



Макропролактинемия: обзор литературы и представление клинических случаев

Мельникова П.М., Рымар О.Д.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск

Макропролактинемия считается распространенной причиной гиперпролактинемии. Клиническая картина пациентов с макропролактинемией часто не имеет выраженных признаков синдрома гиперпролактинемии, а выполнение анализа на наличие макропролактина зачастую способно предотвратить назначение избыточных обследований и терапии для данной группы пациентов. Однако на сегодняшний день нет однозначного понимания, действительно ли макропролактин обладает сниженной биологической активностью по сравнению с мономерной формой пролактина. Также в связи с аутоиммунной природой макропролактина актуальным представляется вопрос о возможной связи этого феномена с другими аутоиммунными патологиями. Цель данного обзора – проведение анализа электронных баз данных PubMed, eLIBRARY по соответствующим ключевым словам по теме макропролактинемии. Также в статье представлены два клинических случая макропролактинемии у пациенток с гиперпролактинемией.

Ключевые слова: макропролактин, гиперпролактинемия, феномен макропролактинемии.

Для цитирования: Мельникова П.М., Рымар О.Д. Макропролактинемия: обзор литературы и представление клинических случаев. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(4): 106–112. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-25



Macroprolactinemia: A review of the literature and presentation of clinical cases

Melnikova P.M., Rymar O.D.

Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Macroprolactinemia is considered to be a common cause of hyperprolactinemia. The clinical presentation of patients with macroprolactinemia often has lack of hyperprolactinemic symptoms, and performing a macroprolactin assay can prevent the prescription of unnecessary investigation and treatment. However, there is no definite understanding of whether macroprolactin actually has reduced biological activity compared to the monomeric form of prolactin. Also, due to the autoimmunity of macroprolactin, the question of the possible association of this phenomenon with other autoimmune diseases is relevant. The aim of this review is to analyze the electronic database PubMed, eLIBRARY for articles that included any of the related key words to analyze all the relevant literature on the topic of macroprolactinemia. Two clinical cases of macroprolactinemia in patients with hyperprolactinemia are presented as well.

Key words: macroprolactin, hyperprolactinemia, macroprolactinemia.

For citation: Melnikova P.M., Rymar O.D. Macroprolactinemia: A review of the literature and presentation of clinical cases. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(4): 106–112. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-25

Введение

Биологические эффекты пролактина (ПРЛ) разнообразны и не ограничиваются влиянием исключительно на репродуктивную систему. В частности, известны его роль в регуляции иммунной системы, нейропротективные свойства, воздействие на процессы метаболизма [1–5]. В организме человека ПРЛ существует в нескольких фракциях: мономерный ПРЛ (молекулярная масса 23 кД), big-ПРЛ (димер ПРЛ, 50 кД) и big-big ПРЛ (более 150 кД). Последняя форма иначе называется макропролактином (макроПРЛ) и наиболее часто представлена комплексом мономерного ПРЛ, связанного с иммуноглобулином класса G [6]. В случае преобладания циркулирующей формы

макроПРЛ диагностируется макропролактинемия. Считается, что феномен макропролактинемии является частой причиной бессимптомной гиперпролактинемии. Тем не менее данные о биологической активности макроПРЛ весьма противоречивы. Кроме того, на данный момент не существует ясного представления о возможной ассоциации макропролактинемии с другими патологическими состояниями.

Этиология макропролактинемии

Одной из причин развития макропролактинемии на данный момент считается образование антител к ПРЛ [7]. По всей видимости, этот процесс не является уникальным для ПРЛ. Так, известно о существо-

вании аутоантител против ряда других гипофизарных гормонов, в частности тиреотропного гормона (ТТГ) [8]. В отличие от мономерного ПРЛ, доступного для обнаружения как в сыворотке, так и в спинномозговой жидкости, макроПРЛ может быть определен только в сыворотке. Предположительно вследствие высокой молекулярной массы макроПРЛ присутствует лишь во внутрисосудистом пространстве и не способен проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [6]. Следовательно, регулирующий количество ПРЛ механизм обратной отрицательной связи в гипоталамусе становится неэффективным, так как активная мономерная молекула связана с антителом и не имеет биологической доступности. Поэтому концентрация свободного ПРЛ будет нарастать до тех пор, пока не достигнет нормальной и не активирует реакцию гипоталамуса. В основе такого предположения также лежит тот факт, что уровень свободного ПРЛ у пациентов с макропролактинемией чаще всего нормальный [9]. В пользу этой теории говорит значительное количество исследований, демонстрирующих биологическую активность макропролактина *in vitro* [10]. Другая причина макропролактинемии может заключаться в генетической предрасположенности и посттрансляционных изменениях (гликозилировании, фосфорилировании) [11]. В связи с тем что в гипофизе находится именно фосфорилированный ПРЛ, теоретически такой ПРЛ может попадать в системный кровоток, вызывая образование к нему антител (рис. 1).



