

четанием АГ и СГ приблизились к значениям аналогичных показателей у лиц с АГ и нормальной тиреоидной функцией. Можно считать, что заместительная терапия привела к устранению сдвигов микроциркуляции, привнесенных СГ, и хорошо заметными стали изменения, связанные непосредственно с АГ.

В целом применение левотироксина ассоциировалось с улучшением ряда характеристик внутрисердечной, системной и периферической гемодинамики, что может быть аргументом в пользу заместительной СГ.

Выводы

1. СГ у больных с АГ способствует акселерации структурно-геометрической перестройки сердца в виде увеличения его камер, толщины и массы миокарда ЛЖ и нарушениям ДФ сердца по 1-му типу.

2. При сочетании АГ и СГ ведущим механизмом формирования АГ остается повышение сосудистого тонуса, но не исключено возрастание роли нарушений артериального комплайенса.

3. СГ способствует ухудшению перфузии тканей, что ассоциируется с признаками снижения микроциркуляторного давления.

4. Заместительная терапия СГ левотироксином ведет к улучшению ряда структурных показателей сердца и к росту объема тканевой перфузии, что может быть аргументом в пользу более широкого ее применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А. А. // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 210–215.
2. Вебер В. Р., Рубанова М. П., Жмайлова С. В., Копина М. Н. // Сердеч. недостат. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 107–109.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Свириденко Н. Ю. и др. // Вестн. РАМН. — 2006. — № 2. — С. 15–22.
4. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия и микроциркуляция крови. — М., 2005. — С. 9–28.
5. Левченко И. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13–22.
6. Маколкин В. И., Осадчий К. К., Гладышева Е. А. // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 2. — С. 24–25.
7. Микроциркуляция в кардиологии. — М., 2004.
8. Новицкая А. Б., Стронгин Л. Г., Некрасова Т. А., Конторщикова К. Н. // Клин. тиреоидол. — 2004. — Т. 2, № 4. — С. 27–31.
9. Angeja B. G., Grossman W. // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 659–663.
10. Asmar R., Rudnicki A., Blacher J. et al. // Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14. — P. 91–97.
11. Biondi B., Palmieri E. A., Lombardi G. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 505–510.
12. Faber J., Petersen L., Wiinberg N. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 319–324.
13. Franklin S. S. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 3–8.
14. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1110–1115.
15. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3731–3737.
16. Vitale G., Galderisi M., Lupoli G. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4350–4355.

Поступила 03.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.153.1:577.152.199.1]-008.64-055.26-07:577.21

Е. Б. Храмова¹, Л. А. Суплотова¹, С. В. Фомина², С. А. Прокофьев³, Н. Ю. Южакова⁴

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Росздрава, ²Городской консультативно-диагностический центр, Тюмень, ³Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва, ⁴Многопрофильная клиника Тюменской государственной медицинской академии

Диагностика неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы должна проводиться на этапе планирования беременности. Наиболее эффективным методом представляется проведение стимуляционной пробы с синтетическим аналогом АКГГ пролонгированного действия. Отражением нарушенного адrenaльного стероидогенеза является стимулированный уровень 17-гидроксипрогестерона выше 50 нмоль/л и наличие сочетанных мутаций гена CYP21. Неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы не ухудшает течения спонтанно наступившей беременности.

Ключевые слова: 17-гидроксипрогестерон, мутации гена CYP21, беременность.

The nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency should be diagnosed at the stage of pregnancy planning. The stimulation test using a long acting ACTH analogue is the most effective method. The stimulated 17-hydroxyprogesterone level above 50 nmol/l and concomitant gene CYP21 mutations are a reflection of impaired adrenal steroidogenesis. The nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency does not deteriorate the course of spontaneous pregnancy.

Key words: 17-hydroxyprogesterone, CYP21 gene mutations, pregnancy.

Прогрессирующее в последние годы снижение рождаемости наряду с ухудшением показателей здоровья населения представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем современного общества. Многообразие репродуктивных нарушений, приводящих к бесплодию и не-

вынашиванию желанной беременности, определяет заинтересованность врачей различных специальностей в решении проблемы сохранения здоровья женщины и рождения здорового потомства.

