

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(24)

2020 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.20
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 150 экз.
Усл. печ. л. 16,25. Уч.-изд. л. 9,56.
Зак. 250.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2020

№ 2(24)

2020

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Жарикова, Н.В. Лысенкова**
Пути повышения эффективности ведения пациентов с головными болями 5
- С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев**
Иммунологические механизмы эффекторного звена системы иммунитета при аллотрансплантации 13
- М.Г. Русаленко, И.Г. Савастеева, С.В. Панкова, В.В. Сукристый**
Пищевое поведение и метаболические нарушения: что первостепенно 25

Медико-биологические проблемы

- Н.Г. Власова**
Концепция репрезентативного лица в системе радиационной защиты: от рекомендаций МКРЗ к практическому применению 33
- С.И. Сычик**
Оценка ингаляционных доз облучения населения и пожарных при лесных пожарах в зоне отчуждения, загрязненной в результате катастрофы на ЧАЭС 40
- В.В. Татчихин**
Факторы риска возникновения рака на слизистой оболочке полости рта 52
- Н.И. Тимохина, Н.Н. Веялкин, Э.А. Надыров, Ю.В. Дворник, Е.В. Цуканова, К.М. Фабушева**
Влияние однократного облучения на образование опухолей в легких мышей линии Af 59
- Д.А. Чечетин**
Адаптивное физическое воспитание детей с нарушением костно-мышечного взаимоотношения позвоночного столба 65

Клиническая медицина

- Ю.А. Волчек, Н.В. Карлович, Е.Г. Сазонова, Т.В. Мохорт**
Оценка распространенности гиперпролактинемии и параметров, ассоциированных с изменением уровня пролактина при хронической болезни почек 72

Reviews and problem articles

- A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova**
Ways to increase efficiency of managing patients with headaches 5
- S. Zybleva, S. Zyblev**
The immunologic mechanism of the immune system effector am in the allotransplantation 13
- M.G. Rusalenko, I.G. Savasteeva, S.V. Pankova, V.V. Sukristy**
Dietary behavior and metabolic disorders: what is first 25

Medical-biological problems

- N. Vlasova**
The concept of a representative person in the radiation protection system: from the ICRP recommendations to practical application 33
- S.I. Sychik**
Inhalation dose assessment for public and firefighters in case of forest fires in the exclusion zone contaminated after the Chernobyl catastrophe 40
- V.V. Tatchihin**
Risk factors for oral cavity cancer 52
- N.I. Tsimokhina, N.N. Veyalkina, E.A. Nadyrov, Y.V. Dvornik, E.V. Tsukanova, K.M. Fabusheva**
Effect of single irradiation on the formation of tumors in the lungs of Af mouse 59
- D.A. Chechetin**
Adaptive physical education of children with disorders of the musculoskeletal relationship of the spine 65

Clinical medicine

- Y.A. Volchek, N.V. Karlovich, A.G. Sazonova, T.V. Mokhort**
The assessment of the prevalence of hyperprolactinemia and parameters associated with changes in the level of prolactin in chronic kidney disease 72

- А.Ю. Захарко, Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко**
Гипертензивные расстройства беременности и сердечно-сосудистые риски 82
- А.Yu. Zaharko, N.P. Mitkovskaya, T.V. Statkevich, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko**
Hypertensive disorders in pregnant women and cardiovascular risks
- С.В. Зыблева, А.Е. Силин, О.А. Сердюкова, Е.С. Тихонова**
Клинико-иммунологические и генетические особенности пациентов с атопическим дерматитом 89
- S.V. Zybleva, A.E. Silin, O.A. Serdyukova, E.S. Tihonova**
Clinical, immunological and genetic characteristics in patients with atopic dermatitis
- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, М.Ю. Жандаров, Л.А. Смирнова**
Роль экспрессии CD95, CD56 и иммуногистохимического маркера CD138 в опухолевой прогрессии у пациентов с моноклональной гаммапатией неопределённого значения и солитарной плазмацитомой у жителей гомельского региона Беларуси 96
- Z.M. Kozich, V.N. Martinkov, Z.N. Pugacheva, M.Y. Zhandarov, L.A. Smirnova**
The role of CD95, CD56 expression, immunohistochemical marker CD138 in tumor progression in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma in residents of the Gomel region, Belarus
- А.В. Коротаев, А.М. Пристром, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева, С.Н. Кадол**
Биомаркеры фиброза и воспаления и их связь с патологическим ремоделированием миокарда левого желудочка 102
- A.V. Korotaev, A.M. Pristrom, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva, S.N. Kadol**
Biomarkers of fibrosis and inflammation and their relationship to pathological remodeling of the left ventricular myocardium
- А.А. Маркова, Н.Ю. Горбунова, Н.А. Поздеева**
Сравнительный анализ отдалённых результатов лечения пациентов с закрытоугольной глаукомой с плоской радужкой 110
- A.A. Markova, N.Y. Gorbunova, N.A. Pozdeyeva**
Comparative analysis of long-term results of treatment of patients with angle-closure glaucoma with plateau iris
- Ю.И. Ярец**
Матрикс бактериальной биопленки: цитотоксичность, влияние на пролиферативную активность и степень экспрессии поверхностных маркеров фибробластов 116
- Y. Yarets**
Bacterial biofilm matrix: cytotoxicity, effects on proliferative activity and the degree of expression of fibroblast surface markers

