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 АКТГ продленного действия. Вероятность наличия заболевания при стимулированном аналогом АКТГ 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 гетерозиготные 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., Тумилович 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. — 1999. — 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 электрохемолюминесцентном 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, происхождение 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, электрохемолюминесцентный ализатор, 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.*

Проблема гиперпролактинемии актуальна в практике не только эндокринологов, но и врачей других специальностей: гинекологов, андрологов, маммологов, кардиологов.

В последние 20 лет биологическую роль пролактина (ПРЛ) изучают во всем мире. Доказано, что в отличие от других гипофизарных гормонов, он не специализирован на регуляции какой-то одной функции. В организме животных и человека ПРЛ вовлечен во многие физиологические процессы [1, 3—6].

В общей популяции распространенность гиперпролактинемии составляет около 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин, чаще всего она диагностируется в возрасте 25—40 лет [1, 3, 4].

Поскольку как у женщин, так и у мужчин ПРЛ играет основную роль в регуляции репродуктивной функции, то гиперпролактинемия в первую очередь приводит к нарушениям этой системы [1, 3—6].

Частота гиперпролактинемии в клинике как женского, так и мужского бесплодия составляет от 20 до 40% [1—6], при идиопатической олигоспермии — до 30% [3]. По рекомендации ВОЗ первым исследованием, проводимым женщине из бесплодной пары, должно быть определение концентрации ПРЛ (после исключения мужского фактора бесплодия). На его результатах основывается весь дальнейший алгоритм диагностики и лечения бесплодия в браке.

По данным многочисленных исследований 50% гормонально-активных опухолей гипофиза — это пролактиномы [3, 7]. Доступность томографического исследования головного мозга в крупных центрах превращает данный метод в рутинный. При этом у 10% здоровых людей томографически определяется аденома гипофиза [3, 7]. Дифференциальный диагноз пролактиномы от других гормонально-активных опухолей гипофиза и инцидентал ом проводят по уровню ПРЛ крови.

До недавнего времени у специалистов вызывали недоумение наблюдающееся у ряда пациентов несоответствие между высокими показателями ПРЛ в сыворотке крови и скудной клинической симптоматикой, а также встречающаяся резистентность к проводимой терапии агонистами дофамина. Работы последних лет нашли относительно простое объяснение этого феномена — биохимическая гетерогенность циркулирующего в крови ПРЛ. В настоящее время описано несколько молекулярных форм ПРЛ [2—5, 7, 8, 15], характеристика которых представлена в таблице.

Макропролактин биологически активен in vitro, но из-за величины молекулы он не способен проникать через мембрану капилляров, что снижает его активность in vivo [13]. Макропролактин выводится из крови медленнее, чем мономерный, и поэтому может накапливаться в ней в большом количестве. Ситуация, когда на долю макропролактина приходится значительная часть от циркулирующего пула гормона, называется макропролактинемией. Данный феномен следует относить скорее к биохимическим, чем к клинически значимым явлениям.

Рис. 1. Выявление феномена макропролактинемии у пациентов с гиперпролактинемией.

Анализ изоформ ПРЛ при проведении рутинных скрининговых исследований стал возможен только после того, как был разработан метод преципитации крупномолекулярных форм ПРЛ с использованием полиэтиленгликоля (ПЭГ). Разработанный для этих целей ранее хроматографический метод гель-фильтрации позволял проводить только научные исследования ввиду своей трудоемкости и высокой стоимости.

Цель работы: изучение феномена макропролактинемии путем анализа исследования изоформ ПРЛ у пациентов с гиперпролактинемией.

Материалы и методы

Проведено исследование изоформ ПРЛ у 160 человек (120 женщин и 40 мужчин) от 18 до 59 лет (средний возраст 30 лет) с гиперпролактинемией. Уровень ПРЛ у них варьировал от 702 до 7928 мЕд/л (при верхнем значении референтного интервала 637 мЕд/л для женщин и 456 мЕд/л для мужчин). Этих пациентов обследовали по поводу бесплодия, нарушения менструального цикла, галактареи у женщин, половых расстройств у мужчин.

Исследование проводили на электрохемилюминесцентном анализаторе Элексис 2010 ("Хоффман Ля Рош"). Для осаждения иммунных комплексов использовали методику, рекомендованную компанией "Хоффман Ля Рош" [17], после сравнения с референтной методикой хроматографии в геле. К образцам сыворотки крови с повышенным содержанием ПРЛ добавляли раствор ПЭГ в соотношении 1:1. Перемешивали на ротационной мешалке vortex, центрифугировали в течение 5 мин, затем

Характеристика основных изоформ ПРЛ

Изоформа ПРЛ	Молекулярная масса, кД	Содержание в общем пуле ПРЛ, %	Иммунологическая активность	Рецепторсвязывающая и биологическая активность
Мономерный	22—23	80—90	—	Высокая
Димерный	50—60	10—20	+	Сниженная
Макропролактин	100—150	0,5—5	Агрегат с иммуноглобулином G	Отсутствует

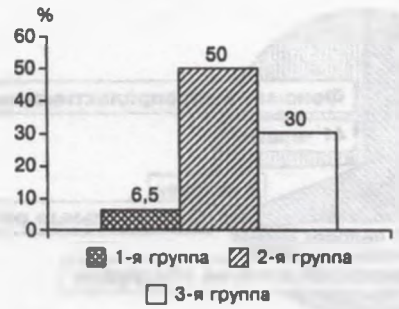

Рис. 2. Доля пациентов с макропролактинемией с разным уровнем ПРЛ в группах.