Эндокринопатии вносят весомый вклад в формирование репродуктивной патологии [5]. Одной

из наиболее частых причин нарушения репродуктивной системы вследствие гиперандрогенного воздействия на женский организм является неклассическая форма дефицита фермента 21-гидроксилазы, распространенность которой достигает 4% в популяции [2]. Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазной недостаточности представляет определенные трудности ввиду отсутствия специфических клинических проявлений заболевания, неоднозначного подхода к интерпретации уровней биохимического маркера заболевания — 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) и ограниченной возможности применения молекулярно-генетического анализа.

Клиническая картина заболевания дебютирует в период значительного функционального напряжения всех регуляторных механизмов женского организма. Зачастую таким провоцирующим фактором, впервые выявляющим скрытую дисфункцию стероидного синтеза, является беременность, наступающая спонтанно у половины пациенток с неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы [6]. В то же время известно, что гиперандрогения любого генеза, в том числе адrenaлового, существенно повышает риск невынашивания беременности в ранние сроки гестации вследствие неблагоприятного воздействия на хорион [3, 4]. Верификация диагноза в I триместре беременности определяет выбор терапии с целью предотвращения репродуктивных потерь.

Лабораторная диагностика неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы основана на определении высокой концентрации патогенетического маркера врожденной ферментопатии — 17-ОНП. Согласно европейским критериям диагностики базальный уровень 17-ОНП выше 6 нмоль/л рассматривается как пограничный для диагностики недостаточности 21-гидроксилазы, а уровень выше 15 нмоль/л — как диагностический. При сомнительной оценке исходной концентрации 17-ОНП применяют стимуляционную пробу с синтетическим аналогом АКТГ короткого действия с определением содержания метаболита на пике стимуляции через 1 ч. Концентрация 17-ОНП до 30 нмоль/л исключает ферментативный дефект, значения в диапазоне 30—50 нмоль/л указывают на гетерозиготное носительство мутантного гена дефицита 21-гидроксилазы (CYP21), стимулированный уровень выше 50 нмоль/л рассматривается как диагностический [1, 9]. На отечественном фармацевтическом рынке отсутствуют синтетические аналоги АКТГ короткого действия, а используемая модификация пробы с аналогом АКТГ пролонгированного действия (синактен-депо) не имеет четких критериев оценки.

У пациентов с дефицитом фермента 21-гидроксилазы определяется также повышение уровня сульфата дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С) — основного андрогена надпочечникового происхождения [1, 4].

В период гестации оценка уровней ДГЭА-С и 17-ОНП затруднена ввиду особенностей гормональной секреции плаценты и высокой активности стероидогенеза матери и плода [7, 8], а проведение пробы с аналогом АКТГ у беременных не представ-

ляется возможным. Следствием ошибки на постановочном этапе является гипердиагностика врожденной ферментопатии и необоснованное назначение супрессивной глюкокортикостероидной терапии беременным.

Внедрение в клиническую практику методов молекулярной диагностики позволяет с высокой точностью определить наличие наследственного заболевания при сомнительных результатах гормонального теста. Поиск новых специфических мутаций в гене CYP21 расширяет возможности диагностики неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы.

Цель — определить диагностическую ценность методов, применяемых для верификации неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

По рекомендации кафедры акушерства и гинекологии Тюменской государственной медицинской академии (ТюмГМА) при поддержке Управления здравоохранения Тюмени беременные с угрозой прерывания настоящей беременности обследуются на сывороточные маркеры гиперандрогении. За период с 2002 по 2004 г. уровень ДГЭА-С как маркера функциональной надпочечниковой гиперандрогении определен у 3869 женщин, уровень 17-ОНП — у 424 из 11 260 беременных. Женщины, имеющие высокие концентрации метаболитов, определяемых в рамках селективного скрининга на гиперандрогению, рассматривались в качестве группы риска по наличию неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы. Исследования проводили методом конкурентного твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Activ DHEA-S DSL-103500 и 17-OH Progesteron ELISA, каталожный номер EIA-1292 (DRG Diagnostics), референтный интервал ДГЭА-С для беременных 0,2—1,2 мкг/мл, референтный интервал 17-ОНП для III триместра 2,0—12,0 нг/мл.