Обмен опытом**Experience exchange**

- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова**
Проблемы оценки доз аварийного облучения оперативного персонала АЭС 125
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova**
Problems of emergency radiation doses estimation

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ И ПАРАМЕТРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

²ГУ «РЦ медицинской реабилитации и бальнеолечения», г. Минск, Беларусь

Развитие хронической болезни почек (ХБП) ассоциировано с множественными гормональными нарушениями, что обусловлено нарушениями их секреции и клиренса. Была проведена оценка распространенности гиперпролактинемии у 67 пациентов с различными стадиями ХБП. Доказано, что распространенность гиперпролактинемии нарастает со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и достигает удельного веса 64,3% у обследуемых 5 стадии ХБП. Определено отсекающее значение рСКФ MDRD (cut off) менее 27 мл/мин, которое предсказывает развитие гиперпролактинемии с чувствительностью 66,7% и специфичностью 76,1% (AUC=0,671) ($p<0,05$). Выявленные лабораторно-инструментальные зависимости гиперпролактинемии являются функционально сложными и требуют программного анализа. В клинической картине галакторея отмечалась только у двух пациенток (у одной женщины из группы 1 (4,8%) и группы 2 (2,2%) ($p=0,774$).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гиперпролактинемия, скорость клубочковой фильтрации

Пролактин является полифункциональным гормоном, который оказывает влияние на репродуктивную систему, водно-электролитный и метаболический обмена, психотропное и иммунорегулирующее действие [1]. Нарушение секреции пролактина, в том числе гиперпролактинемия, может быть обусловлено влиянием различных факторов, включая хроническую болезнь почек (ХБП) [2, 3]. Известно, что повышение уровня сывороточного пролактина коррелируют со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ХБП [4]. Это определяет необходимость оценки функции почек для уточнения причины выявленной гиперпролактинемии [5].

Более высокие концентрации пролактина при ХБП, особенно в терминальной стадии, объясняются в большей степени повышением его секреции и меньшей – снижением метаболического клиренса [6, 7].

Гиперсекреция пролактина связана с уремическим снижением дофаминергического влияния на высвобождение пролактина из гипофиза и уменьшением ренального клиренса непосредственного выведения пролактина через почки. Вторичный опосредованный характер носит снижение выработки кальций-фосфорзависимого гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе и нарушение контроля за пульсирующей секрецией гонадотропинов передней доли гипофиза эндогенными эндорфинами вследствие снижения ренального выведения опиатов [8, 9].

Также было сообщено, что уровень пролактина сыворотки крови снижается при проведении почечно-заместительной терапии и успешной трансплантации почки [10, 11]. Пролактин, секретируемый при ХБП, является, как правило, активным, и поэтому гиперпролактинемия сопровождается сексуальной дисфункцией, которая наиболее выражена в молодом возрасте [12].

Анализ данных литературы по оценке распространенности гиперпролактинемии позволяет заключить о немногочисленности подобных исследований. Так, в исследовании Nou SH с соавт. по оценке 59 пациентов доложено о наличии гиперпролактинемии у 16 пациентов (27,1%). Дальнейший анализ позволил авторам выявить 9 пациентов, получавших лекарственные средства, потенциально способные вызвать гиперпролактинемия [13].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ХБП, проблема гиперпролактинемии при этой сложной патологии практически не изучена. В настоящее время остается множество невыясненных вопросов, касающихся гиперпролактинемии и ХБП.

Цель исследования: оценить распространенность, клиническую значимость гиперпролактинемии и некоторые параметры, ассоциированные с изменением уровня пролактина у пациентов с хронической болезнью почек.

Материал и методы исследования

Пациентов в исследование включали по следующим критериям:

- возраст 18-80 лет;
- хроническая болезнь почек, установленная не менее 3 месяцев до включения в исследование по общепринятым критериям;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения стали пациенты, имеющие:

- применение агонистов дофамина по поводу установленной ранее гиперпролактинемии;
- цирроз печени;
- острые заболевания или обострение (декомпенсация) хронической патологии;
- психические расстройства, эпилепсия, обращение за медицинской помощью к психиатру / психотерапевту в анамнезе.

В соответствии с данными критериями были отобраны 67 пациентов с ХБП

(31 мужчина и 36 женщин, средний возраст $40,1 \pm 12,1$ лет), обратившихся за медицинской помощью в учреждение здравоохранения «Городской эндокринологический диспансер».

Стадию ХБП определяли на основании расчета скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле Modification of Diet in Renal Disease 4 (MDRD). В зависимости от стадии ХБП обследуемые распределялись следующим образом: ХБП 2 – 32,8% (22 пациента), ХБП 3а и б стадий – 19,4 (13), ХБП 4 – 11,9 (8) и ХБП 5 20,9% (14) соответственно.

