



ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: ОПТИМАЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

О.В. РЫКОВА

руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

ORCID: 0000-0003-0766-2907

Контакты:

Рыкова Ольга Васильевна
Медицинская лаборатория «Синэво»
03142, Киев, пр. Палладина, 46/2
тел.: +38 (044) 20 500 20
e-mail: info@synevo.com.ua

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика гиперпролактинемии и вопросы эффективности ее лечения остаются одной из актуальных тем репродуктивной медицины в связи с очень высокой ролью пролактина в регуляции фертильности. Данная патология чаще встречается у женщин при наличии нарушений репродуктивного здоровья, однако не менее актуально это и при обследовании мужчин с теми или иными нарушениями сексуального и репродуктивного здоровья. Статистика свидетельствует, что при соотношении заболеваемости 1 к 6–10 (женщины/мужчины) частота выявления макроаденом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более поздней постановки диагноза.

Несмотря на многообразие причин повышения уровня пролактина, клинические проявления и основные принципы диагностики данного синдрома едины и базируются на лабораторных методах оценки уровня гормона в крови. Лабораторные исследования позволяют провести дифференциальную диагностику возможных причин для постановки этиологического диагноза и назначения лечения в соответствии с основным диагнозом, поскольку нормализовать уровень пролактина в случаях, когда гиперпролактинемия сопровождается другими заболеваниями, невозможно (например, при гипотиреозе лечение гиперпролактинемии будет неэффективным без нормализации тиреоидного статуса).

В данной статье освещены современные алгоритмы лабораторной диагностики при постановке диагноза и контроль эффективности лечения в соответствии с клиническим практическим руководством по диагностике и лечению гиперпролактинемии Общества эндокринологов (2011) [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина гиперпролактинемии с одной стороны определена влиянием высоких уровней пролактина (в первую очередь,

на репродуктивную систему), с другой – за счет воздействия 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 его остроты).

3. Психоэмоциональные нарушения.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Первый этап – установление гиперпролактинемии

Согласно упомянутому руководству по диагностике и лечению гиперпролактинемии, для постановки данного диагноза рекомендовано однократное определение уровня пролактина (уровень доказательности I, +++) при условии исключения влияния факторов, которые могут повышать уровни гормона.

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

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

Как отмечается в руководстве, при клинической возможности эти препараты должны быть отменены на 3 дня или заменены препаратами, не стимулирующими синтез про-



лактин. При повышенных уровнях пролактина на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование в условиях отмены или учет возможности препарат-индуцированной гиперпролактинемии. С другой стороны, следует учитывать прием препаратов, снижающих уровень пролактина – дофаминергических (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинерол), которые приведут к несвоевременной диагностике наличия патологии.

В соответствии с руководством, установить диагноз гиперпролактинемии позволяют следующие уровни пролактина:

- гиперпролактинемия – уровень выше 25 нг/мл независимо от пола;
- превышение уровня 200 нг/мл может быть следствием приема некоторых препаратов (рисперидон и метоклопрамид);
- превышение уровня 250 нг/мл наиболее вероятно обусловлено пролактиномой;
- превышение уровня 500 нг/мл характерно для макропролактиномы.

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 (иммунохемилюминисценции) для определения уровня пролактина до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгликолем, который осаждает фракции пролактина, связанные с иммуноглобулинами (макропролактин). В данном случае тестируется уровень общего и мономерного пролактина (после проведения реакции осаждения) и рассчитывается процентное содержание макропролактина. В результате клиницист получает все три показателя, которые позволяют ему оценить уровень пролактина 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%, свидетельствующий о том, что повышенный уровень пролактина не связан с гормонально активной фракцией и необходимо учитывать это при определении тактики ведения (лечения) данного пациента. При значениях менее 40% результат является отрицательным, что свидетельствует об истинности гиперпролактинемии и необходимости соответствующей терапии. При значениях 40–60% результат оценивается как сомнительный и тактика ведения определяется клинической картиной и данными дополнительных исследований.

2. Патологию щитовидной железы (гипотиреоз): отсутствие нормализации тиреоидного статуса пациента не позволит эффективно нормализовать уровень пролактина. В данном случае наиболее оптимальным комплексом явля-

ется оценка уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина.