По завершении гестации 134 женщины, отобранные методом случайной выборки из 2792 беременных с высокими показателями 17ОНП и ДГЭА-С, обследованы повторно с оценкой репродуктивного анамнеза, особенностей течения настоящей беременности, клинико-биохимических показателей гиперандрогении. Средний возраст обследованных составил $29,0 \pm 4,7$ года, женщины русские. 52 пациенткам выполнена стимуляционная проба с синтетическим аналогом АКТГ пролонгированного действия (синактен-депо, "Novartis") с оценкой базального и стимулированного уровня 17-ОНП. Препарат вводили внутримышечно в дозе 1000 мг, забор крови осуществляли до введения и через 9 ч после (на пике действия). Уровень 17-ОНП определяли методом твердофазного конкурентного ИФА с применением набора "DRG 17- α -OH Progesteron E IF-1292" (США). Обследование пациенток осуществляли при наличии информированного согласия на базе многопрофильной клиники ТюмГМА (главный врач — проф. Л. А. Суплотова).

Таблица 1

Диагностически значимые уровни 17-ОНР у женщин группы риска по врожденной ферментопатии

№ пациентки	Базальный уровень		Стимулированный уровень	
	кортизол, нмоль/л	17-ОНР, нмоль/л	кортизол, нмоль/л	17-ОНР, нмоль/л
5	760	8,05	2000	54,5
18	530	13,3	1380	58,2
27	560	6,36	1500	60,6
58	720	7,3	2000	60,0
73	400	18,2	800	60,0
22	455	4,2	1330	38,5
97	740	15,7	2500	34,8
132	604	4,2	1453	35,4

Молекулярно-генетическое исследование выполнено 44 женщинам в генетической лаборатории Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН (зав. лабораторией С. А. Прокофьев) методом аллельспецифической ПЦР с использованием специфических праймеров для истинного гена [10]. Определяли мутации гена CYP21, приводящие к аминокислотным заменам, характерным как для неклассического варианта (V281L, P30L, P453S), так и для классических форм (E3del, 30kb del, 12spl, R356W, Q318X, L306insT, V237E, G291S, int7, I172N) в случае гетерозиготного носительства мутаций неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы. Режимы амплификации отработывали отдельно для каждой мутации. Для амплификации использовали амплификатор Терцик МС-2 (НПФ "ДНК-Технология", Россия). Детекцию результатов осуществляли путем электрофореза в 1–3% агарозном геле с добавлением этидиума бромида.

Статистический анализ проводили на ПК с помощью программы Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., 2001 г.). Значимость различий определяли с помощью критериев Манна—Уитни, Краскела—Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Применен расчет точности диагностического метода: $Se = a/(a + c) \cdot 100\%$, $Sp = d/(d + b) \cdot 100\%$, $TA = a + d/(a + c + b + d) \cdot 100\%$, $+PV = a/(a + b) \cdot 100\%$, $-PV = d/(d + c) \cdot 100\%$. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов селективного скрининга беременных на неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы показал превышение нормативных значений ДГЭА-С у 72% обследованных и превышение нормативных значений для III триместра у 10,5% женщин. Таким образом, диагноз врожденной ферментопатии поставлен 16% женщин от общей популяции беременных — все они получили рекомендацию по применению супрессивной глюкокортикоидной терапии. В то же время оставалось неизвестным, является ли повышение концентрации метаболитов стероидного синтеза относительно лабораторной нормы отражением нарушенного стероидогенеза у беременных? Ассоциированы ли высокие концентрации анализов в I триместре с

формированием осложнений беременности, требующих назначения супрессивной глюкокортикоидной терапии? Ретроспективная оценка течения беременности у женщин с доказанной ферментопатией позволит, на наш взгляд, определить диагностическую ценность повышения метаболитов стероидного синтеза в период гестации.

Клинический осмотр 134 женщин с высокими показателями сывороточных маркеров гиперандрогении в I триместре беременности показал отсутствие специфических маркеров заболевания: все пациентки имели женский фенотип без признаков маскулинизации, гирсутиозное число — в пределах пограничных значений (индекс Ферримана—Голлвея от 7 до 12 баллов). У женщин группы риска по наличию врожденной ферментопатии частота репродуктивных нарушений в анамнезе (таких, как раннее аденоархе, нарушения менструальной функции, бесплодие, невынашивание предыдущих беременностей) превышала частоту патологии в популяции, однако не имела достоверного уровня значимости ($p > 0,05$).

