



Карлович Н.В.¹, Малышко М.А.²✉, Юреня Е.В.², Мохорт Т.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический эндокринологический центр, Минск, Беларусь

Канюлированный тест на пролактин: новый диагностический подход к стресс-индуцированной гиперпролактинемии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Карлович Н.В. – идея публикации, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Малышко М.А. – анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Юреня Е.В. – научное редактирование, пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Мохорт Т.В. – научное редактирование, анализ и интерпретация данных, одобрение финальной версии рукописи.

Финансирование: работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Подана: 20.08.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: doc-malyshko@yandex.ru

Резюме

Обзор литературы проводился с использованием данных PubMed и Google Scholar, Elsevier с использованием специфических слов, таких как «гиперпролактинемия и стресс», «пролактин и стресс», «стресс-индуцированная гиперпролактинемия», «канюлированный тест на пролактин», «серийный забор крови на пролактин». В результате в обзор включены 17 исследований у пациентов с гиперпролактинемией и здоровых добровольцев, которым проводили канюлированный тест на пролактин или серийный набор проб пролактина. Проведение канюлированного теста на пролактин является перспективным методом исключения физиологической (стресс-индуцированной) гиперпролактинемии. Удельный вес стресс-индуцированной гиперпролактинемии при исследовании серийных проб пролактина без катетеризации составил от 28,6 до 65,7% и при исследовании канюлированного теста – от 26% до 73%. Количество исследований пролактина в ходе теста составляло от 2 до 5 проб, в 76,5% исследований оценивали показатель пролактина через 60 минут. По результатам ряда исследований нарушения менструального цикла по типу олигоменореи и вторичной аменореи наблюдались чаще у пациентов с истинной гиперпролактинемией, чем при стресс-индуцированной гиперпролактинемии (43% vs 34%; 23,8 vs 4,7%, 14,2 vs 10,8%, 21,2 vs 7,6%). В результатах опубликованных исследований также оценивалась частота отсутствия симптомов при гиперпролактинемии. Было выявлено, что стресс-индуцированная гиперпролактинемия чаще является бессимптомной, в отличие от истинной гиперпролактинемии (34,2 vs 15,8%, 47% vs 26%, 33,3% vs 12,1%). Необходимо проведение дальнейших исследований для обоснования включения этого метода в алгоритм дифференциальной диагностики синдрома гиперпролактинемии, уточнения показаний для визуализации гипофиза и выбора лечебной тактики.

Ключевые слова: пролактин, канюлированный тест, стресс-индуцированная гиперпролактинемия, серийный забор крови на пролактин

Natalia V. Karlovich¹, Mariya A. Malyshka²✉, Alena V. Yurenyia², Tatsiana V. Mohort¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Endocrinology Center, Minsk, Belarus

Cannulated Prolactin Test: A New Diagnostic Approach to Stress-induced Hyperprolactinemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Karlovich N. – publication idea, review of publications on the topic of the data article, scientific editing, data analysis and interpretation, writing the text of the article; Malyshka M. – data analysis and interpretation, review of publications on the topic of the data article, writing the text of the article; Yurenyia A. – scientific editing, revision in terms of significant intellectual content; Mohort T. – scientific editing, data analysis and interpretation, approval of the final version of the manuscript.

Source of funding: the work was carried out on the initiative of the authors without attracting funding.

Submitted: 20.08.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: doc-malyshko@yandex.ru

Abstract

The literature review is conducted using PubMed and Google Scholar, Elsevier using words such as "hyperprolactinemia and stress", "prolactin and stress", "stress-induced hyperprolactinemia", "cannulated prolactin test", "serial blood sampling for prolactin». As a result, the review included 17 studies in patients with general practitioners and healthy volunteers, resulting in a conference cannulating prolactin test or serial samples of prolactin. The cannulation prolactin test is a promising method for excluding physiological (stress-induced) hyperprolactinemia. The proportion of stress-induced hyperprolactinemia in researches with serial samples of prolactin tests without catheterization ranged from 28.6 to 65.7%. The proportion of stress-induced hyperprolactinemia in the studies of the cannulation test ranged from 26% to 73%. The number of studies during the test ranged from 2 to 5 samples, in 76.5% of samples was assessed after 60 minutes. According to the results of a number of studies, menstrual irregularities such as oligomenorrhea and secondary amenorrhea were observed more often in patients with true hyperprolactinemia than in stress-induced hyperprolactinemia (43% vs 34%; 23.8 vs 4.7%, 14.2 vs 10.8%, 21.2 vs 7.6%). The results of published studies also assessed the frequency of absence of symptoms in hyperprolactinemia. It was found that stress-induced hyperprolactinemia is more often asymptomatic, in contrast to true hyperprolactinemia (34.2 vs 15.8%, 47% vs 26%, 33.3% vs 12.1%). Further research is necessary to justify the inclusion of this method in the algorithm for the differential diagnosis of hyperprolactinemia syndrome, to clarify the indications for visualization of the pituitary gland and the choice of treatment tactics.