Рисунок 1. Образование макропролактина и поддержание его циркуляции в кровотоке

Вероятно, данный процесс может происходить у предрасположенных к аутоиммунным заболеваниям людей и не проявляться никакой клинической симптоматикой.

Методы диагностики макропролактинемии

Стандартным методом диагностики макропролактинемии принято считать гель-фильтрационную хроматографию (ГФХ). Однако эта методика требует достаточно больших трудозатрат и имеет высокую стоимость, в связи с чем был предложен ряд альтер-

нативных способов диагностики. Наиболее высокую степень корреляции с результатами ГФХ показал метод преципитации полиэтиленгликоля (ПЭГ) [11]. На сегодняшний день ПЭГ используется в качестве скринингового метода лабораторной диагностики макропролактинемии в РФ [12].

Наиболее значима диагностика макропролактинемии у пациентов с бессимптомным течением диагностированной гиперпролактинемии (гиперПРЛ). Кроме того, при использовании метода ПЭГ по полученному значению концентрации ПРЛ в сыворотке можно предполагать возможную причину гиперПРЛ. Так, считается, что уровень ПРЛ от 1000 до 2000 мЕд/л (или, по другим данным, на уровне ПРЛ менее 100 нг/мл) наиболее характерен для гиперПРЛ неопухолового генеза [13]. Именно при таких значениях чаще всего ожидается феномен макропролактинемии. Также для определения макроПРЛ возможно использование метода ультрафильтрации (УФ). Она может применяться при необходимости проведения дополнительной диагностики. Прежде всего это касается случаев наличия симптомов гиперПРЛ у пациентов без лабораторного подтверждения повышения мономерного ПРЛ после использования метода ПЭГ [14].

Распространенность макропролактинемии

В недавно проведенном ретроспективном исследовании Rufo E. et al. общая распространенность макропролактинемии у женщин с гиперПРЛ составила 11% среди 3028 обследованных пациенток [15]. По данным метаанализа Che Soh N.A.A. et al., показатель общей глобальной распространенности макропролактинемии среди пациентов с гиперПРЛ достигает 18,9% [16].

Клинические особенности макропролактинемии

Безусловный интерес представляет изучение клинической картины макропролактинемии. На сегодняшний день считается, что макропролактинемия характеризуется бессимптомным течением гиперПРЛ [12]. Так, для макропролактинемии не свойственно нарушение менструального цикла и наличие галактореи у женщин, а также снижение либидо и фертильности у мужчин. По некоторым данным, процентное соотношение макроПРЛ и мономерного ПРЛ сыворотки может определять выраженность клинической симптоматики [10]. Кроме того, для пациентов с макропролактинемией обычно не характерно наличие радиологических признаков пролактином [17].

Из-за замедленного клиренса макропролактинемия может сохраняться у пациентов многие годы, причем нередко случаи определения одного неизменного уровня концентрации макроПРЛ в течение этого времени [9]. Таким образом, всем пациентам с выявленной гиперПРЛ целесообразно проводить скрининговый тест на макропролактинемию, чтобы избежать назначения избыточных обследований и необоснованной терапии.

Однако на сегодняшний день нет однозначного понимания, действительно ли для макропролактинемии типично отсутствие клинической картины гиперПРЛ. Так, в работе Isik S. et al. были изучены группы пациентов с изолированной гиперПРЛ и макропролактинемией на предмет наличия клинических признаков и радиологических изменений. В сравнении с группой изолированной гиперПРЛ у пациентов с макропролактинемией чаще отмечались бессимптомное течение и более низкая встречаемость радиологических находок. С другой стороны, частота аменореи, бесплодия, нарушения менструального цикла, гинекомастии и эректильной дисфункции была одинаковой в обеих группах [18].

В исследовании Kalsi A.K. et al. у пациенток с макропролактинемией было обнаружено наличие нарушения репродуктивной функции, при этом в части случаев происходило ее восстановление при назначении соответствующей терапии [19]. В недавней работе Hu Y. et al. описана распространенность и клинические проявления макропролактинемии у 1140 пациентов с гиперПРЛ [13]. В группах истинной гиперПРЛ и макропролактинемии нарушения менструального цикла встречались с сопоставимой частотой. В то же время такие симптомы, как аменорея, галакторея, а также зрительные нарушения и радиологические признаки аденомы гипофиза, были более характерны для группы истинной гиперПРЛ. В группе макроПРЛ наиболее частыми симптомами оказались ожирение и бесплодие.

В одном из исследований Krysia R. et al. оценивалось влияние левотироксина на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и титр тиреоидных антител у женщин с аутоиммунным гипотиреозом в зависимости от наличия макропролактина [20]. Выяснилось, что в группе пациенток с макроПРЛ активность левотироксина была ниже, чем у пациенток с истинной гиперПРЛ. Кроме того, в группе пациенток с макропролактинемией определялся более низкий уровень 25-ОН-витамина D.