Базальный уровень 17-ОНР, определяемый как патогенетический маркер 21-гидроксилазной недостаточности, у 34,3% женщин превышал предложенный референтный норматив (6,0 нмоль/л), но лишь у 5% женщин соответствовал диагностическому уровню неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы (> 15 нмоль/л). Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных и определение базального уровня 17-ОНР не являются достаточными критериями для диагностики дефицита 21-гидроксилазы. Вторым этапом диагностики явилось проведение стимуляционной пробы с пролонгированным аналогом АКТГ, по результатам которой диагностический уровень 17-ОНР выше 50 нмоль/л определен у 9,6% женщин (табл. 1).

Для диагностики неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы использовали молекулярно-генетический анализ, позволяющий исключить ложноположительные результаты гормонального теста. Наиболее распространенным дефектом гена CYP21 в популяции женщин Тюмени явились мутации, приводящие к аминокислотным заменам V281L, P453S при сочетании нахождения измеренного гена (30kb del). По нашему мнению, доказательством существования неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы является сочетание высокого стимулированного уровня 17-ОНР (> 50 нмоль/л) и детектированной мутации в гене CYP21 (табл. 2).

У 13,6% пациенток, имеющих высокие базальные и/или стимулированные уровни 17-ОНР, рас-

Таблица 2

Показатели 17-ОНР у пациенток с неклассической формой недостаточности 21-гидроксилазы

№ пациентки	Мутация	Базальный уровень 17-ОНР, нмоль/л	Стимулированный уровень 17-ОНР, нмоль/л
27	V281L/V237E	6,36	60,6
58	30kb del/V281L	7,3	60,0
73	30kb del/P453S	18,2	60,0
18	30kb del/V281L	13,3	58,2

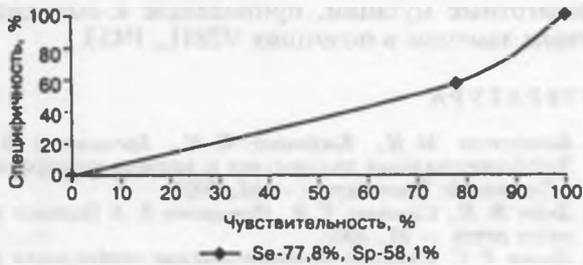


Рис. 1. Точность метода определения базального уровня 17-ОНР для диагностики неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы.

сма­три­вае­мые в качестве биохимических критериев диагностики ферментативной недостаточности, мутаций в кодирующей части гена CYP21 не обнаружено. Возможно, причиной дефекта стероидного биосинтеза в данном случае являются более редкие мутации, которые невозможно определить методом, использованным в нашем исследовании. У 32% женщин в отсутствие клинических признаков гиперандрогении (уровень базального и стимулированного 17-ОНР < 15 и < 30 нмоль/л соответственно) выявлены мутации в гене CYP21, наиболее частой из которых является P105L. Либо эти женщины могут быть гетерозиготными носительницами мутантного гена, и заболевание у них не развивается, либо наличие P105L является проявлением нормального полиморфизма гена.

Несмотря на то что все пациентки с доказанным дефектом стероидного синтеза в исследовании имели базальный уровень 17-ОНР > 6 нмоль/л, диагностика неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы по изолированному его определению не представляется возможной: прогностическая ценность отрицательного результата (-PV) составляет 92,6% (рис. 1). Уровень 17-ОНР на пике стимуляции в диапазоне от 30 до 50 нмоль/л также не является достаточным критерием диагностики врожденной ферментопатии: прогностическая ценность положительного результата (+PV) составляет только 50%. Стимулированный уровень 17-ОНР > 50 нмоль/л в 80% случаев подтверждает наличие дефекта в гене CYP21 и может рассматриваться в качестве значимого критерия диагностики недостаточности 21-гидроксилазы. Общая точность сочетанного определения уровня базального и стимулированного 17-ОНР выше 6 нмоль/л и выше 50 нмоль/л соответственно составляет 70,4%, однако прогностическая ценность положительного результата (+PV) составляет также 80%, не увеличивая таким образом прогностическую ценность положительного результата при изолированном определении стимулированного уровня аналита > 50 нмоль/л.