Keywords: prolactin, cannulated test, stress-induced hyperprolactinemia, serial blood sampling for prolactin

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема дифференциальной диагностики стресс-индуцированной и истинной патологической гиперпролактинемии (ГП) является актуальной и дискуссионной в кругах различных специалистов. За последние 13 лет наблюдается устойчивая тенденция роста количества научных работ, посвященных диагностике ГП [1].

Физиологическая реакция на стресс включает высвобождение норадреналина из различных отделов центральной нервной системы, секрецию адреналина мозговым веществом надпочечников, а также высвобождение пролактина (ПРЛ) гипофизом, что имеет важное клиническое значение. Имеются убедительные доказательства того, что ПРЛ играет значительную роль в развитии стресс-индуцированной патологии, включая стресс-индуцированную дисфункцию эпителиального барьера в кишечнике и трахее, кишечного эпителиального барьера, сердечную дисфункцию при перипартальной кардиомиопатии [2]. Полученные на животных моделях результаты показали, что секреция этого гормона зависит от типа и интенсивности стресса. Иммунизационный стресс у самцов крыс оказывал двухфазное влияние на уровень ПРЛ в крови: за ранней короткой фазой стимуляции следовала длительная фаза торможения. Острый непредсказуемый стресс вызывает повышение концентрации ПРЛ в крови, в то время как повторяющиеся стрессоры не влияют на данный показатель [3].

Существует множество доказательств, подтверждающих роль ПРЛ в реакции надпочечников на стресс. ГП увеличивает секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), вызывает гипертрофию надпочечников, увеличивает накопление эфиров холестерина и повышает чувствительность коры надпочечников к АКТГ. Это приводит к высокому высвобождению кортикостерона даже при низких уровнях АКТГ. Было обнаружено, что ПРЛ также повышает синтез и высвобождение надпочечниками андрогенов, дигидроэпиандростерона и дигидроэпиандростеронсульфата, кортизола, альдостерона и катехоламинов [3].

Стресс (например, из-за венопункции) может вызвать повышение уровня ПРЛ до 60 нг/мл [4]. Поскольку влияние стресса на уровень ПРЛ не вызывает сомнений, важно понимать, что не только венопункция, но и ожидание забора крови, контакт с медицинским персоналом могут вызвать повышение уровня ПРЛ, аналогично артериальной гипертензии «белого халата».

Для исключения стресс-индуцированной ГП в ряде рекомендаций, включая российские и белорусские, рекомендуется проводить несколько измерений уровня ПРЛ в крови. Авторами проекта российских клинических рекомендаций «Гиперпролактинемия» (2023) рекомендовано двукратное проведение лабораторного исследования концентрации в крови ПРЛ у пациентов, если ранее такая оценка не проводилась. Однократного исследования недостаточно для верификации патологической ГП в связи с высокой вероятностью стресс-индуцированной ГП, в т. ч. вызванной проведением венопункции [5].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы проводился с использованием данных PubMed и Google Scholar, Elsevier. Для поиска использовались специфические слова, такие как «гиперпролактинемия и стресс», «пролактин и стресс», «стресс-индуцированная гиперпролактинемия», «канюлированный тест на пролактин», «серийный забор крови на пролактин». Все найденные статьи были тщательно оценены, и полученные данные проанализированы. В результате в обзор включены 17 исследований у пациентов с ГП и здоровых добровольцев, которым проводили канюлированный тест ПРЛ или серийный набор проб ПРЛ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование уровня ПРЛ в серии проб было впервые предложено в 1989 г. O. Muneuyirci-Delale и соавт. Серийное определение концентрации в крови ПРЛ через 0, 30 и 60 минут выявило тенденцию к снижению пролактинемии в зависимости от времени. Стрессовая ГП была диагностирована у 20 из 70 женщин. Авторы сделали вывод, что серийное определение уровня ПРЛ в крови через 0, 30 и 60 минут является важным в дифференциальной диагностике ГП, позволяет исключить стресс-индуцированную ГП, избежать диагностических ошибок и ненужного лечения [6].