Основной причиной ХБП был СД 1 типа (30,6%, 11 пациентов), при этом 12 (33,3%) пациентов находились на инсулинотерапии (уровень глюкозы в крови $9,5 \pm 7,5$ ммоль/л и HbA1c $7,5 \pm 1,4$ %). Среди других причин развития были АГ – у 2 человек (5,6%); СД 2 типа – у 2 человек (5,6 %); врожденные аномалии развития мочевых путей (поликистоз и гипоплазия почек) – 7 человек (19,4%); хронический гломерулонефрит – 16,7% (6), оставшиеся 22,2% (8) составили хр. пиелонефрит, амилоидоз почек, интерстициальный нефрит и люпус-нефрит.

Материалами наблюдения в исследовании были результаты опроса и осмотра пациентов, результаты анализа крови (общего, биохимического), оценивали показатели: пролактин, паратгормон (ПТГ), витамин Д, остеокальцин (ОК), бета-кросслапс (СТх), щелочная фосфатаза (ЩФ), кальций (Ca), фосфор (P), альбумин, креатинин, магний (Mg), мочевая кислота, железо (Fe), ферритин, количество эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), связывающий глобулин (СССГ), эстрадиол, тестостерон.

Гиперпролактинемия устанавливалась при концентрации пролактина более 530 мМЕ/л [14].

Также в анализ включали данные остеоденситометрии области поясничных позвонков (LS) и проксимальной части бе-

дренной кости (F) справа и слева (D и S). Результаты выражали в стандартных отклонениях от соответствующих нормативных показателей (T- и Z-критерии) и оценивали в соответствии с принятыми рекомендациями ВОЗ. Также в анализ включены показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) указанных участков скелета.

Биохимическое исследование крови выполняли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа ECLIA на автоматическом анализаторе COBAS e6000 (Roche Diagnostics). Исследование минеральной плотности костной ткани осуществлялось с использованием денситометра «LUNAR PRODIGY» фирмы General Electric Medical Systems.

Результаты исследования подвергали математической обработке с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 for Windows с использованием методов описательной статистики, методов сравнения средних величин (U-критерий Mann-Whitney), расчета отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала, определение пороговых значений при помощи построения ROC-кривых в программе MedCalc. Для проверки принадлежности исследуемых данных к нормальному распределению были построены гистограммы распределения с вычислением критерия согласия Колмогорова-Смирнова. В результате анализа было установлено, что для 42,3% исследуемых параметров наблюдаемый уровень значимости для статистики критерия Колмогорова-Смирнова был меньше 0,05, что отвергало гипотезу о принадлежности распределения к нормальному типу и требует в качестве метода исследования непараметрических вычислений.

Результаты исследования представлены в виде среднее арифметическое \pm среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Распространенность гиперпролактинемии в целом по группе составила 58,3%

(21 человек), 59,1% среди женщин (13) и 57,1% – среди мужчин (8).

Пациенты были распределены в 2 группы: в группу 1 включены 21 пациент с гиперпролактинемией, в группу 2 включены 46 пациентов с нормопролактинемией. Общая характеристика обследуемых по основным тестируемым параметрам приведена в таблице 1.

В группе пациентов с гиперпролактинемией средний уровень СКФ и витамина Д был достоверно ниже, а уровень ПТГ достоверно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем пролактина.

Оценена распространенность гиперпролактинемии у пациентов с различными стадиями ХБП. У пациентов с ХБП 1-2 частота гиперпролактинемии составила

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследованных пациентов

Параметры	M \pm σ		p
	Группа 1, n=21	Группа 2, n=46	
Возраст, лет	41,5 \pm 11,2	39,5 \pm 12,6	0,473
ИМТ, кг/м ²	26,2 \pm 10,8	24,7 \pm 5,9	0,456
рСКФ MDRD, мл/мин	37,2 \pm 37,2	57,3 \pm 31,2	0,024
ПТГ, пг/мл	237,5 \pm 378,0	95,1 \pm 127,4	0,026
Витамин Д, нг/мл	16,0 \pm 6,8	19,8 \pm 8,3	0,075
ОК, нг/мл	107,9 \pm 106,9	59,6 \pm 78,4	0,016
СТх, нг/мл	1,4 \pm 1,4	0,8 \pm 0,9	0,093
ЩФ, Ед/л	207,5 \pm 424,2	77,9 \pm 38,1	0,877
Са, ммоль/л	2,4 \pm 0,2	2,4 \pm 0,2	0,550
Р, ммоль/л	1,4 \pm 0,5	1,3 \pm 0,3	0,140
Мг, ммоль/л	0,9 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1	0,297
Fe, ммоль/л	15,0 \pm 6,8	16,9 \pm 7,5	0,323
Ферритин, мкг/л	261,6 \pm 421,4	169,4 \pm 70,6	0,963
Гемоглобин, г/л	119,2 \pm 22,3	135,1 \pm 17,1	0,004
Эритроциты, 10 ⁹ /л	4,0 \pm 0,8	4,7 \pm 0,6	0,002
Гематокрит, %	35,6 \pm 6,7	40,7 \pm 4,7	0,001
Альбумин, г/л	43,2 \pm 4,8	45,8 \pm 3,7	0,026
Мочевая кислота, мкмоль/л	361,9 \pm 100,1	342,1 \pm 108,2	0,783
LS T-score	-0,6 \pm 1,0	0,2 \pm 1,1	0,010
LS Z-score	-0,6 \pm 1,0	0,3 \pm 1,1	0,006
FD T-score	-1,1 \pm 1,5	-0,5 \pm 1,1	0,018
FD Z-score	-1,0 \pm (-1,4)	-0,2 \pm 1,0	0,012

