

Лабораторная диагностика

Добавляет
ценность диагнозуСИНЭВО
медицинская лабораторияЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики компании «Синэво»

Диагностика гиперпролактинемии у мужчин:
лабораторные аспекты

Гиперпролактинемия – один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов, который может быть как проявлением самостоятельного заболевания (пролактиномы, которая чаще встречается у женщин, ее доля составляет примерно 40% в структуре всех опухолей гипофиза), так и синдромом, сопровождающим ряд других заболеваний гипоталамо-гипофизарной области (опухоли, травмы), эндокринные заболевания, соматическую патологию, нервно-рефлекторные поражения; может иметь ятрогенный характер (лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия). Данная патология чаще встречается у женщин, однако не менее актуально ее исключение у мужчин с теми или иными нарушениями со стороны сексуального здоровья и репродукции. Несмотря на то что соотношение заболеваемости женщин и мужчин составляет 1 к 6-10, установлено, что частота макроаденом у мужчин достоверно более высокая по сравнению с этим показателем у женщин вследствие более поздней постановки диагноза. Поэтому тема исключения гиперпролактинемии у мужчин является актуальной для практических врачей, занимающихся вопросами репродуктивного здоровья мужчин.

Несмотря на многообразие причин повышения уровня пролактина (ПРЛ), клинические проявления и основные принципы диагностики данного синдрома едины и базируются на лабораторных методах оценки уровня гормона в крови. Кроме того, лабораторная диагностика позволяет провести дифференциальную диагностику возможных причин гиперпролактинемии для постановки этиологического диагноза и 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 лечение гиперпролактинемии неэффективно). В статье освещены современные алгоритмы лабораторной диагностики при постановке диагноза и контроле эффективности лечения в соответствии с руководством Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011 года.

Основные сведения о пролактине

На сегодняшний день доказано, что секреция ПРЛ происходит не только в лактотрофах гипофиза под контролем синтезируемого гипоталамусом дофамина, ингибирующего его секрецию, но и в других тканях организма. Являясь гормоном, ПРЛ не имеет эндокринного органа-мишени, поэтому классического варианта гормонально опосредованной системы обратной связи не существует. ПРЛ структурно подобен гормону роста, главным органом-мишенью являются грудные железы, однако спектр воздействия на различные органы и системы значительно шире, что определяет его ключевое значение в функционировании многих систем организма, и в первую очередь репродуктивной.

ПРЛ представлен тремя разными формами, которые отличаются гормональной активностью:

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

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

Клинические проявления
гиперпролактинемии

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

1. Нарушения со стороны репродуктивной системы – снижение либидо и эректильная дисфункция – одни из первых клинических проявлений данного синдрома, поэтому во всех случаях рекомендуется исключать гиперпролактинемию. По мере прогрессирования патологического процесса появляется клиника вторичного гипогонадизма, развивается бесплодие, гинекомастия (в 20-25%

случаев с лактореей). Помимо нарушений в репродуктивной сфере развиваются метаболические нарушения (гиперинсулинемия), ожирение, остеопороз.

2. Головная боль и нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение его остроты) как результат давления опухолевой массы на окружающие структуры.

3. Психоэмоциональные нарушения.

Лабораторная диагностика

Основным методом оценки гормонального статуса для постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики, контроля эффективности лечения является лабораторная диагностика. На сегодняшний день диагностические алгоритмы базируются на оценке общего ПРЛ и выявлении его фракций (процентного содержания биологически неактивного макропролактина).

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

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (в том числе при венеопункции), коитус. Влияние данных факторов должно быть исключено или учтено при интерпретации повышенных уровней для исключения получения ложноположительных результатов.

2. Повышение уровня ПРЛ в результате приема фармакологических препаратов: блокаторов рецепторов дофамина (фенотиазинов), антагонистов дофамина (метоклопрамида), антигипертензивных препаратов, антигистаминных препаратов, холинергических агонистов, анестетиков, противосудорожных средств, антидепрессантов, антипсихотических препаратов, нейролептиков, нейропептидов, опиатов и антагонистов опиатов. Согласно руководству эти лекарственные средства должны быть отменены (при клинической возможности) за 3 дня до определения уровня ПРЛ или заменены на препараты, которые не стимулируют синтез данного гормона (уровень доказательств 2, ++). В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных лекарственных средств необходимо провести повторное тестирование (в условиях отмены) или учитывать возможность препаратиндуцированной гиперпролактинемии при постановке этиологического диагноза заболевания. При нормальных уровнях ПРЛ на фоне приема вышеперечисленных препаратов проводить дополнительное тестирование нет необходимости – гиперпролактинемия в данных случаях исключается. В то же время необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ, – дофаминергических (бромокриптин, каберголина, тергурида, ропинирола).