3. Другие опухоли гипоталамо-гипофизарной области. В первую очередь это касается соматотропиномы, поскольку не исключено сочетание с пролактиномой (что будет сопровождаться гиперпролактинемией). Кроме того, в руководстве указан ряд других заболеваний, которые могут сопровождаться гиперпролактинемическим синдромом: это различные гипоталамо-гипофизарные поражения – гранулемы, травмы, включая операционные, воспалительные изменения, 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 пролактина

Особое внимание необходимо обращать на уровень пролактина, находящийся в пределах нормы или повышенный незначительно, в сочетании с клиническими проявлениями гиперпролактинемии и/или наличием данных, свидетельствующих об аденоме (в первую очередь макроаденоме):

1. В силу особенностей проведения иммунного анализа при высоких уровнях пролактина возможно развитие лабораторного феномена, называемого «hook-effect» – когда анализ показывает нормальные уровни при наличии крайне высокой концентрации пролактина в крови. Согласно руководству, в таких ситуациях необходимо исследовать уровень пролактина в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (снижения уровня пролактина).

2. При соматотропиноме (акромегалии) за счет лакто-тропного действия повышенных уровней соматотропного гормона будет наблюдаться клиника гиперпролактинемии, но концентрация пролактина будет нормальной ввиду отсутствия пролактиномы. Наиболее оптимальным лабораторным тестом оценки соматотропной функции, согласно обновленному руководству Американской ассоциации клиницистов эндокринологов по диагностике и лечению акромегалии (2011), является определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1-го типа [2]. Этот показатель наиболее корректно отражает уровень продукции соматотропного гормона и, что самое важное, обладает высокой диагностической чувствительностью на ранних стадиях нарушений гормонального статуса организма.

Третий этап – контроль эффективности лечения пролактиномы

После постановки диагноза пролактиномы, исключения других причин повышения уровня пролактина и определения объема лечения для контроля эффективности

используют только динамику концентрации пролактина (достижение нормального уровня гормона) в соответствии с данными об уменьшении объема опухоли. Здесь не всегда есть прямая корреляция: в ряде случаев наблюдается только нормализация гормонального статуса, в других – уменьшение объема опухоли без полной нормализации концентрации пролактина. Наиболее неблагоприятным вариантом является отсутствие положительной динамики в отношении обоих показателей эффективности проводимого лечения.

После достижения ремиссии необходимо контролировать значения пролактина, чтобы своевременно выявить рецидив, учитывая также данные инструментальных исследований и оценку полей зрения у окулиста. Особую категорию при контроле возможного рецидива составляют беременные после эффективного лечения пролактиномы. Поскольку с интерпретацией уровня пролактина во время беременности имеются определенные сложности (физиологическое увеличение его концентрации), руководством не рекомендуется использовать значение пролактина для контроля за рецидивом пролактиномы (уровень доказательности I, ++++). Диагностический комплекс выявления рецидива у данной категории пациентов составляют оценка полей зрения и МРТ в случае необходимости.