В работе S. Belo и соавт. исследовали показатель ПРЛ в 4610 серийных образцах крови, собранных через 0, 20 и 60 минут после венопункции. Установлены статистически значимые различия между средними уровнями ПРЛ в пробах крови на 0' ($21,5 \pm 64,6$ нг/мл), 20' ($19,7 \pm 63,7$ нг/мл) и 60' ($18,8 \pm 63,8$ нг/мл), $p < 0,001$, а также между концентрацией в крови ПРЛ на 0' и средним значением всех трех серийных определений, $21,5 \pm 64,6$ против $20,0 \pm 63,9$ нг/мл, $p < 0,001$. Средняя разница между уровнями ПРЛ в 0' и 20' составила $1,8 \pm 7,6$ нг/мл, в 0' и 60' – $2,8 \pm 8,6$ нг/мл и в 20' и 60' – $1,0 \pm 7,1$ нг/мл [7].

В исследование C. Francés и соавт. были включены 66 пациентов в возрасте $34,9 \pm 11,8$ года (в том числе 92,4% женщин), со случайно выявленным повышением концентрации ПРЛ в крови. Образец ПРЛ брали исходно и после 30-минутного отдыха. ГП не была подтверждена серийными исследованиями у 45 пациентов (68,2%). В целом по группе у 45,5% пациентов ГП протекала бессимптомно, галакторея обнаружена у 13,6% пациенток, аменорея или олигоменорея – у 28,8%, бесплодие – у 7,6%, эректильная дисфункция – у 4,6%, гинекомастия – у 3%. Подгруппы пациентов с подтвержденной в ходе исследования ГП и без нее не имели статистически значимых различий при сравнении средних значений показателей ПРЛ (41,2 нг/мл и 36,7 нг/мл соответственно, $p = 0,3$), а также в отношении наличия или отсутствия симптомов ГП [10].

Таким образом, серийное исследование ПРЛ в крови показало свою эффективность для выявления стрессовой ГП. Это создало предпосылки для апробирования методики канюлированного теста на ПРЛ.

Канюлированный тест на ПРЛ предполагает определение концентрации ПРЛ в образцах крови, забранных после однократной венопункции в покое, установки внутривенного катетера (канюли), сразу после канюлирования и через определенные интервалы. В настоящее время не существует единой методики проведения теста, повторные заборы крови выполняются в разных исследованиях через 15–20, 30, 40, 60, 90 и 120 минут.

Впервые рекомендация по использованию канюлированного теста была высказана в положении о клинической практике по пролактин-секретирующим опухолям Итальянской ассоциации клинических эндокринологов (AME) и Международного отделения клинической эндокринологии (ICCE). В данном документе было показано, что проведение теста с канюлированием имеет потенциал для исключения стрессовой (физиологической) ГП и является практичным инструментом верификации умеренной ГП. При незначительном повышении концентрации в крови ПРЛ данный тест имеет смысл применять даже при повторяющихся случаях [8].

Польза использования данной методики подтверждена в последнем консенсусном заявлении Гипофизарного общества (Pituitary Society). Канюлированный тест

предложено использовать для дифференциальной диагностики пролактином и исключения стрессовой ГП при уровне ПРЛ в крови менее пяти раз выше верхней границы нормы или при подозрении на влияние стресса [9].

В исследовании L. Searle и соавт. образцы крови забирали через внутривенную канюлю в течение 2 часов с 30-минутным интервалом (0, 30, 60, 90, 120 минут). Из 1660 женщин только у 44 (2,7 %) после двух проб наблюдалось стойкое повышение сывороточной концентрации ПРЛ, и они были направлены на канюлированный тест. У 61% (95% ДИ 47–74) женщин показатель ПРЛ был в норме в ходе канюлированного теста, положительный тест был у 39% женщин.

A. Tsur и соавт. проводили анализ результатов наблюдения за 757 пациентами с ГП, которым проводили канюлированный тест на ПРЛ. По результатам исследования только у 260 (34,3%) пациентов наблюдалась стойкая ГП во всех пробах. Показано, что при исходном уровне ПРЛ, в 5 раз превышающем верхнюю границу референтного интервала, или ПРЛ в состоянии покоя (T0), в 2,4 раза превышающем верхнюю границу референтного интервала, вероятность получить нормальные значения ПРЛ в ходе канюлированного теста составляет менее 5% [12].

C. Cidade-Rodrigues и соавт. измеряли ПРЛ в серии проб (0, 20–30, 40–60 минут) после введения венозного катетера и выявили, что у 1/3 пациентов в точке 0 минут показатель ПРЛ оказался в пределах референтного интервала. Еще у 20% ПРЛ нормализовался после серийного отбора проб. Пациенты с показателем ПРЛ >53,4 нг/мл имели 75% вероятность наличия стойкой ГП, а при уровне ПРЛ <35,2 нг/мл вероятность отсутствия персистирующей ГП составила 96% [13].

