

УДК 616.39:615

Ю. Г. Надь

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОБЫ С МЕТОКЛОПРАМИДОМ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ожирение эпидемией XXI в. По последним оценкам ВОЗ более миллиарда человек на планете имеют избыточный вес [1, 6]. Избыточная масса тела и ожирение являются сегодня одной из основных проблем современной медицины. Даже незначительная избыточная масса тела увеличивает заболеваемость и смертность, оказывает влияние на фертильность. Нарушения, связанные с ожирением, — серьезная проблема как для больных, так и для системы здравоохранения.

Возможные механизмы развития ожирения у пациентов с нарушенной секрецией пролактина (ПРЛ) изучаются [1–7]. Одни авторы отмечают различную степень ожирения у 50–60 % пациентов [8, 9], повышение уровня ПРЛ у женщин с прибавкой массы тела [10], другие исследователи считают, что ПРЛ участвует в регуляции водно-солевого обмена, иммунного ответа, оказывает выраженное влияние на поведенческие реакции [11–13] и отрицают взаимосвязь повышения массы тела и уровня ПРЛ [14]. Известно, что пролактин обладает более широким, чем все остальные гипофизарные гормоны в совокупности, спектром биологических действий [15]. Данные литературы о преобладании конституциональной принадлежности и показателей индекса массы тела больных с гиперпролактинемией разноречивы [16]. Актуальность проблемы разработки диагностического алгоритма на основании проведения пробы с метоклопрамидом обусловлена распространенностью, доступностью и высокочувствительностью специализированных диагностических исследований при гиперпролактинемии, таких как компьютерная/магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ) гипофиза и редко используемой на практике, высокоэффективной и малозатратной диагностической пробы с метоклопрамидом.

Цель исследования — на основании результатов пробы с метоклопрамидом предложить диагностический алгоритм в отношении функциональной и органической гиперпролактинемии.

Материалы и методы исследования. Всего обследовано 1458 пациентов. Из них 161 (11 %) пациент — с гипопролактинемией, 1119 (76,7 %) пациентов — с нормопролактинемией и 178 (12,2 %) пациентов — с гиперпролактинемией. Среди обследованных 1098 (75,0 %) женщин в возрасте до 40 лет, 254 (17,4 %) женщины в возрасте старше 40 лет и 106 (7,2 %) мужчин в возрасте от 30 до 50 лет. Все пациенты были распределены в 3 основные группы.

В 1-ю группу вошел 161 пациент с гипопролактинемией. Из них 86 (53,4 %) женщин в возрасте до 40 лет (средний возраст (СВ) — $27,05 \pm 0,57$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $24,35 \pm 0,31$), 51 (31,6 %) женщина в возрасте старше 40 лет (СВ $48,94 \pm 0,56$ года, ИМТ — $31,35 \pm 0,68$) и 24 (14,9 %) мужчины (СВ $31,75 \pm 1,65$ года, ИМТ — $24,96 \pm 0,94$).

© Ю. Г. Надь, 2008

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был выявлен у 6 (6,9 %) женщин в возрасте до 40 лет, у 14 (27,45 %) женщин в возрасте старше 40 лет и у 4 (16,6 %) мужчин. Во 2-ю группу вошли 1119 пациентов с нормопролактинемией. Из них 885 (79,0 %) женщин в возрасте до 40 лет (СВ составил $29,71 \pm 0,14$ года, ИМТ — $27,43 \pm 0,12$), 163 (14,5 %) женщины в возрасте старше 40 лет (СВ $46,92 \pm 0,29$ года, ИМТ — $28,17 \pm 0,32$) и 71 (6,3 %) мужчина (СВ $32,21 \pm 0,75$ года, ИМТ — $27,35 \pm 0,42$). АИТ был выявлен у 145 (16,3 %) женщин в возрасте до 40 лет, у 29 (17,7 %) женщин в возрасте старше 40 лет. Группу 3 составили 178 пациентов с гиперпролактинемией. Из них 127 (71,3 %) женщин в возрасте до 40 лет (СВ $29,44 \pm 0,47$ года, ИМТ — $32,43 \pm 0,2$), 40 (22,4 %) женщин в возрасте старше 40 лет (СВ $45,9 \pm 0,66$ года, ИМТ — $34,05 \pm 0,45$) и 11 (6,1 %) мужчин (СВ $34,18 \pm 2,83$ года, ИМТ — $30,91 \pm 0,73$). АИТ был выявлен у 33 (25,9 %) женщин в возрасте до 40 лет, у 17 (42,5 %) женщин в возрасте старше 40 лет.