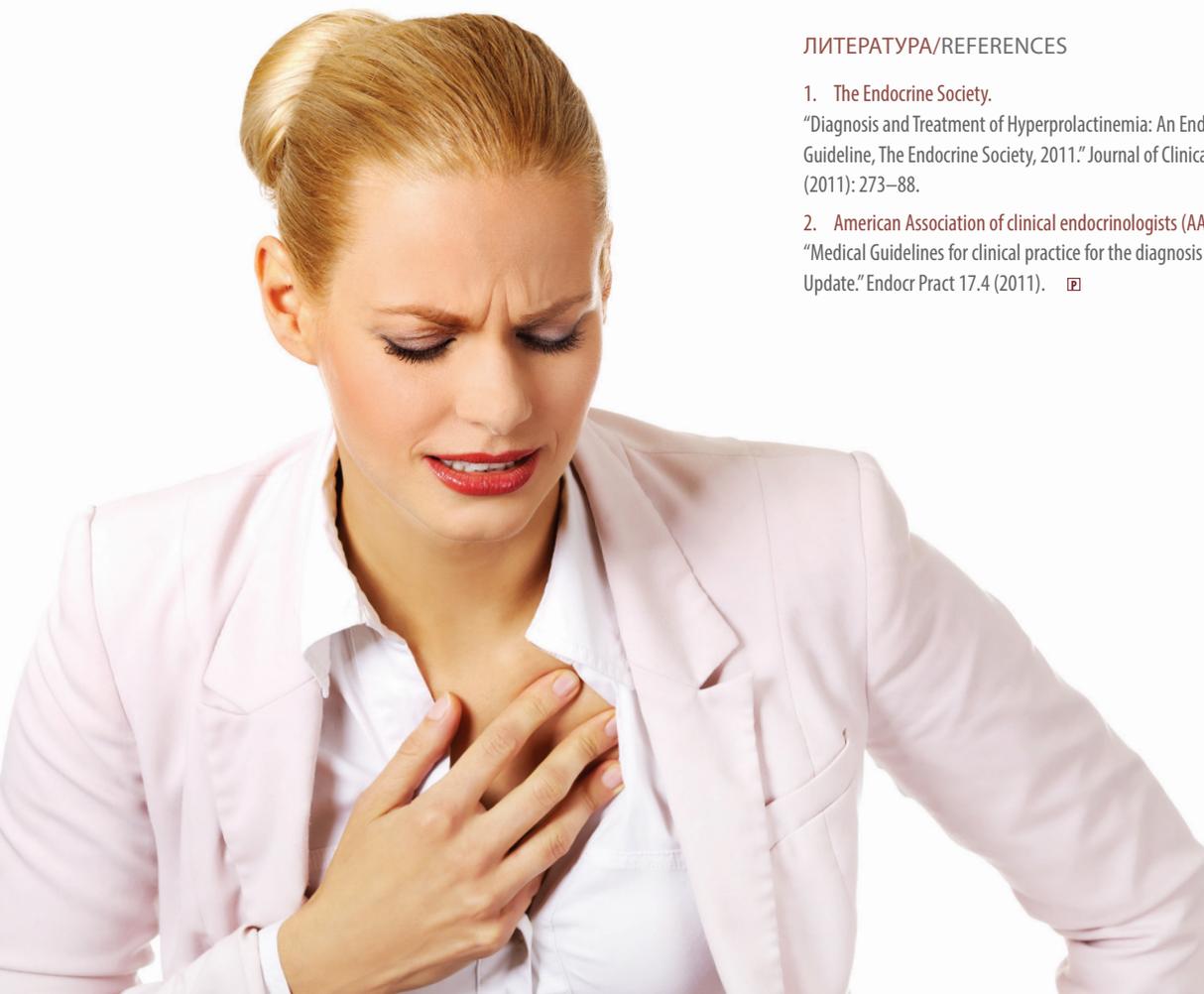
ВЫВОДЫ

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

Основным методом в постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики является лабораторная диагностика: определение уровня пролактина и исключение макропролактинемии. При интерпретации результатов исследований необходимо обязательно учитывать факторы, могущие повышать содержание гормона (физиологические и фармакологические причины). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных уровней пролактина и данных, свидетельствующих о макроаденоме, необходимо тестирование уровня гормона в условиях разведения 1:100. Поскольку гиперпролактинемический синдром может сопровождать целый ряд других заболеваний, следует исключить эти патологии для определения объема лечения с целью обеспечения его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Endocrine Society.
“Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2011.” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96.2 (2011): 273–88.
2. American Association of clinical endocrinologists (AACE).
“Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update.” *Endocr Pract* 17.4 (2011). □





СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

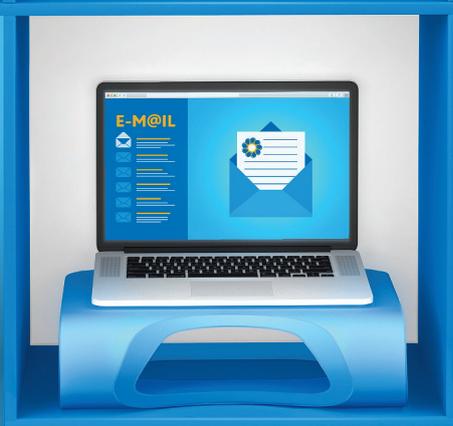
Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



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)

**ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: ОПТИМАЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ****О.В. Рыкова**, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

В статье представлены современные лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии и контроля эффективности лечения согласно руководству по диагностике и лечению гиперпролактинемии Общества эндокринологов (Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline) от 2011 г.

Клиническая картина гиперпролактинемии определена влиянием высоких уровней пролактина, а также воздействием опухолевой массы на окружающие структуры. Это нарушения со стороны репродуктивной системы (у женщин – нарушения менструальной функции, бесплодие, галакторея, у мужчин – снижение либидо, эректильная дисфункция, импотенция, изменения в спермограмме, гинекомастия, бесплодие); давление опухолевой массы на окружающие структуры, которое вызывает головную боль и нарушения зрения (сужение полей зрения и снижение его остроты); психоэмоциональные нарушения.

Высокая распространенность гиперпролактинемического синдрома – как самостоятельного заболевания, так и сопровождающего другие болезни – 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 головными болями, нарушениями со стороны зрения (полей зрения). При ведении бесплодных пар исключать гиперпролактинемический синдром необходимо не только у женщин, но и в большинстве случаев у мужчин.

Основным методом в постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики является лабораторная диагностика: определение уровня пролактина и исключение макропролактинемии. Уровень пролактина, который позволяет установить диагноз гиперпролактинемии – превышение 25 нг/мл независимо от пола.