На изучение других клинических особенностей макропролактинемии была направлена еще одна работа Krysia R. et al., в которой рассматривалось наличие симптомов депрессии и сексуальная дисфункция у молодых женщин с гиперПРЛ и макропролактинемией. Оценка сексуальной функции выполнялась при помощи опросника индекса женской сексуальности (Female sexual function index, FSFI) [21], а тяжесть депрессивных симптомов с применением шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory Second Edition, BDI-II) [22]. Согласно результатам этой работы, общий балл по опроснику BDI-II у пациенток с гипер- и макропролактинемией был выше, чем у контрольной группы. У пациенток с гиперПРЛ был снижен общий балл по анкете FSFI, включая сниженный показатель по каждому из оцениваемых параметров, тогда как у женщин с макропролактинемией был снижен только показатель сексуального влечения [23].

Макропролактинемия и ассоциированные состояния

Макропролактин и заболевания щитовидной железы

Поскольку феномен макропролактинемии вызван наличием аутоантител к ПРЛ, справедливо предполагать возможность параллельного существования других аутоиммунных процессов при этом состоянии. Под таким углом наиболее часто освещается тема связи макропролактинемии и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). На сегодняшний день данные литературы по этому вопросу противоречивы. Одним из первых описаний одновременного наличия макропролактинемии и аутоиммунных поражений ЩЖ — болезни Грейвса и тиреоидита Хашимото — стала работа Malarkey W.B et al., где были исследованы 3 пациентки с макропролактинемией и аутоиммунным заболеванием ЩЖ, но без симптомов гиперПРЛ [24]. Другие, более масштабные исследования демонстрируют отсутствие взаимосвязи указанных патологий. В работе Lewandowski K.C. et al. была изучена сыворотка группы пациенток с маркерами аутоиммунного тиреоидита (с повышенным титром АТ к тиреопероксидазе, АТ к тиреоглобулину, АТ к рецептору ТТГ) и группы здорового контроля [25]. Среди обеих групп были выявлены 4 и 5 пациенток с макропролактинемией соответственно. Связи между макропролактинемией и наличием аутоиммунного процесса найдено не было. Все пациентки были в состоянии эутиреоза, без нарушений менструального цикла.

В работе Guclu M. et al. была рассмотрена связь между тиреоидным статусом беременных женщин (среди них группы пациенток с эутиреозом, гипотиреозом и гипертиреозом) и наличием у них макропролактинемии [26]. Результаты исследования показали корреляцию уровней ТТГ и свободного Т4 с уровнем ПРЛ сыворотки, однако связи между наличием макроПРЛ, процентом мономерного ПРЛ после ПЭГ-преципитации и тиреоидным статусом пациенток обнаружено не было.

Макропролактинемия и заболевания соединительной ткани

Случаи наличия гиперПРЛ у пациентов с различными аутоиммунными патологиями, такими как системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит (РА) и другими заболеваниями соединительной ткани, достаточно широко описаны в литературе. Напомним, что патогенез этих состояний связан с образованием целого ряда аутоантител. Ввиду общности аутоиммунной патогенетической основы заболеваний изучение вопроса о наличии макропролактинемии у таких пациентов представляется достаточно актуальной задачей.

Среди немногочисленных работ по этой теме наибольшим вниманием охвачен поиск наличия связи СКВ и макропролактинемии. В работе Leanos-Miranda A. et al. была исследована сыворотка 259 пациентов

с СКВ. Всего было обнаружено 16,6% случаев гиперПРЛ, из них преобладание макроПРЛ наблюдалось в 32,6% случаев [27].

В исследовании Kramer C. et al. изучалось наличие гиперПРЛ и макропролактинемии у групп пациентов с СКВ, РА и наличием тиреоидных аутоантител [28]. Результаты не показали связи между присутствием макроПРЛ и перечисленными состояниями. При этом уровень ПРЛ был повышенным у пациентов с СКВ. Также у пациентов с гиперПРЛ часто присутствовали тиреоидные аутоантитела.

Toffoli Ribeiro C. et al. сопоставляли показатели индекса активности СКВ (Systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) [29] с наличием гиперПРЛ и макропролактинемии [30]. Из 73 участников исследования гиперПРЛ имели 19,4% пациентов с СКВ, при этом форма макропролактинемии превалировала у 20,5% больных. Также была выявлена сильная корреляция между уровнем ПРЛ и активностью СКВ, независимо от молекулярной формы гормона.

Противоположным оказался результат исследования Jokar M. et al., в котором также изучалась группа пациентов с разной степенью активности СКВ (n = 90), у 9 из которых была обнаружена гиперПРЛ, у 5 — феномен макропролактинемии [31]. Влияния на активность СКВ по индексу SLEDAI, а также клинических и лабораторных особенностей при наличии гиперПРЛ или макропролактинемии обнаружено не было.