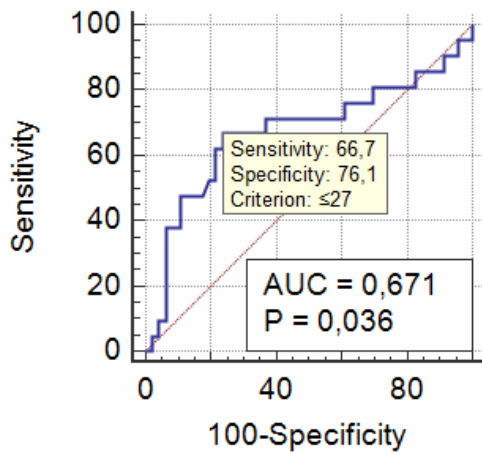


Рисунок 1 – Roc-кривая зависимости уровня пролактина и рСКФ MDRD

18,8% (6), с ХБП 3 – 23,1% (3), с ХБП 4 – 37,5 % (3), с ХБП 5 – 64,3% (9) ($p=0,020$).

Учитывая факт нарастания частоты гиперпролактинемии у пациентов с усугублением почечной недостаточности, применен ROC-анализ. Значение рСКФ MDRD менее 27 мл/мин предсказывает развитие гиперпролактинемии с чувствительностью 66,7% и специфичностью 76,1% ($AUC=0,671$) при статистической значимости $p<0,05$ (рисунок 1).

Для анализа различия лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с гиперпролактинемией и нормальным значением пролактина был использован однофакторный анализ с оценкой критерия Манна-Уитни. С помощью расчета ОШ и ДИ с учетом данного критерия были выявлены показатели, наиболее ассоциированные с изменением уровня пролактина (при наблюдаемом уровне значимости $p < 0,050$) (таблица 2).

Для установления наличия функциональной связи между уровнем пролактина и параметрами, ассоциированными с изменением уровня пролактина согласно результатам, полученным по критерию Манна-Уитни, был проведен линейный одномерный регрессионный анализ (таблица 3).

Полученная зависимость между пролактином и вычисленными параметрами является нелинейной, поэтому оценивать уровень изменения пролактина от одно-

Таблица 2 – Параметры, ассоциированные с изменением уровня пролактина в исследуемой выборке

Показатель	p	ОШ↓	ln (RR)	95% ДИ
LS Zs	0,006	13,54	2,61	3,14-58,33
FS Zs	0,002	8,80	2,17	1,93-40,01
Гематокрит, %	0,001	6,06	1,8	2,54-14,47
LS Ts	0,010	5,73	1,75	1,58-20,74
FD Ts	0,004	5,25	1,66	1,72-16,00
FS Ts	0,002	5,25	1,66	1,72-16,00
FS neck Zs	0,034	5,25	1,66	1,72-16,00
FD neck Zs	0,012	4,10	1,41	1,63-10,33
FD Zs	0,004	4,10	1,41	1,47-11,42
Гемоглобин, г/л	0,004	4,10	1,41	1,63-10,33
рСКФ КГ, мл/мин	0,002	3,86	1,35	2,89-5,15
ПТГ, пг/мл	0,026	3,71	1,31	2,14-6,44
FS neck Ts	0,037	3,43	1,23	1,43-8,21
Остеокальцин, пг/мл	0,016	3,12	1,14	1,65-5,88
Эритроциты, $10^3/л$	0,002	3,11	1,13	1,94-4,98
FD neck Ts	0,018	2,79	1,02	1,08-7,16
рСКФ СКД-EPI, мл/мин	0,018	2,64	0,97	2,15-3,24
Альбумин, г/л	0,026	1,11	0,1	0,22-5,57
рСКФ MDRD, мл/мин	0,024	1,08	0,07	0,87-1,33
LS МПК	0,008	незначимый фактор изменения		
FD neck МПК	0,016	-/-		
FD МПК	0,003	-/-		
FS neck МПК	0,025	-/-		
FS МПК	0,002	-/-		

го конкретного показателя не приходится, необходимо применять множественный регрессионный анализ или другие виды функциональной связи.