T. Wilkenson и соавт. оценены результаты канюлированного теста на ПРЛ у 93 пациентов, забор проб выполнялся исходно и через 40 минут после канюлирования. Исходно показатели ПРЛ были в диапазоне 360–1690 мЕд/л. У 73 пациентов (78%) показатель ПРЛ снизился через 40 минут и достиг референтного интервала нормы у 50 пациентов (54%). Подтверждение ГП в образце крови, полученном из постоянной венозной канюли через 40 минут после канюлирования, рекомендуется авторами у пациентов с легкой ГП, особенно когда показатель ПРЛ менее чем в два раза превышает верхнюю границу нормы [14].

R. Almazrouei и соавт. выполняли канюлированный тест на ПРЛ с оценкой концентрации ПРЛ через 0, 60 и 120 минут после канюлирования. У 28,6% пациентов с ранее подтвержденным случайным умеренным повышением ПРЛ канюлированный тест позволил исключить патологическую ГП и избежать гипердиагностики и ненужных визуальных исследований. В целом статистически значимой разницы в распределении симптомов не выявлено, однако большее количество нарушений менструального цикла наблюдалось у тех пациенток, у которых показатель ПРЛ крови не нормализовался во время канюлированного теста [15].

В исследование Н. Карлович и соавт. были включены 120 пациентов с ГП, 96 (78,0%) лиц женского пола и 27 (22,0%) – мужского, в возрасте 18–50 лет. После катетеризации вены устанавливался венозный катетер (канюля), забор крови выполнялся непосредственно сразу после канюлирования (T0), затем через 60 минут (T1) и 120 минут (T2). Результаты канюлированного теста расценивали как положительный тест – при сохранении ГП во всех трех пробах (T0, T1, T2), сомнительный – если ГП сохранялась в T0 и T1, и отрицательный – если ГП была только в точке T0. При оценке результатов канюлированного теста истинная ГП составляет 36,7%. Снижение сывороточной

концентрации ПРЛ до нормальных значений зарегистрировано у 47,5% пациентов, 38,7% женщин и 77,7% мужчин ($p < 0,001$). Пациенты со стресс-индуцированной ГП (отрицательный тест) и пациенты с истинной ГП (положительный тест) не имели статистически значимых различий по возрасту и частоте встречаемости специфических и неспецифических для ГП жалоб и симптомов. При этом пациенты с положительным канюлированным тестом на ПРЛ имели более высокий показатель ПРЛ в точке T0, что составило 888,5 мМЕ/л ($U=97,0$; $z=7,92$; $p < 0,001$). В целом по группе у 99 (82,5%) пациентов – 81 (87,1%) женщины и 18 (66,7%) мужчин – были установлены жалобы и симптомы ГП. Среди них специфические для синдрома ГП жалобы и симптомы (галакторея, нарушение менструального цикла (НМЦ), снижение либидо, ненаступление беременности) выявлены у 67 (67,7%) пациентов – 64 (68,8%) женщин и 3 (11,1%) мужчин. Неспецифические проявления ГП (боль в молочных железах, боль в мошонке, прибавка массы тела, акне, головная боль, головокружение, утомляемость) установлены у 52 (52,5%) пациентов, 37 (39,7%) женщин и 16 (59,3%) мужчин. Неспецифические жалобы встречались в 1,5 раза чаще у мужчин, чем у женщин [16].

В исследовании Р. Avari и соавт. 30 пациентам проведен канюлированный тест с забором образцов крови исходно и через 60 минут после постельного режима. У 13 из 30 была бессимптомная ГП. Исходно среднее значение ПРЛ составляло 796 ± 280 мЕд/л, через 60 минут – 400 ± 178 мЕд/л. У 22 из 30 (73%) пациентов показатели канюлированного ПРЛ (через 60 минут) были нормальными, и ГП была подтверждена только у 8 из 30 пациентов [17].

В работе А. Hawkins и соавт. 40 пациентам провели канюлированный тест на ПРЛ с оценкой концентрации ПРЛ в крови сразу после канюлирования и через 60 минут отдыха. Уровень канюлированного ПРЛ через 60 минут был нормальным в диапазоне от 131 до 323 мЕд/л (среднее значение было равным 244 мЕд/л) у мужчин и от 260 до 435 мЕд/л (среднее значение составило 360 мЕд/л) у женщин. В результате теста у 21 (52%) пациента диагностирован нормальный уровень ПРЛ [18].