В план обследования входила оценка клинического анализа крови, биохимических параметров (глюкоза, холестерин, липидограмма), проведение пробы на толерантность к глюкозе, проба с метоклопрамидом. Определение ПРЛ натощак и после проведения пробы с метоклопрамидом производилось электрохемилюминисцентным иммуноанализом на приборе Elecsys 2010 (Япония), реактивы фирмы Ф. Хоффман Ля Рош Лтд (Германия). Были проведены КТ/МРТ гипофиза. Полученные в процессе исследования данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11).

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов было исследовано содержание ПРЛ в сыворотке крови натощак (табл. 1). Как видно из представленных в таблице данных, уровень ПРЛ имел достоверные различия между всеми группами (по результатам многофакторного сравнения). Гипопролактинемия отмечалась при снижении уровня ПРЛ менее 136 mIU/ml, гиперпролактинемия — при увеличении уровня ПРЛ более 835 mIU/ml. Уровни ПРЛ соответствовали изменениям гипофиза («пустое» турецкое седло, аденома), выявленным у обследованных пациентов. Синдром «пустого» турецкого седла был обнаружен при гипопролактинемии у 12 (23,53 %) женщин; при гиперпролактинемии — у 1 (2,5 %) женщины. Аденома гипофиза выявлена при гиперпролактинемии у 24 (60 %) женщин.

Таблица 1

Содержание пролактина в сыворотке крови у пациентов ($M \pm m$)

Группа	Женщины старше 40 лет (N)	Пролактин, mIU/ml
Гипопролактинемия	51	$127,83 \pm 0,6^*$
Нормопролактинемия	163	$326,79 \pm 0,69$
Гиперпролактинемия	40	$1647,28 \pm 225,4^{**}$

Примечание. Достоверность различий по сравнению с нормой: $*P < 0,05$; $**P < 0,001$.

Нами была проведена проба с метоклопрамидом. Проба проводилась пациентам с нормопролактинемией и гиперпролактинемией в условиях эндокринологического отделения больницы святой преподобномученицы Елизаветы и на базе ЗАО «Поликлинический комплекс». У пациентов натощак осуществляли забор крови из вены и определяли уровень пролактина, затем внутривенно вводили 2 мл метоклопрамида (церрукал) на физиологическом растворе 10,0 мл. Через 1 ч делали повторный забор венозной крови для оценки уровня стимулированного ПРЛ. Мы оценили уровни ПРЛ после/до пробы с метоклопрамидом.

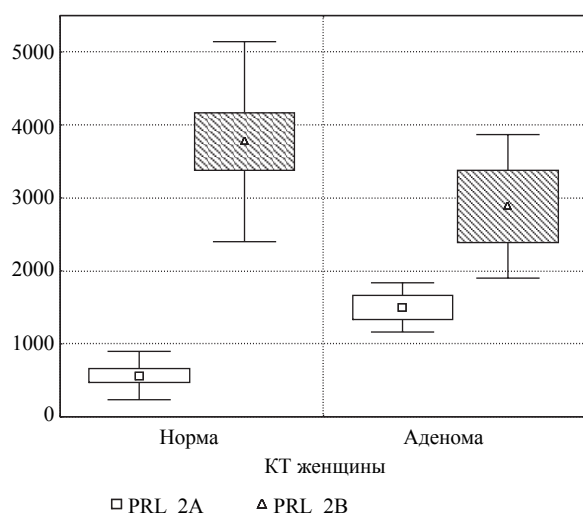


Рис. 1. Результаты пробы с метоклопрамидом у женщин в норме и при аденоме

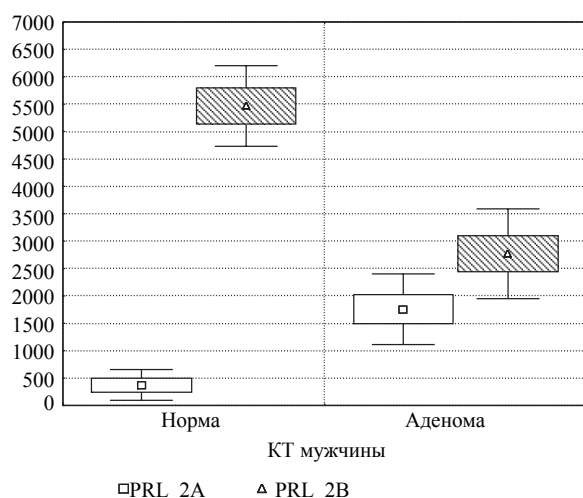


Рис. 2. Результаты пробы с метоклопрамидом у мужчин в норме и при аденоме

Таблица 2

Соотношение уровней пролактина после/до проведенной пробы с метоклопрамидом

Пациенты	Норма	Аденома гипофиза
Женщины	12,26±3,39	2,07±0,56
Мужчины	19,4±4,34	1,62±0,11

Как видно на представленных графиках (рис. 1, 2), имеются достоверные различия ($P < 0,001$) по всем сопоставлениям. Мы сравнили также кратность соотношения уровня ПРЛ после/до проведенной пробы с метоклопрамидом (табл. 2). Оказалось, что у мужчин и женщин при органической гиперпролактинемии (аденома гипофиза) подтверждалась данными КТ/МРТ) кратность соотношения уровней ПРЛ после/до пробы с метоклопрамидом составила 2–4, в то время как без аденомы кратность соотношения была на порядок больше (рис. 3).