проводили анализ супернатанта, содержащего мономерный ПРЛ [12, 14].

Наличие макропролактина и его олигомеров выявляли путем расчета открытия ПРЛ после ПЭГ-преципитации [11].

Процент открытия определяли по формуле

$$\frac{\text{уровень ПРЛ после ПЭГ-преципитации} \cdot 2}{\text{уровень ПРЛ в исходном образце}} \cdot 100.$$

Результаты интерпретировали следующим образом:

открытие более 60%: образец в основном содержит мономерный ПРЛ;

открытие 40—60%: результат сомнительный, поскольку образец содержит как мономерный ПРЛ, так и макропролактин и/или олигомеры ПРЛ;

открытие менее 40%: в образце в основном содержится макропролактин и/или олигомеры ПРЛ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием коэффициента линейной корреляции — *r*.

Результаты и их обсуждение

Концентрация ПРЛ в исходных образцах находилась в пределах от 702 до 7928 мЕд/л. После обработки ПЭГ содержание ПРЛ снижалось и определялось в пределах от 43 до 595,2 мЕд/л.

Количество мономолекулярного компонента у 69,4% больных было более 60%, у 5% пациентов — от 40 до 60%, у 25,6% — менее 40%. Следовательно, 25,6% пациентов, участвующих в исследовании, имели макропролактинемию (рис. 1), а у 5% результаты оказались сомнительными. Зависимости наличия данного феномена от возраста и пола пациента не выявлено ($r = 0{,}18$ и $r = 0{,}21$ соответственно). Распространенность макропролактинемии среди пациентов с гиперпролактинемией, по данным других исследований, составляет 15—30% [2, 9, 10, 12, 16].

Для анализа распространенности феномена макропролактинемии в зависимости от уровня

Рис. 3. Содержание мономолекулярного компонента ПРЛ у отдельных пациентов с общим уровнем ПРЛ 2000—4000 мЕд/л.

Здесь и на рис. 4: по оси ординат — уровень ПРЛ, по оси абсцисс — порядковый номер пациента.

общего ПРЛ плазмы крови пациенты были разделены на 4 группы:

1-я — 77 человек с уровнем общего ПРЛ 700—1000 мЕд/л;

2-я — 56 человек с уровнем общего ПРЛ от 1000 до 2000 мЕд/л;

3-я — 23 пациента с уровнем общего ПРЛ от 2000 до 4000 мЕд/л;

4-я — 4 человека с уровнем общего ПРЛ от 4000 до 8000 мЕд/л.

Наибольшее число пациентов имели ПРЛ от 1000 до 2000 мЕд/л. Возрастание уровня ПРЛ по группам не приводило к сокращению количества пациентов с феноменом макропролактинемии.

На рис. 2 представлена доля пациентов с макропролактинемией в каждой группе. Наиболее часто

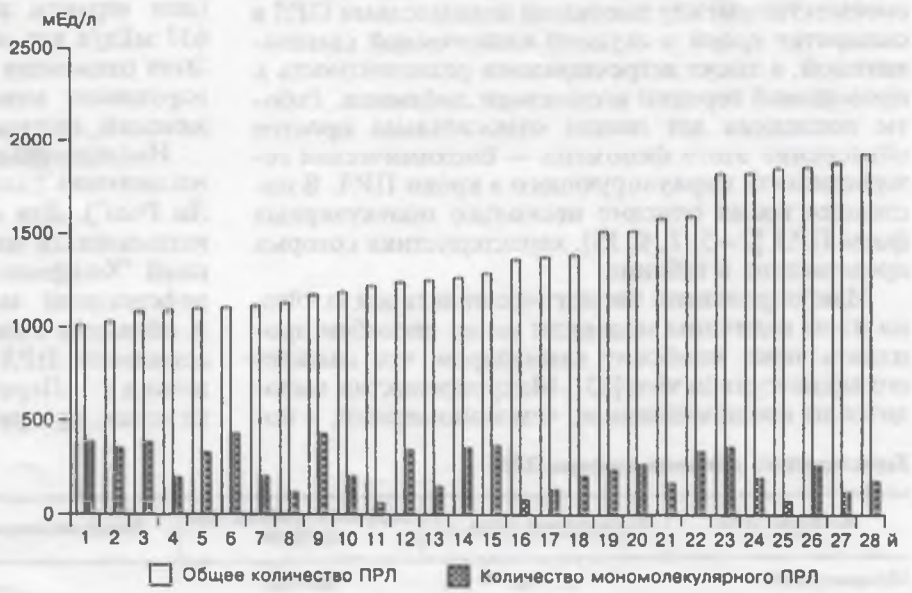

Рис. 4. Содержание мономолекулярного компонента у отдельных пациентов с общим уровнем ПРЛ 1000—2000 мЕд/л.