В исследовании Kavanagh-Wright L. et al. была изучена сыворотка двух групп пациентов — с истинной гиперПРЛ и макропролактинемией — на наличие нескольких маркеров аутоиммунных процессов: АТ к тиреопероксидазе, АТ к тиреоглобулину, а также АТ к антинуклеарному антигену, который является одним из наиболее показательных маркеров системных заболеваний соединительной ткани [32]. Ни в одной из групп не было найдено убедительного различия в содержании указанных АТ по сравнению с контролем. Кроме того, были дополнительно оценены концентрация С-реактивного белка (СРБ) и процент CD5+ В-клеток (клеток, участвующих в образовании аутоиммунного ответа). Содержание перечисленных маркеров также значимо не различалось в исследованных группах.

Макропролактинемия и метаболическое здоровье

Помимо аутоиммунных патологий, в фокус внимания многих исследователей попадает взаимосвязь макропролактинемии и других соматических заболеваний. Известно, что высокий уровень ПРЛ способствует увеличению веса, развитию метаболического синдрома, нарушению углеводного и липидного профилей [3, 33]. Однако к сходным метаболическим эффектам способен приводить не только высокий, но и чрезмерно низкий (менее 7 мкг/л) уровень ПРЛ. В связи с этим на сегодняшний день рассматривается определение физиологического диапазона уровня ПРЛ, так назы-

ваемого HomeoFIT-PRL, определяющего метаболический гомеостаз [5]. Учитывая вышесказанное, представляется важным обсуждение влияния макроПРЛ на различные показатели метаболического здоровья.

Отметим интересную работу Krysiak R. et al. о связи гиперПРЛ и макропролактинемии с маркерами кардио-метаболического риска у мужчин [34]. В качестве маркеров были изучены показатели метаболизма глюкозы, липидов плазмы, мочевой кислоты, высокочувствительного СРБ, фибриногена, гомоцистеина и 25-гидроксивитамина D. Полученные результаты дают основания предположить, что макропролактинемия может быть ассоциирована с кардиометаболическим риском, но в меньшей степени, чем мономерная гиперПРЛ. Подобное исследование было проведено и на группе женщин [35]. При наличии макропролактинемии у них отмечалось повышение уровней высокочувствительного СРБ, глюкозы плазмы крови в течение 2 ч после теста с нагрузкой и снижение концентраций холестерина липопротеидов высокой плотности и 25-гидроксивитамина D, что было ассоциировано с несколько более высоким кардиометаболическим риском.

В другой работе этой же группы исследователей у женщин пременопаузального возраста было продемонстрировано более низкое содержание 25-гидроксивитамина D и повышение паратгормона при наличии макропролактинемии [36]. При этом наиболее низкие уровни 25-гидроксивитамина D ассоциировались с более высоким содержанием макроПРЛ. Выявить причины таких результатов пока представляется затруднительным.

В исследовании Landberg E. et al. была рассмотрена ассоциация между гиперПРЛ, макропролактинемией и хронической сердечной недостаточностью. МакроПРЛ и гиперПРЛ не были связаны ни с маркерами хронической сердечной недостаточности (NT-proBNP, СРБ), ни с риском сердечно-сосудистой смерти на протяжении 10 лет наблюдения пациентов [37].

Anaforoglu I. et al. изучали активацию тромбоцитов у пациентов с гиперПРЛ и макропролактинемией. В качестве маркера активации тромбоцитов измерялась экспрессия Р-селектина [38]. В исследовании приняли участие женщины пременопаузального возраста с гиперПРЛ и нормальным уровнем ПРЛ, сопоставимые по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), статусу чувствительности к инсулину, окружности талии, артериальному давлению и показателям липидов плазмы. У 40% пациенток с гиперПРЛ была выявлена макропролактинемия. Экспрессия Р-селектина оказалась значительно повышена в группе пациенток с гиперПРЛ, вне зависимости от наличия макроПРЛ. Таким образом, и гиперПРЛ, и макропролактинемия были связаны с повышенной агрегацией тромбоцитов.

Многие годы шел поиск взаимосвязи между синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперПРЛ. На сегодняшний день считается, что эти процессы являются обособленными и имеют различную

патофизиологическую основу. Кроме того, более ранние исследования имели ограничения в использовании визуализирующих методов диагностики (магнитно-резонансной томографии) и проведении скрининга макропролактинемии. Тем не менее данные обзора литературы Delcour C. Et al. хотя и не подтверждают связь между СПКЯ и гиперПРЛ, но все же указывают на достаточно частую встречаемость макропролактинемии у пациенток с указанными патологиями, а также на необходимость проведения уточняющих этиологию гиперПРЛ методов диагностики [39].