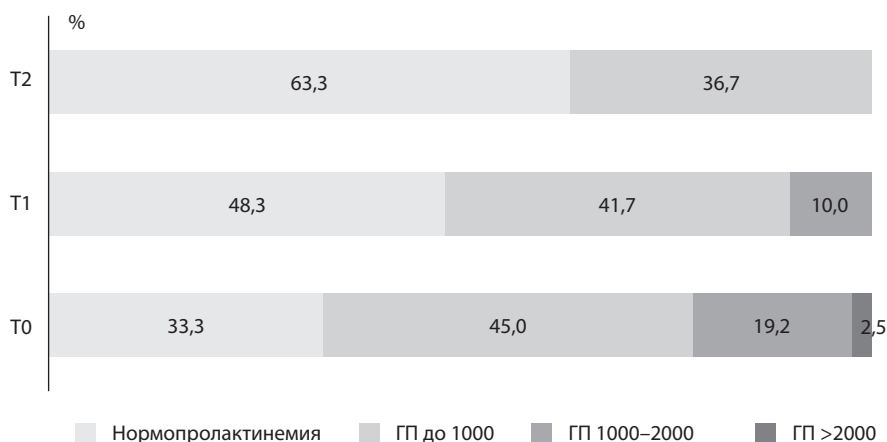


Рис. 1. Доля пациентов с нормопролактинемией и ГП разной степени выраженности в разных точках канюлированного теста на ПРЛ

Fig. 1. Proportion of patients with normoprolactinemia and HP of varying severity at different points of the cannulated prolactin test

В ретроспективном исследовании M.B. Whyte и соавт. канюлированный тест был проведен 235 пациентам, пробы крови оценивались сразу после введения канюли и через 120 минут. У 64 (27%) пациентов ПРЛ при направлении был нормальным, значение ПРЛ сразу после введения канюли снизилось до нормального у 41 (17%) пациента, а в пробе через 120 минут – у 23 (9%) пациентов. Показатель ПРЛ при направлении на тест был выше у пациентов с истинной ГП, 1637 ± 100 мЕд/л ($77,2 \pm 4,7$ нг/мл), чем со стрессовой ГП, 1122 ± 68 мЕд/л ($52,9 \pm 3,2$ нг/мл; $P < 0,001$), но имелось существенное совпадение. Аденома гипофиза была установлена в 21 из 171 случая (12%) с истинной ГП. Уровень ПРЛ в крови 2000 мМЕ/л (94 нг/мл) имел 97%-ную специфичность для выявления истинной ГП. В результате был сделан вывод о том, что канюлированный тест следует рассматривать в диагностике ГП при значении ПРЛ < 2000 мЕд/л (94 нг/мл) [19].

В исследованиях H. Gad и S.A. Tee канюлированный тест на ПРЛ проводили в покое с забором венозной крови после катетеризации плечевой вены исходно, через 30 и 60 минут. Всего обследовано 55 пациенток в возрасте от 18 до 53 лет, средний возраст 33 года. В среднем по группе концентрация ПРЛ при обращении к врачу в 1,97 раза превышала верхнюю границу нормы, диапазон составил 1,03–6,09. Сообщаемыми симптомами были: нарушение менструального цикла (40%), галакторея (32%), бесплодие (29%) и головные боли (24%). Примечательно, что у 38% пациенток не было нарушений менструального цикла или галактореи и ни у одной не было лабораторных признаков гипогонадизма. Распространенность стресс-индуцированной ГП составила 58%. При анализе демографических данных, исходной концентрации ПРЛ в крови и имеющихся симптомов не установлено статистических различий между пациентками со стресс-индуцированной и персистирующей ГП. У 2/5 бессимптомных пациентов с истинной ГП была обнаружена микроаденома гипофиза [20, 21].

C. Briet и соавт. анализировали показатели ПРЛ в ходе канюлированного теста до (T-15) и после 15-минутного периода отдыха (T0) у 119 пациентов, 38 мужчин и 81 женщины. Ни у одного из пациентов с уровнем ПРЛ выше 20 нг/мл при T-15 уровень ПРЛ не снизился ниже этого порогового значения [22, с. 36].

Также в ходе анализа исследований были изучено проведение канюлированного теста у здоровых мужчин и женщин.

R. Dreyer и соавт. выполнена оценка результатов канюлированного теста на ПРЛ у 30 здоровых добровольцев ($n = 15$ женщин) в возрасте $34,7 \pm 9,5$ года. Исходно медиана концентрации ПРЛ в крови составила 9,7 мкг/л у мужчин и 15,8 мкг/л у женщин, исходно повышенный показатель ПРЛ крови выявлен у четырех добровольцев ($n = 3$ мужчин). Забор крови делался дважды в течение 1 часа после канюлирования. Все показатели ПРЛ, исследованные после введения канюли, были в интервалах нормы, включая лиц с исходно повышенным ПРЛ [23].