При обнаружении повышенного уровня ПРЛ и отсутствии вышеперечисленных факторов влияния на уровень гормона необходимо исключение гиперпролактинемии за счет увеличения гормонально неактивной фракции – макропролактинемии (уровень доказательств 2, ++). В руководстве отмечается, что примерно в 40% всех случаев гиперпролактинемии наблюдается макропролактинемия. Данное повышение ПРЛ протекает в основном бессимптомно и в специфическом лечении не нуждается, однако, как отмечается в руководстве, приблизительно в 20% случаев наблюдается галакторея, в 20% случаев, по данным инструментальных методов диагностики, выявляются аденомы гипофиза, поэтому тактика ведения должна учитывать результаты клинических, а также лабораторных и инструментальных методов исследования.

Наиболее распространенным методом оценки фракций ПРЛ является иммунный анализ (иммунохемилюминесценция) для определения уровня ПРЛ до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгликолем, который осаждает фракции ПРЛ, связанные с иммуноглобулинами (макропролактин). В данном случае определяется уровень общего ПРЛ (до проведения реакции осаждения) и мономерного ПРЛ (после проведения реакции осаждения), а затем рассчитывается процентное содержание макропролактина. В результате определяются все три показателя, которые позволяют клиницисту оценить уровень ПРЛ в день взятия биологического материала и процентное содержание фракции макропролактина. При выполнении такого исследования с использованием реагентов компании Roche на аппаратах Cobas положительным результатом считается уровень макропролактина >60%. В данном случае повышенный уровень ПРЛ обусловлен гормонально неактивной фракцией гормона, и это необходимо учитывать при определении тактики ведения такого пациента. При значениях <40% результат является отрицательным в отношении макропролактинемии и положительным в отношении гиперпролактинемии, что требует соответствующей тактики ведения и лечения. При уровнях 40-60% результат считается сомнительным, поэтому тактика ведения пациента, целесообразность специфического лечения определяются клиникой и данными дополнительных исследований.

В руководстве отмечается необходимость исключения ряда заболеваний в случае обнаружения повышенного уровня ПРЛ: в первую очередь необходимо провести оценку тиреоидного статуса и исключить гипотиреоз (и наоборот, при наличии гипотиреоза всегда необходима оценка уровня ПРЛ) для принятия тактики ведения и объема лечения пациента, интерпретации имеющихся клинических проявлений (уровень доказательств 1, ++++). Отсутствие нормализации тиреоидного статуса у пациента с гипотиреозом не позволит эффективно нормализовать уровень ПРЛ. Согласно руководству, в случае выявления гиперпролактинемии необходимо исключить наличие других опухолей гипоталамо-гипофизарной области: при соматотропиноме возможно сочетание с пролактиномой и развитием гиперпролактинемии. Лечение пациента будет учитывать наличие этих двух аденом. Однако возможны варианты наличия клиники гиперпролактинемии при соматотропиноме без повышения уровня ПРЛ – это обусловлено лактотропным действием соматотропного гормона (СТГ). Наиболее оптимальным лабораторным тестом оценки соматотропной функции и исключения соматотропиномы согласно руководству American Association of Clinical Endocrinologists (Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly, 2011) является определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1, который наиболее корректно показывает уровень продукции СТГ за предыдущие сутки и обладает высокой диагностической чувствительностью с ранних стадий нарушений гормонального статуса организма.

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

Одной из причин гиперпролактинемического синдрома может быть почечная недостаточность, поэтому оценка функции почек обязательна у пациентов с выявленным повышением уровня ПРЛ. В то же время необходимо периодически оценивать уровень данного гормона у пациентов с уже установленным диагнозом почечной недостаточности для

возможности своевременного выявления гиперпролактинемии. Доказано, что у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, после сеанса нормализация уровня ПРЛ не происходит, что приводит к развитию соответствующей клинической симптоматики, и только трансплантация почки позволяет его нормализовать.