В работе Davoudi Z. et al. исследовалась сыворотка 330 пациенток с СПКЯ, среди которых у 122 была обнаружена гиперПРЛ различного генеза. Среди всех пациенток нормопролактинемия была обнаружена у 63%, макропролактинемия — у 22%, опухолевая гиперПРЛ — у 10% и идиопатическая гиперПРЛ — у 5% [40]. Между этими группами не было обнаружено значимых различий по возрасту, ИМТ, уровнями глюкозы крови натощак, инсулина, индексом инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR), содержанием тестостерона и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и соотношение ЛГ/ФСГ были достоверно выше у пациентов с нормальным значением ПРЛ по сравнению с пациентами с гиперПРЛ.

По результатам другой работы (Hayashida A. et al., 2014) среди 227 пациенток с СПКЯ было выявлено 6% больных с гиперПРЛ, которая объяснялась наличием макроПРЛ [41]. При этом у пациенток с СПКЯ и макропролактинемией были отмечены более низкие показатели ИМТ и HOMA-IR, чем у женщин только с СПКЯ.

Описание клинического случая № 1

Пациентка В., 25 лет, наблюдается с диагнозом «Гиперпролактинемия. Дислипидемия IIA. Семейная гиперхолестеринемия, возможная (Голландские критерии 4б). Анкилозирующий спондилит, аксиальный, сакроилеит двухсторонний с внеаксиальными проявлениями, активность высокая ASDAS СРБ 2,32 MASES 1. HLA B27 не ассоциирован. Синдром дисплазии соединительной ткани. Аритмический синдром (синусовая тахикардия), клапанный синдром (пролапс передней стенки митрального клапана). Фиброаденома правой молочной железы. Хронический неактивный атрофический гастрит, стадия 1 по OLGA. Вульгарные акне. Анемия легкой степени тяжести».

Впервые обратилась к эндокринологу в 18 лет с жалобами на множественные высыпания на лице и верхней половине тела, дискомфорт в области молочных желез. При обследовании выявлен высокий уровень пролактина, значимое присутствие макропролактина. На фоне высоких значений пролактина присутствовала галакторея «+», в связи с чем пациентке был назначен прием каберголина. В июне 2018 г. по данным маг-

нитно-резонансной томографии (МРТ) убедительных данных в пользу аденомы гипофиза получено не было (в последующие годы при повторе визуализирующих исследований также не было получено соответствующих данных). Под контролем уровня пролактина проводился подбор дозы каберголина от 0,25 до 0,5 мг 1 раз/нед. На фоне приема терапии В. не беспокоила боль в области молочных желез, признаков галактореи не было. Пациентка продолжает получать терапию по настоящее время в течение 7 лет. На фоне приема каберголина 0,5 мг 1 раз/нед. уровень мономерного пролактина составляет 369 ммоль/л (референтные значения 79–347 ммоль/л), его повышенное содержание обусловлено продукцией макропролактина.

Из анамнеза жизни: в подростковом возрасте В. обследовалась у кардиолога в связи с жалобами на учащенное сердцебиение. Были выявлены дисплазия соединительной ткани, аритмический, клапанный синдромы. По данным эхокардиографии от февраля 2024 г. пролабирование передней стенки митрального клапана до 6 мм. В 2020 г. при обследовании у гастроэнтеролога был диагностирован описторхоз, по поводу которого пациентка применяла терапию билтрицидом. Продолжает наблюдение с диагнозом хронический неактивный атрофический гастрит, стадия 1 по OLGA. В 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию, спустя 2–3 мес. появились жалобы на боли в тазобедренных суставах и далее во всех крупных суставах. По результатам обследования у ревматолога был выставлен диагноз «анкилозирующий спондилит, аксиальный, сакроилеит двухсторонний с внеаксиальными проявлениями, активность высокая ASDAS СРБ 2,32 MASES 1». HLA B27 не ассоциирован. По назначению ревматолога принимает метотрексат 25 мг 1 раз/нед., целекоксиб, пантопразол. В биохимических анализах крови выявлены высокие показатели холестерина: общий холестерин (ОХС) — 8,4 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — 5,8 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) — 2,21 ммоль/л, триглицериды — 0,91 ммоль/л. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий патологических изменений не выявлено. Пациентка консультирована кардиологом-липидологом, получила направление на молекулярно-генетическое исследование для исключения семейной гиперхолестеринемии (семейный анамнез отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям по линии матери). Также была оценена функция ЩЖ: пациентка находится в состоянии эутиреоза, титр АТ к рецептору ТТГ — ниже порогового значения, анализ на АТ к тиреопероксидазе и тиреоглобулину не проводился (рекомендован для дальнейшего наблюдения). Менструальный цикл регулярный. Наблюдается у гинеколога в связи с наличием фиброаденомы правой молочной железы.