Далее был проведен анализ множественной линейной регрессии для оценки совместного влияния совокупности параметров на значение пролактина. Были получены следующие значения: множественный коэффициент корреляции, $r=0,70$; множественный скорректированный коэффициент детерминации, $r^2=0,12$; множественный коэффициент достоверности, $p=0,21$ (рисунок 2).

Учитывая, что полученный показатель детерминации менее 0,8 и отсутствие достоверности наблюдаемого уровня значи-

Таблица 3 – Результаты одномерного регрессионного анализа между уровнем пролактина и факторами его изменения в исследуемой выборке

Показатель	r	p	R	Вид функциональной связи
LS Zs	-0,40	0,00	0,17	нелинейная
FS Zs	-0,31	0,01	0,09	-//-
Гематокрит, %	-0,28	0,02	0,08	-//-
LS Ts	-0,40	0,00	0,16	-//-
FD Ts	-0,43	0,00	0,18	-//-
FS Ts	-0,30	0,01	0,09	-//-
FS neck Zs	-0,29	0,02	0,08	-//-
FD neck Zs	-0,44	0,00	0,19	-//-
FD Zs	-0,45	0,00	0,20	-//-
Гемоглобин, г/л	-0,26	0,03	0,07	-//-
рСКФ КГ, мл/мин	-0,30	0,01	0,09	-//-
ПТГ, пг/мл	0,11	0,37	0,01	-//-
FS neck Ts	-0,26	0,03	0,07	-//-
Остеокальцин, пг/мл	0,25	0,04	0,06	-//-
Эритроциты, 10 ⁹ /л	-0,33	0,01	0,11	-//-
FD neck Ts	-0,38	0,00	0,15	-//-
рСКФ СКД-ЕРІ, мл/мин	-0,27	0,02	0,08	-//-
Альбумин, г/л	0,23	0,06	0,05	-//-
рСКФ MDRD, мл/мин	-0,29	0,02	0,08	-//-

мости, выбранная линейная модель является неадекватной для анализа зависимости исследуемых параметров, так как неточно описывает имеющиеся данные.

Таким образом, связь между изменением уровня пролактина и других пара-

метров является нелинейной и функционально сложной. Учитывая данный факт, для моделирования процессов изучаемой зависимости необходимо использовать другие алгоритмы машинного обучения, например, Деревья решений, так как оценить взаимосвязь с помощью обычных статистических исследований в проведенном исследовании не представляется возможным.

У мужчин избыток пролактина индуцирует репродуктивные нарушения, связанные с развитием вторичного андрогенного дефицита (гиперпролактинемический гипогонадизм) [15]. В проведенном исследовании значимых различий между группами в результате исследования половых гормонов не выявлено, однако наблюдается увеличение показателей ЛГ, мМЕ/л и эстрадиол, пг/мл (14,1±5,2 мМЕ/л и 49,5±21,3 пг/мл в группе 1 против 12,2±5,7 мМЕ/л и 46,2±18,3 пг/мл группы 2 соответственно, p=0,370 и p=0,713). Повышенный уровень ЛГ, вероятно, можно рассматривать как патологию со стороны гипоталамо-гипофизарной системы при недостаточной диагностике, например, гормонально активной опухоли данной области. Клинические проявления андрогенного дефицита у обследованных мужчин также не были выявлены.

При оценке показателей половых гормонов у обследованных женщин от пролактина установлены закономерные

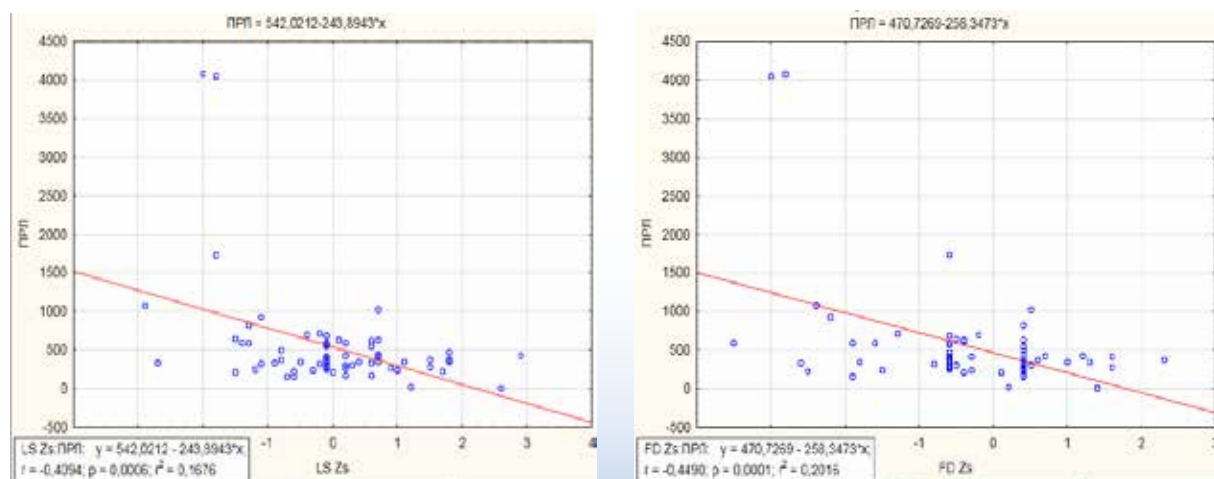


Рисунок 2 – Диаграммы рассеяния для пролактина, мМЕ/л и Ls Zs, FD Zs

Таблица 4 – Показатели половых гормонов у обследованных женщин.