данный феномен диагностировался во 2-й группе, наименьшее — в 1-й. 4-я группа не представлена на рис. 2, так как была малочисленной, в связи с чем объективность оценки снижена. Феномен макропролактинемии зарегистрирован у 1 пациента с ПРЛ 4402 мЕд/л, концентрация мономолекулярного компонента составила 13,5% (абсолютное значение 595,2 мЕд/л).

Уровень мономолекулярного компонента в общем пуле ПРЛ у пациентов с макропролактинемией составил 21,2% (95% доверительный интервал (ДИ) 3,5—36). Отмечалось снижение процентного содержания монокомпонента при увеличении общего количества ПРЛ. Так, в 3-й группе пациентов (рис. 3) с минимальным уровнем ПРЛ 2420 мЕд/л, максимальным — 3683 мЕд/л процентное содержание мономолекулярного компонента — 17,2% (95% ДИ 3,5—25,6), что соответствовало в абсолютном значении 580 мЕд/л у 1 пациента, у остальных не превысило 400 мЕд/л.

Во 2-й группе пациентов (рис. 4) с минимальным уровнем ПРЛ 1022 мЕд/л, максимальным — 1934 мЕд/л доля мономолекулярного компонента составляла 25,3% (95% ДИ 9,3—53,5). При этом в абсолютном значении только у двух пациенток немного превысила 400 мЕд/л.

Таким образом, концентрация мономолекулярного ПРЛ только у 2 из 41 пациента с макропролактинемией оказалась выше 500 мЕд/л, но ни у одного она не превысила 600 мЕд/л.

Учитывая, с одной стороны, достаточную распространенность в популяции признаков, характерных для гиперпролактинемического синдрома, а с другой — частую встречаемость, происхождение 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 и оптимизировать тактику ее лечения.

Кроме того, определение изоформ ПРЛ позволяет дифференцировать пролактиному от инциденталомы гипофиза. Данное исследование исключит диагностические ошибки при выявлении причины вышеописанных расстройств, предотвратит ненужные исследования, неадекватную лекарственную терапию, а возможно и хирургическое вмешательство, при наличии аденомы гипофиза и резистентности к терапии агонистами дофамина.

Выводы

1. Феномен макропролактинемии — частая причина "лабораторной" гиперпролактинемии (25,6% случаев) и может выявляться при различных степенях повышения уровня общего ПРЛ независимо от пола и возраста пациента.

2. Максимальная частота феномена макропролактинемии (50% случаев) регистрировалась при уровне общего ПРЛ от 1000 до 2000 мЕд/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вакс В. В.* // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 11.
2. *Гончаров Н. П., Добрачева А. Д., Колесникова Г. С., Дзеранова Л. К.* // Андрол. и генитальная хир. — 2005. — № 3. — С. 34—39.
3. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцева Т. И.* Синдром гиперпролактинемии. — М., 2004.
4. *Окороков А. Н.* Диагностика болезней внутренних органов. — М., 2001.
5. *Осипова А. А.* // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 8.
6. *Романцова Т. И., Мельниченко Г. А., Черноголов В. А.* // Гинекология. — 1999. — Т. 1, № 2.
7. *Aron D., Howlett T.* // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 29. — P. 205—221.
8. *Blanco-Favela F., Chaves-Rueda K., Leanos-Miranda A.* // Lupus. — 2001. — Vol. 10, N 10. — P. 757—761.
9. *De Schepper J., Schiettecatte J., Veikeniers B.* et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 149, N 3. — P. 201—217.
10. *Hattori N.* // J. Pharmacol. Sci. — 2003. — Vol. 92, N 3. — P. 171—177.
11. *Leslie H., Courtner C. H., Bell P. M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2743—2746.
12. *Schlechte J. A.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5408—5409.
13. *Schneider W.* et al. // Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 34. — P. 469—473.
14. *Smith T. P., Suliman A. M., Fahie-Wilson M. N., McKenna T. J.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 5410—5415.
15. *Valdemarsson S.* // Lacartidningen. — 2004. — Vol. 5. — P. 458—465.
16. *Vallette-Kasic S., Morange-Ramos I., Selim A.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2121—2127.
17. Инструкция в упаковке к набору "Элексис пролактин" Roche Diagnostics.

Поступила 07.12.06