Таким образом, несмотря на наличие феномена макропролактинемии, у данной пациентки присут-

ствуют клинические проявления синдрома гиперпролактинемии, требующие назначения соответствующей терапии. Кроме того, обращают на себя внимание параметры метаболического здоровья пациентки (высокий уровень ОХС и ХС ЛПНП), сопутствующее заболевание соединительной ткани.

Описание клинического случая № 2

Пациентка Е., 41 год, наблюдается с диагнозом «Диффузный токсический зоб 2 степени. Тиреотоксикоз, манифестная форма, ремиссия. Синдром гиперпролактинемии. Избыточная масса тела (ИМТ 28,09 кг/м²). ОЛКС на обоих глазах».

Впервые обратилась к эндокринологу в 2007 г. в связи с жалобами на дрожь во всем теле, чувство сердцебиения, повышенную потливость. По данным лабораторного обследования было выявлено снижение показателей ТТГ, повышение уровня свободного тироксина (Т₄), титра АТ к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, увеличение объема ЩЖ. Пациентка проходила лечение по поводу манифестной формы тиреотоксикоза, диффузного токсического зоба II степени. При наблюдении в последующем (2007–2023) был выявлен высокий титр АТ к рецептору ТТГ, продолжен прием тиамазола в дозах 30–5 мг в разные периоды с отменой препарата, L-тироксина 25–50 мкг в разные периоды, бисопролола 5 мг, проведено лечение эндокринной офтальмопатии (I–II степени). На настоящий момент Е. принимает низкие дозы тиамазола (2,5 мг через сутки) с регулярным контролем показателей гормонов ЩЖ, периодической отменой терапии при компенсации тиреоидного статуса, отсутствии клинической симптоматики тиреотоксикоза.

Впервые повышение общего ПРЛ до 1666,6 мЕд/л (референтные значения 79–347 ммоль/л, анализ на определение макропролактина не проводился) было выявлено в ноябре 2007 г. Была проведена МРТ головного мозга, по данным которой обнаружена микроаденома гипофиза (размерами 2 × 3 мм). Назначена терапия: каберголин 0,25 мг 1 раз/нед. При повторных МРТ головного мозга (2014, 2017) убедительных признаков микроаденомы гипофиза найдено не было. Под контролем уровня пролактина проводился подбор дозы каберголина от 0,25 до 0,5 мг 1 раз/нед. Впервые феномен макропролактинемии был обнаружен в 2017 г.: общий ПРЛ 949 – мЕд/л, пост-ПЭГ мономерный ПРЛ – 272 мЕд/л (в преде-

лах референсного значения). В связи с выявлением макропролактинемии и отсутствием данных в пользу микроаденомы гипофиза была рекомендована отмена терапии агонистами дофамина. Однако при отмене этих препаратов были обнаружены возрастание уровня мономерного ПРЛ до 1030 мЕд/мл, а также появление симптома галактореи «+», в связи с чем была возобновлена терапия каберголином в дозе ¼ таб. в неделю. В настоящее время пациентка продолжает принимать данную терапию.

Из анамнеза жизни: пациентка наблюдается с хроническим некалькулезным холециститом, хроническим пиелонефритом. Периодически наблюдается у психолога в связи с приступами тревожности, принимает этифоксин (начала прием препарата уже после диагностированного повышения уровня пролактина). Также пациентку беспокоят мигренозные приступы. В 2019 г. перенесла ограничительную периферическую лазеркоагуляцию на обоих глазах. Менструальный цикл регулярный. Роды – 1, срочные (беременность индуцирована экстракорпоральным оплодотворением, вторичное бесплодие (трубно-перитонеальное), угроза преждевременных родов на 32–33 неделе).

В данном клиническом случае также продемонстрирована возможная необходимость медикаментозной коррекции синдрома гиперпролактинемии при наличии феномена макропролактинемии. Хотя показатели пост-ПЭГ мономерного ПРЛ у наблюдавшейся пациентки были в пределах референсных значений, отмена терапии агонистами дофамина приводила к возобновлению клинических симптомов. Также отметим наличие у пациентки аутоиммунного заболевания ЩЖ.

Заключение

Таким образом, исследование феномена макропролактинемии представляется актуальным, комплексным вопросом, требующим дальнейшего изучения. Несмотря на то что на сегодняшний день макропролактин принято считать биологически неактивной формой пролактина, появляется все больше данных об особенностях клинической картины пациентов с макропролактинемией как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Кроме того, важной для изучения представляется связь макропролактинемии с эндокринной и неэндокринной патологией, которая, вероятно, может потребовать более внимательного подхода к обследованию таких пациентов.