В исследовании A. Lennartsson и соавторов было изучено влияние острого психосоциального стресса на концентрацию ПРЛ в сыворотке крови у 30 здоровых мужчин и 15 женщин в возрасте 30–50 лет. Образцы крови были собраны до и сразу после Трирского социального стресс-теста и через 30 минут восстановления. В ходе исследования ПРЛ увеличивается в ответ на психосоциальный стресс с большими индивидуальными различиями в степени реакции. У женщин степень изменения ПРЛ также коррелировала с уровнем эстрадиола [23].

Целью исследования М. Das и соавт. было изучение связи стресса, вызванного венепункцией, с повышением сывороточного уровня ПРЛ. Серийный забор венозной крови осуществляли у 150 пациентов через разные промежутки времени (0, 30 и 60 минут) после однократной венепункции. Исследование проводилось дважды, в разное время. На 1-м этапе сравнивали показатели уровня ПРЛ в образцах крови, забранных сразу после венепункции (0 минут), а также в пуле, приготовленном из образцов, собранных через 0, 30 и 60 минут. На 2-м этапе результаты были разделены на пять групп; группа 1 (0 мин.), группа 2 (30 мин.), группа 3 (60 мин.), группа 4 (среднее по трем группам) и группа 5 (пул образцов, собранных через 0, 30 и 60 мин.). Не установлено значимых различий средних показателей ПРЛ в объединенных образцах крови (группа 5) при сравнении с отдельным тестированием образцов крови, собранных через 0, 30 и 60 минут (группы 1, 2, 3). Авторами сделан вывод, что оценка уровня ПРЛ в пуле объединенных образцов крови является лучшей альтернативой, поскольку она позволяет сэкономить как время, так и ресурсы [25].

■ ОБСУЖДЕНИЕ

ГП является распространенным лабораторным феноменом и далеко не всегда имеет патологическое значение. Выделяют физиологическую и патологическую ГП. Одной из причин физиологической ГП является стресс, который может определяться различными причинами, в т. ч. и венепункцией. Увеличение доступности выполнения исследования ПРЛ крови, доказательных данных о причинах и последствиях ГП обусловило актуальность поиска методов дифференциальной диагностики ГП различного генеза. В последнее время предметом научных исследований стало изучение результатов оценки ПРЛ с помощью теста с канюлированием, а также результатов серийного отбора проб в состоянии покоя.

Результаты опубликованных данных по выполнению серийных заборов крови и выполнению канюлированного теста и серийных проб на ПРЛ суммированы в таблице. Удельный вес стресс-индуцированной ГП при исследовании серийных проб ПРЛ без катетеризации составил от 28,6 до 65,7%. Удельный вес стресс-индуцированной ГП при исследовании канюлированного теста составил от 26% до 73%. Количество исследований ПРЛ в ходе теста составляло от 2 до 5 проб, в 76,5% исследований оценивали показатель ПРЛ через 60 минут.

В большинстве опубликованных работ объектом исследования были пациенты с умеренным повышением концентрации ПРЛ в крови. Различия в исследуемых выборках, а также различия в методике проведения теста (время, через которое проводился забор крови после канюляции) являются одним из факторов полученных различий в удельном весе стресс-индуцированной ГП.

Клиническая картина ГП часто характеризуется нарушением менструального цикла. Только в четырех из проанализированных исследований оценивались жалобы и клинические симптомы ГП. В результате анализа данных исследований была проанализирована частота нарушений менструального цикла у пациенток с истинной и стресс-индуцированной ГП. Полученные данные представлены на рис. 2. По результатам исследований (R. Almazrouei, H.B. Карлович, S.A. Tee, C. Francés) нарушения менструального цикла по типу олигоменореи и вторичной аменореи наблюдались чаще у пациентов с истинной ГП, чем при стресс-индуцированной ГП (43% vs 34%; 23,8 vs 4,7%, 14,2 vs 10,8%, 21,2 vs 7,6%).