Параметры	M±σ		p
	Группа 1, n=14	Группа 2, n=22	
СГСГ, нмоль/л	96,6±39,4	93,6±41,0	0,708
ФСГ, мМЕ/л	7,1±1,0	5,0±2,1	0,001
ЛГ, мМЕ/л	18,5±2,8	14,3±9,7	0,004
Эстрадиол, пг/мл	85,1±62,3	72,1±46,6	1,000
Тестостерон, нг/мл	1,2±0,8	4,8±5,0	0,100

($p < 0,05$) различия также на уровнях ЛГ, мМЕ/л и эстрадиол, пг/мл (таблица 4), но полученные значения не выходят за пределы нормальных. В обеих группах наблюдается значительное повышение показателя тестостерона (более 0,5 нг/мл). При этом гирсутизм наблюдался в 14,3% (2) женщин в группе с гиперпролактинемией и в 4,6% (1) в группе с нормальным уровнем пролактина ($p = 0,326$).

28,6% (4) женщин с гиперпролактинемией отмечали нарушения менструального цикла по сравнению с группой женщин с нормальным уровнем пролактина (27,3% (6) ($p = 0,950$)). В клинической картине у женщин с гиперпролактинемией отмечались нарушения по типу дисменории в 21,4% случаев (3) и аменореи в 7,1% (1) ($p = 0,472$). 2 пациентки (14,2%), имеющие повышенное значение пролактина, находились в периоде менопаузы, в группе 2 – 4 пациентки (18,2%) ($p = 0,782$), при этом возраст наступления менопаузы в группе 1 составил 47,0±1,4 против 51,5±9,1 группы 2 ($p = 0,806$).

Галакторея при гиперпролактинемии встречается от 20 до 70% [16]. Необходимым условием развития галактореи является повышенный уровень пролактина на фоне достаточного содержания эстрогенов в крови [17]. В проведенном исследовании галакторея отмечалась у одной пациентки (4,8%) из группы 1 и одной пациентки (2,2%) группы 2 ($p = 0,774$). Патологическая лактация не определялась количественно, у обеих пациенток была поставлена 1 степень ее выраженности

(единичные капли при надавливании на ореол соска при осмотре). Выраженность выделений секрета не всегда коррелирует с уровнем пролактина: в проведенном исследовании коэффициент корреляции, $r = 0,42$; коэффициент детерминации, $r^2 = 0,18$; коэффициент достоверности, $p = 0,058$, на что также указывают другие авторы [18, 19]. У 50% женщин с выделениями из сосков уровень пролактина может иметь нормальное значение, и, наоборот, в 60% случаев гиперпролактинемии галакторея может отсутствовать. Иногда галакторея наблюдается и при нормальном показателе пролактина: одни авторы рассматривают это как вариант нормы, другие – как патологию, требующую дифференциальной диагностики [17, 20]. Данный феномен, вероятно, характерен для обследованной пациентки в возрасте 37 лет с галактореей и нормальным уровнем пролактина (282,0 мМЕ/л) из группы 2, которая имела ХГН и АГ, страдала ожирением 1 ст., а также принимала антигипертензивные препараты из группы иАПФ и β -блокаторов, гиполиподемические и средства для коррекции гиперурикемии. На время участия в исследовании не находилась в периоде лактации и беременности.

Согласно руководству «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011 г.» в случае выявления гиперпролактинемии рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга как наиболее информативный метод при подозрении в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области с учетом неврологических нарушений и нейроофтальмологической симптоматики (уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1). Предположено, что содержание пролактина в сыворотке крови более 5000 мМЕ/л характерно для микроаденом, а уровень пролактина более 10 000 мМЕ/л для макропролактином, значение пролактина менее 2 000 мМЕ/л отмечается при гиперпролак-

тинемии неопухолевого генеза. Важно отметить, что учитывая вариабельное содержание пролактина достоверной корреляции с размером опухоли нет [21]. Dai WD и др. сообщили о пациентке, находящейся на программном гемодиализе в течение последних 8 лет, которая была госпитализирована в нефрологическое отделение с жалобами на «головные боли, помутнения зрения и гипотонии». В результате обследования был определен повышенный уровень пролактина в сыворотке крови (> 4240 мМЕ /л), на основании которого проведены КТ (выявлен участок высокой плотности с переднезадним диаметром 1,0 см) и МРТ (подтверждение аденомы гипофиза) головного мозга [22]. Но, учитывая полифакторность гиперпролактинемии, дифференциальная диагностика согласно международным рекомендациям первично должна включать тщательный анамнез заболевания, инструментальное исследование органов и систем, вовлеченных в процессы регуляции секреции или метаболизма пролактина, для исключения вторичных причин избыточного содержания пролактина. Проведение МРТ и других высоко специфических тестов убедительно только при первичном подозрении на имеющуюся патологию.