На основании полученных данных о наличии неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы у женщин вне гестации нами проведена оценка диагностической значимости определения 17-ОНР и ДГЭА-С в I триместре беременности. Специфичность определения 17-ОНР в этот период для диагностики заболевания составляет только 25%, прогностическая ценность отрицательного резуль-

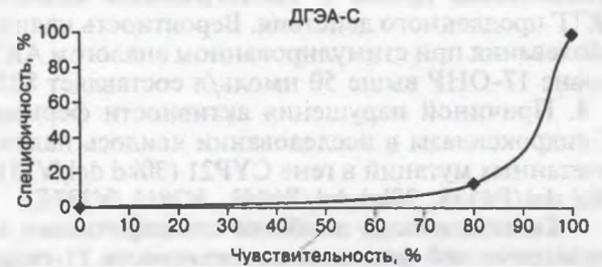
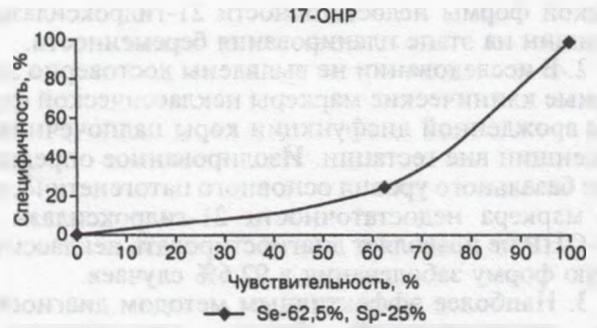


Рис. 2. Точность методов определения 17-ОНР и ДГЭА-С в I триместре беременности для диагностики неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы.

тата — 50%, что с равной вероятностью указывает на наличие ферментативного дефекта как в группе женщин с повышенным уровнем метаболита, так и в группе с нормальной концентрацией 17-ОНР. Специфичность определения ДГЭА-С в I триместре как маркера адреналовой гиперандрогении составляет только 15% при относительно высокой диагностической чувствительности метода 80%, прогностическая ценность отрицательного результата — 85,7% (рис. 2).

Проведена ретроспективная оценка течения беременности в группе женщин с доказанным ферментативным дефектом по сравнению с женщинами — гетерозиготными носительницами мутантного гена CYP21 и здоровой популяцией. Не выявлено достоверных различий между группами по частоте определения высоких значений 17-ОНР и ДГЭА-С в I триместре и по частоте формирования андрогензависимых осложнений гестации ($p > 0,05$). Таким образом, повышение уровня 17-ОНР и ДГЭА-С во время гестации свидетельствует не о заболевании, а об изменении стероидогенеза в этот период, а наличие неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы не ухудшает течения спонтанно наступившей беременности.

Выводы

1. Определение повышенных уровней 17-ОНР и ДГЭА-С в период гестации является низкоспецифичным методом диагностики недостаточности 21-гидроксилазы у беременных (специфичность 25 и 15% соответственно). Методом выбора в данном случае следует считать молекулярно-генетическую диагностику врожденной ферментопатии. Наиболее объективной представляется диагностика некласси-

ческой формы недостаточности 21-гидроксилазы у женщин на этапе планирования беременности.

2. В исследовании не выявлены достоверно значимые клинические маркеры неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у женщин вне гестации. Изолированное определение базального уровня основного патогенетического маркера недостаточности 21-гидроксилазы — 17-ОНР не позволяет диагностировать неклассическую форму заболевания в 92,6% случаев.

3. Наиболее эффективным методом диагностики неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы следует считать проведение стимуляционной пробы с синтетическим аналогом АКГГ продленного действия. Вероятность наличия заболевания при стимулированном аналогом АКГГ уровне 17-ОНР выше 50 нмоль/л составляет 80%.

4. Причиной нарушения активности фермента 21-гидроксилазы в исследовании явилось наличие сочетанных мутаций в гене CYP21 (30kd del/V281L, 30kd del/P453S, 30kd del/P105L, V281L/V237E).