Результаты опубликованных данных по выполнению серийных заборов крови и выполнению канюлированного теста на ПРЛ

Published results of serial prolactin sampling and cannulated prolactin test

Авторы исследования	Время взятия проб, минут	Доля стресс-индуцированной ГП	Введение канюли
O. Muneyyirci-Delale et al.	0, 30, 60	28,6%	–
C. Cidade-Rodrigues et al.	0, 20–30, 40–60	47,2%	+
L. Searle et al.	0, 30, 60, 90, 120	61%	+
A. Tsur et al.	0, 60, 90	65,7%	+
T. Wilkinson et al.	0, 40	54%	+
Карлович Н. и соавт.	0, 60, 120	47,5%	+
C. Francés et al.	0, 30	68,2%	–
P. Avari et al.	0, 60	73%	+
A. Hawkins et al.	0, 60	52%	+
H. Gad. S.A. Tee et al.	0, 30, 60	58%	+
M. Das et al.	0, 30, 60	нет данных	–
R. Dreyer et al.	0, 60	нет данных	+
A. Lennartsson et al.	0, 30	нет данных	–
C. Briet et al.	0, 15	нет данных	+
M.B. Whyte et al.	0, 120	26%	+
R. Almazrouei et al.	0, 60, 120	28,6%	+
S. Belo et al.	0, 20, 60	нет данных	–

В результатах опубликованных исследований также оценивалась частота отсутствия симптомов при ГП. Было выявлено, что стресс-индуцированная ГП чаще является бессимптомной, в отличие от истинной ГП (34,2 vs 15,8%, 47% vs 26%, 33,3% vs 12,1%).

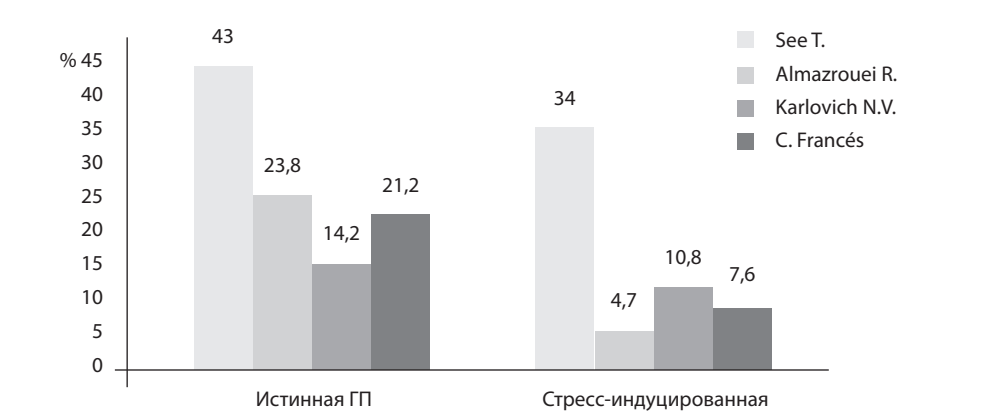


Рис. 2. Частота нарушений менструального цикла у пациенток с истинной и стресс-индуцированной ГП, по данным исследований See T., Almazrouei R., Карлович Н.В., C. Francés
Fig. 2. Frequency of menstrual irregularities in patients with true and stress-induced HP according to studies See T., Almazrouei R., Karlovich N.V., C. Francés



Рис. 3. Частота отсутствия симптомов у пациенток с истинной и стресс-индуцированной ГП, по данным исследований See T., Almazrouei R., Карлович Н.В., Francés C.
Fig. 3. Frequency of absence of symptoms in patients with true and stress-induced HP according to studies See T., Almazrouei R., Karlovich N.V., Francés C.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика синдрома ГП в настоящее время приобретает все большую актуальность, поскольку увеличивается количество пациентов, обращающихся к врачу по поводу умеренного повышения концентрации ПРЛ в крови. В этом случае важны исключение стресс-индуцированной ГП, а также тщательный анализ клинических симптомов ГП.

Проведение канюлированного теста на ПРЛ является перспективным методом исключения физиологической (стресс-индуцированной) ГП. Стресс-индуцированная ГП определяется как достижение нормальной концентрации ПРЛ в крови в ходе канюлированного теста на пролактин. В соответствии с опубликованными данными распространенность стресс-индуцированной ГП составляет от 26 до 73%. Однако к настоящему моменту оптимальный подход для исключения стресс-индуцированной ГП не определен. Необходимо проведение дальнейших исследований для обоснования включения этого метода в алгоритм дифференциальной диагностики синдрома ГП, уточнения показаний для визуализации гипофиза и выбора лечебной тактики.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu K., Zhao J., Yang J. et al. The research trend of hyperprolactinemia from 2011 to 2023 was analyzed by bibliometrics. *J Neuroendocrinol.* 2024;1:13422. doi: 10.1111/jne.13422
2. Levine S., Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018; 9253083. doi: 10.1155/2018/9253083
3. Faron-Górecka A., Latocha K., Pabian P. et al. The Involvement of Prolactin in Stress-Related Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4):3257. doi: 10.3390/ijerph20043257
4. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7–19. doi: 10.1159/000499694
5. Dedov I., Melnichenko G., Dzeranova L. Clinical recommendations "Hyperprolactinemia" (draft). *Obesity and metabolism.* 2023;20(2):170–188. doi: 10.14341/omet13002 (in Russian)
6. Muneyyirci O., Delale M., Goldstein D. Diagnosis of stress-related hyperprolactinemia. Evaluation of the hyperprolactinemia rest test. *N.Y. State J. Med.* 1989;89(4):205–208.