Вторичный гиперпаратиреоз в целом по группе зарегистрирован в 40,3% случаев (27 пациентов). При этом частота встречаемости ВГПТ составила 61,9% (13) у пациентов с гиперпролактинемией и 30,4% (14) у пациентов с нормальным сывороточным уровнем пролактина ($p=0,016$). Для более глубокой оценки была построена ROC-кривая (рисунок 3). При стационарном значении пролактина более 560,7 мМЕ/л достоверность развития вторичного гиперпаратиреоза менее $p<0,05$ ($p=0,045$) при чувствительности 48,1% и специфичности 85,0% ($AUC=0,644$). Это свидетельствует о значимой взаимосвязи развития вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с гиперпролактинемией.

По данным костной денситометрии распространенность остеопеническо-

го синдрома в поясничном отделе позвоночника у пациентов с гиперпролактинемией составила 28,6% (в 6 из 21 случаев) по Т-критерию и 38,1% (8) по Z-критерию против 6,5% (3 случая из 46) по Т- и 4,3% (2) Z-критерию в группе 2 ($p=0,017$ и $0,000$). При сравнении пациентов остеопения и остеопороз по результатам Т-критерия проксимального отдела правой бедренной кости зарегистрированы в 42,9% (9) случаев группы 1 и 15,2% (7) группы 2 ($p=0,012$). По Z-критерию распространенность была следующей: 38,1% (8) в группе 1 и 13,0% (6) в группе 2 ($p=0,017$). Удельный вес остеопенического синдрома левой бедренной кости по Т-критерию обнаружен в 38,1% (6) у пациентов с гиперпролактинемией и 15,2% (7) случаев с нормальным уровнем пролактина ($p=0,030$), а также в 33,3% (7) против 8,7% (4) по Z-критерию ($p=0,010$). Таким образом, гиперпролактинемия является маркером остеопенического синдрома с преобладанием процессов костной резорбции (таблица 5).

Выявленные в результате корреляционного анализа обратные зависимости показателей Hb, г/л ($r=-0,25$ при $p=0,03$); Эр, $10^3/л$ ($r=-0,33$, $p=0,01$) и НСТ, % ($r=-0,28$, $p=0,02$) свидетельствуют о неблагоприятном воздействии гиперпролактинемии на развитие анемии (рисунок 4). При персистирующей пролактинемии в крови более 582,2 мМЕ/л чувствительность и специ-

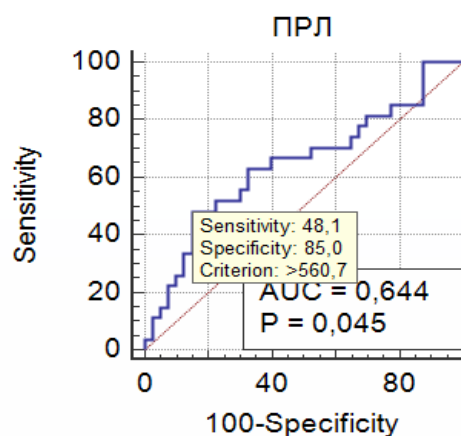
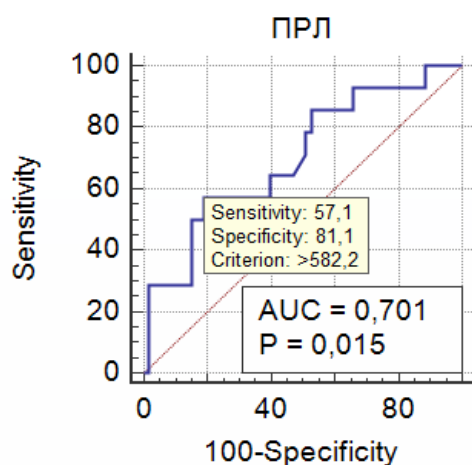


Рисунок 3 – Roc-кривая зависимости развития ВГПТ от уровня пролактина

Таблица 5 – Параметры Рос-моделей зависимости развития остеопенического синдрома от уровня пролактина

Параметры	Точка отсечения пролактина, мМЕ/л	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
LS МПК	нет допустимого положительного наблюдения				
LS Ts	>699,7	0,761	66,67	96,55	0,034
LS Zs	>582,2	0,812	80,00	82,46	0,001
FD neck МПК	нет допустимого положительного наблюдения				
FD МПК	нет допустимого положительного наблюдения				
FD neck Ts	>582,2	0,812	56,25	82,35	0,001
FD Ts	>582,2	0,690	63,64	80,36	0,090
FD neck Zs	>582,2	0,637	57,14	81,13	0,168
FD Zs	>582,2	0,633	58,33	80,00	0,224
FS neck МПК	нет допустимого положительного наблюдения				
FS МПК	нет допустимого положительного наблюдения				
FS neck Ts	>582,2	0,659	53,33	80,77	0,075
FS Ts	>582,2	0,675	63,64	80,36	0,109
FS neck Zs	>582,2	0,675	63,64	80,36	0,111
FS Zs	>582,2	0,792	75,00	79,66	<0,001

**Рисунок 4** – Рос-кривая развития анемии от уровня пролактина мМЕ/л

фичность прогрессирования снижения гемоглобина составляют 57,1 и 81,1% соответственно (AUC=0,701) при $p < 0,05$.