Обязательным при интерпретации уровня пролактина является учет факторов, которые могут повышать содержание гормона (физиологические и фармакологические причины). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных уровней и данных, свидетельствующих о макроаденоме, необходимо тестирование уровня пролактина в условиях разведения 1:100. Учитывая, что гиперпролактинемический синдром может сопровождать целый ряд других заболеваний, необходимо исключить эти патологии для определения объема лечения с целью обеспечения его эффективности.

Ключевые слова: пролактин, макропролактин, гиперпролактинемия, бесплодие.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМІЯ: ОПТИМАЛЬНИЙ АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ**О.В. Рыкова**, керівник клінічного напрямку лабораторної діагностики медичної лабораторії «Сінево»

У статті представлені сучасні лабораторні аспекти діагностики гіперпролактинемії і контролю ефективності лікування у відповідності до керівництва з діагностики та лікування гіперпролактинемії Товариства ендокринологів (Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline) від 2011 р.

Клінічна картина гіперпролактинемії визначена дією високих рівнів пролактину, а також впливом пухлинної маси на навколишні структури. Це порушення з боку репродуктивної системи (у жінок – порушення менструальної функції, неплідність, галакторея, у чоловіків – зниження лібіді, еректильна дисфункція, імпотенція, зміни в спермограмі, гінекомастія, неплідність); тиск пухлинної маси на навколишні структури, який викликає головний біль і порушення зору (звуження полів зору і зниження його гостроти); психоемоційні порушення.

Висока поширеність гіперпролактинемічного синдрому – як самостійного захворювання, так і такого, що супроводжує інші хвороби – призводить до необхідності обов'язкового виключення даної патології в усіх випадках наявних порушень менструального циклу, гіперандрогенних проявів, неплідності, галактореї. Особливу увагу необхідно звертати на поєднання з головним болем, порушеннями з боку зору (полів зору). При веденні безплідних пар виключати гіперпролактинемічний синдром необхідно не тільки у жінок, але й в більшості випадків у чоловіків.

Основним методом під час встановлення діагнозу і проведення диференційної діагностики є лабораторна діагностика: визначення рівня пролактину і виключення макропролактинемії. Рівень пролактину, який дозволяє встановити діагноз гіперпролактинемії – перевищення 25 нг/мл незалежно від статі.

Обов'язковим під час інтерпретації рівня пролактину є врахування чинників, які можуть підвищувати вміст гормону (фізіологічні та фармакологічні причини). В разі виявлення нормальних або незначно підвищених його рівнів і даних, що свідчать про макроаденому, необхідно визначити рівень пролактину в умовах розведення 1:100. З огляду на те, що гіперпролактинемічний синдром може супроводжувати цілу низку інших захворювань, необхідно виключити ці патології для визначення обсягу лікування з метою забезпечення його ефективності.

Ключові слова: пролактин, макропролактин, гіперпролактинемія, неплідність.

HYPERPROLACTINEMIA: OPTIMAL ALGORITHM OF LABORATORY TEST**O.V. Rykova**, head of the Clinical Branch of Laboratory Diagnostics, medical laboratory "Synevo"

The paper presents the modern laboratory aspects of diagnosis of hyperprolactinemia and monitors the effectiveness of treatment according to the Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011.

Clinical picture of hyperprolactinemia determine the effect of high prolactin levels, and due to the effect of the tumor mass on surrounding structures: reproductive system disorders (menstrual dysfunction, infertility, galactorrhea in women, decreased libido, erectile dysfunction, impotence, changes in spermogramme, gynecomastia, infertility in men); the pressure of the tumor mass on surrounding structures causes headache, blurred vision (visual fields are loss and blurred vision); psycho-emotional disorders.

The high prevalence of hyperprolactinemic syndrome as an independent disease or syndrome accompanying other disease leads to the necessity of compulsory elimination of it in all cases of menstrual disorders, hyperandrogenic manifestations, infertility, galactorrhea. Particular attention should be paid to the combination with headaches, vision disorders (loss visual field). In infertile couples it should to exclude hyperprolactinemic syndrome in women and in most cases in men.

Laboratory test is the main method in the diagnosis and differential diagnosis – determining the prolactin level and macroprolactinemia exception. Increasing of prolactin level more than 25 ng/mL regardless of gender, make it possible to establish the diagnosis of hyperprolactinemia.

For prolactin level interpretation it is necessary to accounting factors (physiological and pharmacological) that can increase the hormone level. In case of normal or slightly elevated levels and macroadenoma evidence, you must test the prolactin level in the conduct of breeding conditions of 1: 100. Because hyperprolactinemic syndrome may be accompanied by a number of other diseases, it is necessary to determine the scope of the treatment to eliminate these pathologies for effective treatment.

Keywords: prolactin, macroprolactinomas, hyperprolactinemia, infertility.