Таким образом, кратность соотношения ПРЛ после/до проведенной пробы с метоклопрамидом позволила провести дифференциальную диагностику функциональной и органической гиперпролактинемии, а также предложить комплексный диагностический алгоритм. Суть алгоритма состоит в том, что если исходный уровень пролактина выше указанных для мужчин и женщин порогов, а увеличение на пробе меньше чем в 5 раз, то предельно велик риск аденомы.

Используя традиционную методику (В. В. Власов, 2001), мы получили достаточно убедительные результаты определения специфичности и достоверности предлагаемой к клиническому использованию шкалы прогноза органической гиперпролактинемии. На основании наших результатов можно утверждать, что предлагаемая шкала прогноза обладает высокой степенью достоверности и легка в клиническом применении. Чувствительность нашего алгоритма равна 100 %, специфичность — 94,1 %. Степень положительного прогноза равняется 90,9 %, а отрицательного прогноза — 100 %, диагностическая точность — 96,2 %

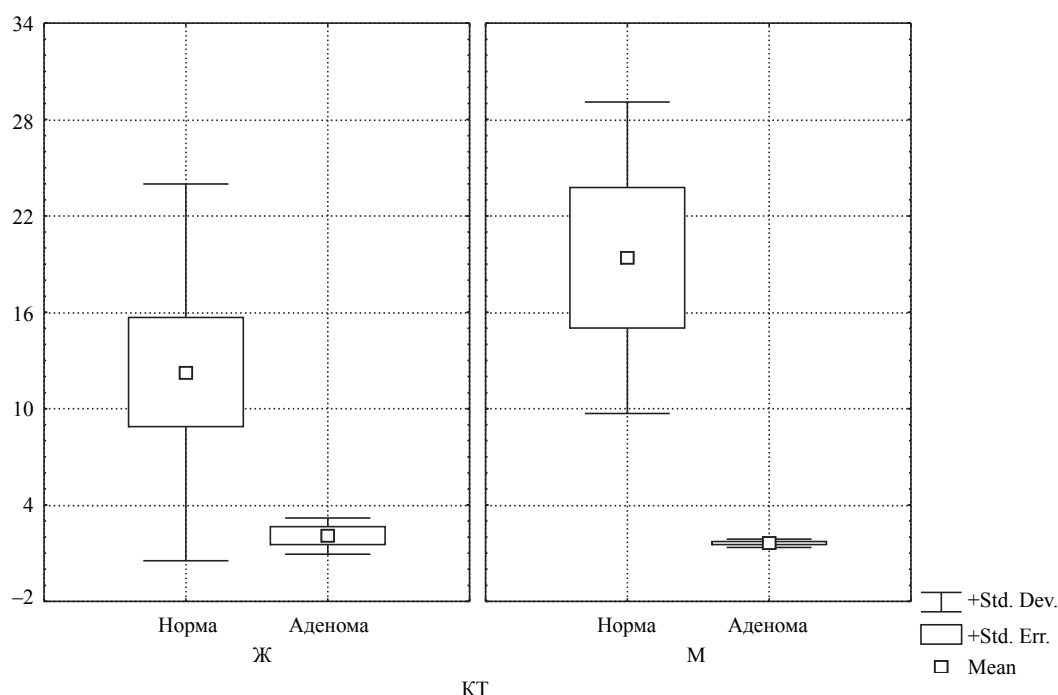


Рис. 3. Кратность соотношения уровней пролактина после/до пробы с метоклопрамидом

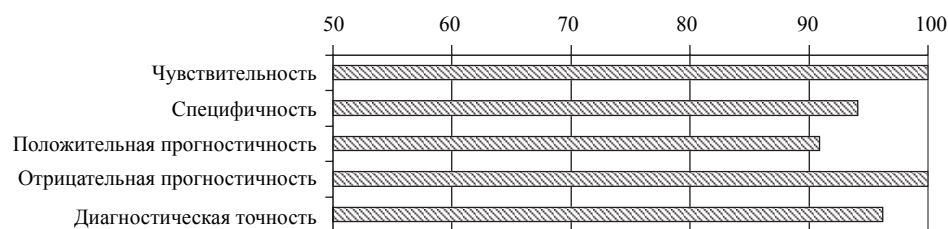


Рис. 4. Качество проводимого алгоритма

(рис. 4). Относительно низкая специфичность объясняется наличием ложноположительных результатов, что вполне допустимо, когда может иметь значение патология другого типа.