Литература/References

- Costa-Brito A.R., Gonçalves I., Santos C.R.A. The brain as a source and a target of prolactin in mammals. *Neural Regen Res.* 2022; 17(8): 1695–702. doi: 10.4103/1673-5374.332124.
- Mousavi M.J., Alizadeh A., Ghotloo S. Interference of B lymphocyte tolerance by prolactin in rheumatic autoimmune diseases. *Heliyon.* 2023; 9(6): e16977. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16977.
- Pirchio R., Graziadio C., Colao A et al. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 1015520. doi: 10.3389/fendo.2022.1015520.
- Ramos-Martínez E., Ramos-Martínez I., Molina-Salinas G et al. The role of prolactin in central nervous system inflammation. *Rev Neurosci.* 2021; 32(3): 323–40. doi: 10.1515/revneuro-2020-0082.
- Macotela Y., Ruiz-Herrera X., Vazquez-Carrillo D.I et al. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 1001703. doi: 10.3389/fendo.2022.1001703.
- Koniarens K., Benadiva C., Engmann L et al. Macroprolactinemia: A mini-review and update on clinical practice. *F S Rep.* 2023; 4(3): 245–50. doi: 10.1016/j.xfre.2023.05n.005.
- Yang W., Guo Z., Zhou Y et al. Optimization of a screening method for macroprolactinemia. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2021; 1175: 122723. doi: 10.1016/j.jchromb.2021.122723.
- Сарибекян А.Г., Петренко Д.А., Трухина Д.А. с соавт. Феномен макро-ТТГ у пациентов с первичным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2021; 17(4): 17–20. doi: 10.14341/ket12710.

9. Sharma LK, Dutta D, Sharma N et al. Prevalence of macroprolactinemia in people detected to have hyperprolactinemia. *J Lab Physicians*. 2021; 13(4): 353–57. doi: 10.1055/s-0041-1732490.
10. Yu C, Fan F, Hu S et al. Evaluation of autoantibodies and immunoglobulin G subclasses in women with suspected macroprolactinemia. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34(11): e23456. doi: 10.1002/jcla.23456.
11. Sostaric M, Bokulic A, Marijancic D, Zec I. Optimizing laboratory defined macroprolactin algorithm. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019; 29(2): 020706. doi: 10.11613/BM.2019.020706.
12. Вороникова С.Ю., Дзеранова Л.К., Федорова Н.С. с соавт. Исследование уровня мономерного пролактина с использованием методики преципитации с полиэтиленгликолем и технологии TRACE. Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66(2): 69–74. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-2-69-74.
13. Hu Y, Ni J, Zhang B et al. Establishment of reference intervals of monomeric prolactin to identify macroprolactinemia in Chinese patients with increased total prolactin. *BMC Endocr Disord*. 2021; 21(1): 197. doi: 10.1186/s12902-021-00861-z
14. Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К. с соавт. Клинические и лабораторные аспекты исследования изоформ пролактина методами ПЭГ-преципитации и ультрафильтрации. Проблемы эндокринологии. 2010; 56(1): 19–25. doi: 10.14341/probl201056119-25.
15. Rufo E, Martinez-Couselo S, Jimenez-Anon L et al. Marked geographical variation in the prevalence of macroprolactinemia. *Clin Chem Lab Med*. 2021; 60(3): 71–74. doi: 10.1515/ccim-2021-1124.
16. Che Soh NAA, Yaacob NM, Omar J et al. Global prevalence of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(21): 8199. doi: 10.3390/ijerph17218199.
17. Chang S, Copperman AB. New insights into human prolactin pathophysiology: Genomics and beyond. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019; 31(4): 207–11. doi: 10.1097/GCO.0000000000000545.
18. Isik S, Berker D, Tutuncu YA et al. Clinical and radiological findings in macroprolactinemia. *Endocrine*. 2012; 41(2): 327–33. doi: 10.1007/s12020-011-9576-9.
19. Kalsi AK, Halder A, Jain M et al. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine*. 2019; 63(2): 332–40. doi: 10.1007/s12020-018-1770-6.
20. Krysiak R, Kowalcze K, Okopien B. Macroprolactinemia attenuates the impact of levothyroxine on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and thyroid autoimmunity in women with autoimmune hypothyroidism. *J Clin Pharmacol*. 2020; 60(11): 1496–501. doi: 10.1002/jcph.1655.
21. Rosen R, Brown C, Heiman J et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000; 26(2): 191–208. doi: 10.1080/009262300278597.
22. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck depression inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1996; 38 pp. ISBN-10: 0158018389.
23. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with elevated macroprolactin content: A pilot study. *Endocrine*. 2016; 53(1): 291–98. doi: 10.1007/s12020-016-0898-5.
24. Malarkey WB, Jackson R, Wortsman J. Long-term assessment of patients with macroprolactinemia. *Fertil Steril*. 1988; 50(3): 413–18. doi: 10.1016/S0015-0282(16)60124-3.
25. Lewandowski KC, Gąsior-Perczak D, Kowalska A, Lewinski A. Prevalence of macroprolactinaemia in regularly menstruating women with non-toxic goitre or autoimmune thyroid disease. *Thyroid Res*. 2012; 5(1): 20. doi: 10.1186/1756-6614-5-20.
26. Guclu M, Cander S, Kiyici S et al. Serum macroprolactin levels in pregnancy and association with thyroid autoimmunity. *BMC Endocr Disord*. 2015; 15: 31. doi: 10.1186/s12902-015-0025-2.
27. Leanos-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Detection of macroprolactinemia with the polyethylene glycol precipitation test in systemic lupus erythematosus patients with hyperprolactinemia. *Lupus*. 2001; 10(5): 340–45. doi: 10.1191/096120301672772070.
28. Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, da Costa Oliveira M. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Arch Med Res*. 2005; 36(1): 54–58. doi: 10.1016/j.arcmed.2004.11.007.
29. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002; 29(2): 288–91.
30. Toffoli Ribeiro C, Louzada Junior P, de Sa MF. Correlation between systemic lupus erythematosus activity and plasma levels of monomeric prolactin and macroprolactin. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2016; 16(1): 21–27. doi: 10.2174/1871530315666151020101518.
31. Jokar M, Tayyebi Maybodi N, Amini A, Hatef Fard M. Prolactin and macroprolactin in patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2008; 11(3): 257–62. doi: 10.1111/j.1756-185X.2008.00378.x.
32. Kavanagh-Wright L, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(4): 599–605. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03402.x.
33. Рымар О.Д., Воевода С.М., Шахтштейнер Е.В. с соавт. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина. Ожирение и метаболизм. 2021; 18(2): 180–189. doi: 10.14341/omet12475.
34. Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. Cardiometabolic risk factors in men with elevated macroprolactin content: A pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021; 129(1): 7–13. doi: 10.1055/a-0902-4439.
35. Krysiak R, Marek B, Okopien B. Cardiometabolic risk factors in young women with macroprolactinaemia. *Endokrynol Pol*. 2019; 70(4): 336–41. doi: 10.5603/EPa2019.0013.
36. Krysiak R, Kowalska B., Szkrobka W., Okopien B. The association between macroprolactin levels and vitamin D status in premenopausal women with macroprolactinemia: A pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015; 123(8): 446–50. doi: 10.1055/s-0035-1555877.
37. Landberg E, Dahlstrom U, Alehagen U. Serum prolactin and macroprolactin in heart failure: No relation to established laboratory or clinical parameters. *Ann Clin Biochem*. 2011; 48(Pt 1): 51–56. doi: 10.1258/acb.2010.010164.
38. Anaforglu I, Ertorer ME, Kozanoglu I et al. Macroprolactinemia, like hyperprolactinemia, may promote platelet activation [published correction appears in *Endocrine*. 2010; 37(2): 301–2. *Endocrine*. 2010; 37(2): 294–300. doi: 10.1007/s12020-009-9304-x.
39. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and hyperprolactinemia: What do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019; 13: 1179558119871921. doi: 10.1177/1179558119871921.
40. Davoudi Z, Araghi F, Vahedi M et al. Prolactin level in polycystic ovary syndrome (PCOS): An approach to the diagnosis and management. *Acta Biomed*. 2021; 92(5): e2021291. doi:10.23750/abm.v92i5.9866.
41. Hayashida A, Marcondes JA, Soares JM Jr et al. Evaluation of macroprolactinemia in 259 women under investigation for polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80(4): 616–18. doi:10.1111/cen.12266.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках госзадания «Эпидемиологический мониторинг распространенных терапевтических заболеваний, их факторов риска и осложнений в Сибири для совершенствования подходов к их профилактике и рискометрии», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0002).