5. Генотипически наиболее специфичными для неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы явились гомозиготные или сочетанные ге-

терозиготные мутации, приводящие к аминокислотным заменам в позициях V281L, P453.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М., 2002.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей. — М., 2002.
3. Ляшко Е. С. Клинико-патогенетические особенности гестационного периода у женщин с гиперандрогенией различного генеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
4. Овсянникова Т. В., Сперанская Н. В., Глазкова О. И. // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 2.
5. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — М., 2000.
6. Сметник В. П., Тумлович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М., 2002.
7. Labrie F., Van Luu-The, Labrie C. et al. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 2. — P. 152—182.
8. Parker C. R. Jr. // Steroids. — Vol. 64, N 9. — P. 640—647.
9. Speiser P. W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 8. — P. 3685—3686.
10. Wedell A., Luthman H. // Hum. Mol. Genet. — 1993. — Vol. 2, N 5. — P. 499—504.

Поступила 04.04.07

© Е. В. ГУБИНА, А. А. ШИПИЛОВ, 2008

УДК 616.154:577.175.328]-008.61

Е. В. Губина, А. А. Шипилов

ФЕНОМЕН МАКРОПРОЛАКТИНЕМИИ

Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр

Пролактин (ПРЛ) присутствует в сыворотке крови в различных изоформах: мономолекулярный — с высокой рецепторной и биологической активностью; макропролактин (иммунный комплекс молекулы ПРЛ с аутоантителами) — с низким сродством к рецепторам и низкой биологической активностью, медленно выводится из крови, может накапливаться в ней в большом количестве. Изучена частота встречаемости феномена макропролактинемии путем анализа исследования изоформ ПРЛ у 160 больных с гиперпролактинемией. Исследование проводили на электрохемилюминесцентном анализаторе Элексис 2010 в биохимической лаборатории Воронежского областного диагностического центра. Содержание мономолекулярного ПРЛ 60% и более выявлено у 111 человек и расценено как отсутствие макропролактинемии; менее 40% — у 41 пациента (феномен макропролактинемии); от 40 до 60% — у 8 человек (сомнительный результат). Зависимости наличия макропролактинемии от возраста и пола не выявлено. Максимальная частота данного феномена (50% случаев) регистрировалась при уровне ПРЛ от 1000 до 2000 мЕд/л. У пациентов данной группы концентрация ПРЛ после обработки полиэтиленгликолем составила от 3,5 до 36%. Учитывая, с одной стороны, достаточную распространенность в популяции признаков, характерных для гиперпролактинемического синдрома, а с другой — высокую распространенность, происхождения и свойства макропролактинемии в популяции больных с повышенным уровнем ПРЛ, введение в алгоритм диагностического поиска исследования изоформ ПРЛ позволит расширить возможности дифференциальной диагностики различных форм гиперпролактинемии, исключить ненужные исследования, предотвратить неадекватную лекарственную терапию или хирургическое вмешательство при резистентности к проводимому лечению.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, макропролактин, изоформы пролактина, электрохемилюминесцентный анализатор, иммунный комплекс.

Prolactin (PRL) is present in the serum as different isoforms: monomolecular with high receptor and biological activities; macroprolactin (an immune complex of a PRL molecule with autoantibodies) has a low affinity for receptors and a low biological activity, are slowly cleared from the body, and may accumulate abundantly in the latter. The incidence of the macroprolactinemia phenomenon was explored, by analyzing the PRL isoforms studied in 160 patients with hyperprolactinemia. The study was conducted on an Elexia 2010 electric chemiluminescence analyzer at the biochemical laboratory of the Voronezh Regional Diagnostic Center. The monomolecular PRL level of 60% or more was found in 111 patients and regarded as the absence of macroprolactinemia; that of less than 40% was determined in 41 patients (macroprolactinemia) and that of 40 to 60% in 8 patients (an equivocal result). There was no linkage of the presence of macroprolactinemia to age and gender. The maximum frequency of this phenomenon (50% of cases) was recorded at the PRL level of 1000 to 2000 IU/l. In this group of patients, the concentration of PRL was 3.5 to 36% after polyethylene glycol treatment. By taking into account the sufficient spread of the signs characteristic of the hyperprolactinemic syndrome in the population, on the one hand, and the high prevalence, origin, and properties of macroprolactinemia in the population of patients having the elevated level of PRL, on the other hand, the introduction of a study of PRL isoforms into the algorithm of diagnostic search makes it possible to extend the capacities of a differential diagnosis of different forms of hyperprolactinemia, to exclude unnecessary tests, and to prevent inadequate drug therapy or surgical intervention when they are resistant to the treatment performed.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, macroprolactin, prolactin isoforms, electric chemiluminescence analyzer, immune complex.