Итак, у пациентов с гиперпролактинемией риск возникновения аденомы гипофиза увеличивался при повышении уровня ПРЛ более 900 mIU/ml у мужчин и 1000 mIU/ml у женщин. Проба с метоклопрамидом позволила провести дифференциальную диагностику функциональной и органической гиперпролактинемии, а также предложить комплексный алгоритм прогноза риска аденомы гипофиза при кратности соотношения уровня ПРЛ после/до пробы меньше чем в 5 раз.

Согласно приведенным данным литературных источников, в норме в ответ на введение метоклопрамида уровень ПРЛ в сыворотке крови увеличивается в 10–15 раз по сравнению с исходными цифрами. При пролактиноме содержание пролактина в ответ на метоклопрамид практически не изменяется, а при функциональной гиперпролактинемии

отмечается дальнейшее повышение уровня ПРЛ по сравнению с исходными цифрами, но оно значительно ниже показателей, наблюдаемых в норме.

В заключение можно сделать следующие выводы. В результате наших исследований были выявлены пороговые значения пролактина, при повышении которых риск аденомы гипофиза увеличивается: более 900 mIU/ml у мужчин и 1000 mIU/ml у женщин. Проба с метоклопрамидом позволила провести дифференциальную диагностику функциональной и органической гиперпролактинемии, а также предложить комплексный алгоритм прогноза риска аденомы гипофиза при кратности соотношения уровня пролактина после/до проведенной пробы меньше чем в 5 раз.

Summary

Nad J. G. Diagnostic value of test with methoclopramidi at the hyperprolactinemii.

During research test with metoclopramid for differential diagnostics functional and organic hyperprolactinemia has been lead, that has allowed to offer complex algorithm of the forecast of risk of an adenoma of a hypophysis.

Key words: test with metoclopramid, hyperprolactinemia, an adenoma of a hypophysis.

Литература

1. Бессесен Д. Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение: Профилактика, диагностика и лечение: Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2004. 240 с.
2. Вознюк Н. Е., Старикова Л. Г., Хоружая В. А. Пролактиномы и гиперпролактинемия: Обзор // Вестн. новых мед. технологий. 2000. N 2. С. 97–100.
3. Гилязутдинов И. А. Выявление патогенеза некоторых нейроэндокринных синдромов и гормонально-зависимых заболеваний с помощью лучевых и клинико-лабораторных методов исследования: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Казань, 1998. 45 с.
4. Дедов И. И., Вакс В. В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза: III Всерос. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». Москва. 2003. 6–7 окт. М., 2003.
5. Дедов И. И., Фофанова О. В., Воронцов А. В. и др. Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипопизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике // Пробл. эндокринологии. 2001. N 5. С. 13–17.
6. Демидова Т. Ю. Ожирение — это фундаментальный фактор риска сахарного диабета 2 типа // Диабет — образ жизни. 2006. № 6.
7. Марова Е. И., Вакс В. В., Дзеранова Л. К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. Pharmacia and Upjohn.
8. Мокрышева Н. Г. Состояние жирового обмена и костного метаболизма у пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией опухолевого генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. С. 10–12.
9. Овсянникова Т. В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990. 316 с.
10. Осипова А. А., Сметник В. П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии: влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом // Пробл. репрод. 2002. № 1 С. 12–17.
11. Asa S. L., Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas // Endocrin. Rev. 1998. Vol. 19. P. 798–827.
12. Barash I., Cheung C., Weigle D. et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system // Endocrinology. 1996. Vol. 137. P. 3144–3147.
13. Campfield A., Smith F., Burn P. The OB protein (Leptin) pathway — A link between adipose tissue mass and central neural networks // Horm. Metab. Res. 1996. Vol. 28. P. 619–632.
14. Goffin V. et al. From the molecular biology of prolactin and its receptor to the lessons learned from knock-out mice models: Genetic Analysis // Biomol. Eng. 1999. Vol. 15. P. 189–201.

15. *Greenman Y., Tordjman K., Stern N.* Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1998. Vol. 48. № 5. P. 547–553.
16. *Monson J. P.* The epidemiology of endocrine tumours // *Endocrine-Related Cancer*. 2000. № 7. P. 29–36.

Статья принята к печати 21 мая 2008 г.