7. Belo S., Souto S., Magalhães A. Levels of prolactin, FSH and LH pool vs. single sample determination. *Endocr. Abstr.* 2023;32:888. doi: 10.1530/endoabs.32.P888
8. Cozzi R., Auriemma R.S., Menis E.D. et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2022;186(3):1–33. doi: 10.1530/EJE-21-0977
9. Petersenn S., Fleseriu M., Casanueva F. et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19:722–740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5
10. Frances C., Boix E., Fajardo M. et al. Serial prolactin sampling as a confirmatory test for true hyperprolactinemia. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67:525–529. doi: 10.1016/j.endinu.2019.11.006
11. Searle S., McDowell S., Willink R. et al. A cannulated prolactin series reduces the need for further investigations in women with infertility and lowers the number of false positive screening prolactin measurements. *Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol.* 2021;61:949. doi: 10.1111/ajo.13416
12. Tsur A., Dreyfuss E., Ness-Abramof R. et al. Role of cannulated prolactin test in evaluation of hyperprolactinemia – a retrospective study. *Endocrine Practice.* 2020;26:1304–1311. doi: 10.4158/EP-2020-0260
13. Rodrigues C., Cunha F.M., Chaves C. et al. The utility of prolactin serial sampling and the best prolactin cut-offs associated with persistent hyperprolactinemia. *Porto Biomed J.* 2021;6(2):133. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000133
14. Wilkinson T., Li B., Soule S. The utility of rested prolactin sampling in the evaluation of hyperprolactinaemia. *Intern Med J.* 2024;54(2):307–311. doi: 10.1111/imj.16208
15. Almazrouei R., Zaman S., Wernig F. Utility of Cannulated Prolactin to Exclude Stress Hyperprolactinemia in Patients with Persistent Mild Hyperprolactinemia. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2021;14:11795514211025276. doi: 10.1177/11795514211025276
16. Karlovich N., Shishko V., Malysko M. et al. Cannulated test for prolactin in the diagnosis of hyperprolactinemia syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Series.* 2024;1(21):79–88. doi: 10.29235/1814-6023-2024-21-1-79-88 (in Russian)
17. Avari P., Sharma S., Hui E. et al. Cannulated prolactin avoids over-diagnosis and unnecessary investigations in normoprolactinaemic patients. *Endocr Abstr.* 2017;50:293. doi: 10.1530/endoabs.50.P293
18. Hawkins A., Enriquez N., Tandy R. et al. Elevated prolactin: Do not over investigate, cannulate. *Endocrine Abstracts.* 2024;99:RC9.2. doi: 10.1530/endoabs.99.RC9.2
19. Whyte M.B., Pramodh S., Srikugan L. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinaemia. *Pituitary.* 2015;18(3):319–25. doi: 10.1007/s11102-014-0576-7
20. Gad H. The role of cannulated prolactin test in females of reproductive age presenting with isolated mild persistent hyperprolactinaemia on random sampling. *Endocrine Abstracts.* 2021;73:AEP491. doi: 10.1530/endoabs.73.AEP491
21. Tee S.A., Gad H., Boot C. et al. Value of cannulated prolactin testing in identifying true hyperprolactinaemia in females of reproductive age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2024;100(5):447–449. doi: 10.1111/cen.15048
22. Briet C., Saraval M., Loric S. et al. The use of intravenous catheterisation with a rest period is useful for determination of plasma cortisol levels but not plasma prolactin levels. *Ann Endocrinol.* 2007;68:34–38. doi: 10.1016/j.ando.2006.10.002
23. Lennartsson A.K., Jonsdottir I.H. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(10):1530–1539. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.04.007
24. Dreyer R., Beukes A., Hoffmann M. et al. The utility of serial prolactin sampling in healthy adult volunteers. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa.* 2022;27(2):75–77. doi: 10.1080/16089677.2021.2018803
25. Das M., Gogoi C. Pool vs single sample determination of serum prolactin to explore venipuncture associated stress induced variation. *Sci Rep.* 2023;13(1):113. doi: 10.1038/s41598-022-27051-8