Учитывая, что у мужчин более часто отмечаются макроаденомы, клиницистам необходимо особое внимание обращать на результаты определения уровня ПРЛ в пределах нормы или в случае незначительного повышения при наличии клинических проявлений гиперпролактинемии и данных инструментальных методов, ассоциирующихся с аденомой. В случае наличия у пациента высоких уровней ПРЛ при лабораторном тестировании может наблюдаться так называемый hook-эффект. Это лабораторный феномен, обусловленный особенностями проведения иммунного анализа, который приводит к ложноотрицательным результатам. Согласно руководству в данных ситуациях рекомендовано проводить тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (уровень доказательств 1, ++++). Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может быть при уровнях ПРЛ, которые превышают 12 690 нг/мл.

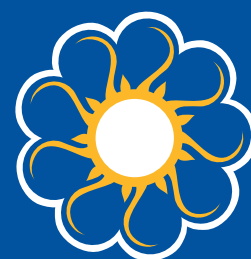
После постановки диагноза и определения объема лечения для контроля эффективности используют только динамику уровня ПРЛ (достижение нормального уровня гормона) в соответствии с данными об уменьшении объема опухоли: не всегда есть прямая корреляция. В одних случаях наблюдается только нормализация гормонального 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 проводится контроль уровня ПРЛ для возможности своевременного выявления рецидива при помощи данных инструментальных исследований и оценки полей зрения у окулиста.

Выводы

Высокая распространенность гиперпролактинемии как самостоятельного заболевания или как синдрома, сопровождающего другие заболевания, приводит к необходимости исключения данной патологии во всех случаях имеющихся нарушений в репродуктивном и сексуальном здоровье мужчины: при снижении либидо, эректильной дисфункции, изменениях в спермограмме (уменьшении количества сперматозоидов, их подвижности) в результате развивающегося гипогонадотропного гипогонадизма; при бесплодии, мастопатии и галакторее. Особое внимание необходимо обращать на сочетание данных проявлений с головными болями, нарушениями со стороны зрения (полей зрения).

Основным методом в постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики является лабораторная диагностика: определение уровня ПРЛ и исключение макропролактинемии. При направлении на диагностику и интерпретации ее результатов следует учитывать факторы, которые могут повышать уровень гормона (физиологические и фармакологические). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных уровней и указаний на наличие макроаденомы необходимо проведение тестирования уровня пролактина в условиях разведения 1:100. Учитывая, что гиперпролактинемический синдром может сопровождать ряд других заболеваний, для определения объема и обеспечения эффективного лечения необходимо исключить наличие данных патологий.

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 140 лабораторних
центрів у 34 містах України

> **15'000** ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»

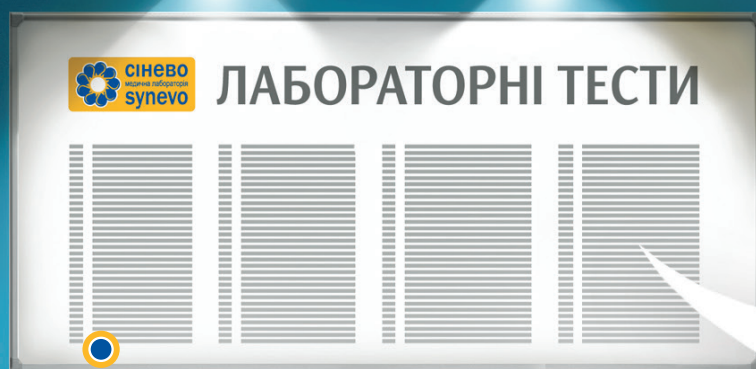


Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1572 Пакет № 128
«Гіперпролактинемія»
(3 показники; пролактин,
ТТГ, Т4 вільний)

9010 Макропролактин
(якісне визначення)

1574 Пакет № 132
**«Гормональні порушення
в репродуктивному здоров'ї»**
(5 показників; ФСГ, ЛГ,
ТТГ, пролактин, ІФР-1)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

 facebook.com/SynevoLab