.

Ключові слова: гіперпролактинемія, пролактинома, гормоносекретуючі аденоми гіпофіза, макропролактин, стрес, гіпотиреоз.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Обзор литературы

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДИЛА», г. Киев

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», научный консультант медицинской лаборатории «ДИЛА», г. Киев

Гиперпролактинемия (ГП) — это стойкое повышение уровня пролактина в сыворотке крови. ГП является распространенной эндокринопатией, которая приводит к нарушению репродуктивной функции, а при длительном наличии — к развитию метаболіческих нарушений и снижению плотности костной ткани.

Повышение уровня пролактина может быть следствием многих физиологических и патологических состояний, диагностика которых непосредственно влияет на лечебную тактику.

Оценка уровня пролактина является не только основой диагностики ГП, но и косвенным показателем ее причины, в связи с чем важно осознавать возможные сложности в диагностике ГП, связанные с пульсирующим характером секреции пролактина, чувствительностью к различным экзогенным и эндогенным факторам, существованием различных молекулярных форм пролактина (макропролактинемия), редких лабораторных артефактов (hook effect). Лабораторные исследования также используются для оценки других эндокринопатий, которые могут быть причиной ГП (гипотиреоз) или сочетаться с ней (смешанные аденомы гипофиза, синдром поликистозных яичников). Все большее клиническое значение приобретает стресс-индуцированная ГП, которую необходимо дифференцировать с физиологической путем проведения повторных исследований.

В статье представлен обзор современных исследований и актуальных клинических руководств по диагностике различных причин ГП и предложен алгоритмический подход к решению этой клинической задачи, основными принципами которого являются: на первоначальном этапе диагностики исключить ятрогенные причины, беременность и гипотиреоз; при отсутствии нейроофтальміческих симптомов и уровне пролактина до 50–80 нг/мл — провести повторное исследование уровня пролактина для исключения физиологической ГП; скрининг на макропролактинемію во всех случаях повышения пролактина до 200 нг/мл позволяет диагностировать макропролактинемію или нефункционирующую аденому гипофиза; при наличии данных МРТ о макропролактиноме и/или при наличии нейроофтальміческих симптомов в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем пролактина — определить уровень пролактина с разведениями для исключения феномена hook effect; для исключения смешанных аденом гипофиза, ориентируясь на клинические признаки, оценивать, кроме уровня пролактина, также уровни соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста 1, аденокортикотропного и тиреотропного гормонів.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, пролактинома, гормоносекретирующие аденомы гипофиза, макропролактин, стресс, гипотиреоз.

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF HYPERPROLACTINEMIA

Literature review

O.A. Burka, PhD, associate professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, O.O. Bogomolets National Medical University, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv

Hyperprolactinemia (HP) is a persistent prolactin increase in serum. HP is a common endocrinopathy that impairs reproductive function, long term HP may lead to the metabolic disorders and a decrease in bone mineral density.

Prolactin increase may be result of many physiological and pathological conditions, the diagnosis of which directly affects treatment approaches.

Evaluation of prolactin is not only the basis for the HP diagnosis but also an indirect indicator of its cause. For this reason it is important to recognize the possible difficulties in the HP diagnosis associated with the following factors: pulsate nature of prolactin secretion; sensitivity to various exogenous and endogenous factors; presence of various molecular prolactin forms (macroprolactinemia) and rare laboratory artifacts (hook effect). Laboratory studies are also used to evaluate other endocrinopathies that can be the primary HP cause (hypothyroidism) or coexisting conditions (mixed pituitary adenomas, polycystic ovary syndrome). Stress-induced HP has to be differentiated from physiological HP via repeated prolactin tests is gaining increasing clinical importance.

The article provides an overview of modern research and relevant clinical guidelines for the diagnosis of various HP causes and offers an algorithmic approach for this clinical problem, the main principles are: to exclude iatrogenic causes, pregnancy and hypothyroidism at the initial stage of diagnosis; in the absence of neuroophthalmic symptoms and prolactin levels under 50–80 ng/ml repeated prolactin testing may be necessary to exclude physiological HP; screening for macroprolactinemia in all cases of prolactin level under of 200 ng/ml allows diagnosing macroprolactinemia or non-functioning pituitary adenoma; if MRT shows on macroprolactinoma and/or there are neuroophthalmic symptoms in combination with a normal or slightly elevated prolactin level it is necessary to exclude possible hook effect; in order to exclude mixed pituitary adenomas based on clinical features it is necessary to evaluate growth hormone, insulin-like growth factor 1, adrenocorticotrophic and thyroid-stimulating hormones in addition to prolactin.

Keywords: hyperprolactinemia, prolactinoma, hormone-secreting pituitary adenomas, macroprolactin, stress, hypothyroidism.