*Мельникова Полина Михайловна — врач-ординатор; НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0009-0000-9499-7857; e-mail: polinamel2506@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН/ ORCID: 0000-0003-4095-0169; eLibrary SPIN: 8345-9365; Scopus Author ID: 24339174300; e-mail: orymar23@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку: polinamel2506@gmail.com

Рукопись получена 21.02.2024. Рецензия получена 09.04.2024. Принята к публикации 25.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Source of financing. The article was prepared within the framework of the state task “Epidemiological monitoring of common therapeutic diseases, their risk factors and complications in Siberia to improve approaches to their prevention and risk measurement”, 2024–2028 (FWNR-2024-0002).

*Polina M. Melnikova, resident doctor; Institute of Internal and Preventive Medicine-Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID: 0009-0000-9499-7857; e-mail: polinamel2506@gmail.com

Oksana D. Rymar, D. Sci. (Med.), chief researcher of the laboratory of clinical-population and preventive studies of therapeutic and endocrine diseases of the Institute of Internal and Preventive Medicine-Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0003-4095-0169; eLibrary SPIN: 8345-9365; Scopus Author ID: 24339174300; e-mail: orymar23@gmail.com

*Corresponding author: polinamel2506@gmail.com.

Received: 21.02.2024. Revision Received: 09.04.2024. Accepted: 25.09.2024.