Выводы

1. Распространенность гиперпролактинемии у пациентов с ХБП составила 58,3%, нарастает со снижением рСКФ и достигает удельного веса 64,3% у пациентов с терминальной стадией ХБП.

2. Использование ROC-анализа позволило определить отсекающее значение рСКФ MDRD (cut off) для развития гиперпролактинемии менее 27 мл/мин, которое

предсказывает развитие гиперпролактинемии с чувствительностью 66,7% и специфичностью 76,1% (AUC=0,671) ($p < 0,05$).

3. У пациентов с ХБП гиперпролактинемия протекает в большинстве случаев без формирования классического симптомокомплекса.

4. Установленная взаимосвязь гиперпролактинемии и ВГПТ, а также остеопенического синдрома и анемии требует дальнейших исследований. На основании полученных нами данных не представляется возможным сделать вывод, является ли эта связь прямой, или опосредованной, связанной с уровнем СКФ.

Библиографический список

- Grattan, D.K. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone / D.K. Grattan, I.C. Kokay // J Neuroendocrinol. – 2008. – Vol. 20(6). – P. 752-763
- Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей / Г.А. Мельниченко [и др.]. – Москва, 2007. – 33 с.
- Emmanouel, D.S. Pathogenesis of endocrine abnormalities in uremia / D.S. Emmanouel, M.D. Lindheimer, A.I. Katz // Endocr Rev. – 1980. – Vol. 1. – P. 28-44.
- Chronobiological variations of prolactin (PRL) in chronic renal failure (CRF) /

- S. Biasioli [et al.] // Clin Nephrol. – 1988. – Vol. 30. – P. 86-92.
5. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 273-288.
6. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure / G.D. Sievertsen [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1980. – Vol. 50. – P. 846-852.
7. Handelsman, D.J. Hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation / D.J. Handelsman // Endocr Rev. – 1985. – Vol. 6. – P. 151-182.
8. Иловайская И. А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии / И.А. Иловайская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №3(85). – Часть 1. – С. 127-134.
9. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion / M.E. Freeman [et al.] // Physiol Rev. – 2000. – Vol. 80 (40). – P. 1523-1631.
10. Hyperprolactinemia in chronic renal failure: Impaired responsiveness to stimulation and suppression. Normalization after transplantation / R. Peces [et al.] // Nephron. – 1981. – Vol. 28. – P. 11-16.
11. Lim, V.S. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation / V.S. Lim, S.C. Kathalia, L.A. Frohman // J Clin Endocrinol Metab. – 1979. – Vol. 48. – P. 101-107.
12. Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. The role of prolactin / F. Gomez [et al.] // Am J Med. – 1980, – Vol. 68. – P. 522-530.
13. Hou, S.H. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis / S.H. Hou, S. Grossman, M.E. Molitch // Am J Kidney Dis. – 1985. – Vol. 6(4). – P. 245-249.
14. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 273-288.
15. Ващенко, Е.Н. «Анализ взаимосвязи фильтрационной способности почек и показателей андрогенного статуса у пациентов с сахарным диабетом 1 типа» / Е.Н. Ващенко, Т.В. Мохорт // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 2 (52). – С. 20-26.
16. Серебрянский, О. Ю. Клинико-иммунологические особенности гиперпролактинемического гипогонадизма у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.03 / О. Ю. Серебрянский. – М., 2002. – 25 с.
17. Синдром гиперпролактинемии. Часть 1. Этиология. Патогенез. Клиника гиперпролактинемии / Л.В. Никонова [и др.] // Journal of the Grodno State Medical University. – 2016. – № 3 – С. 12-17.
18. Веропотвелян, П.Н. Влияние пролактина на состояние молочных желез / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 3/1(43). – С. 29-37.
19. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы / И.И. Дедов [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – № 2. – С. 2-8.
20. Glezer, A. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging / A. Glezer, M.D. Bronstein // Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – N 97. – P. 2211-2216.
21. Гиперпролактинемия / Т.В. Себко [и др.] // Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal. – 2016. – №22(5). – С. 250-259.
22. Wen-di Dai One hemodialysis patient with headache, blurred vision, and hypotension induced by pituitary prolactinoma / Dai Wen-di, Liu Wen-hu, Zhang Dong-liang // Chinese Medical Journal. – 2012. – Vol. 125(15). – P. 2787-2789.

Y.A. Volchek, N.V. Karlovich, A.G. Sazonova, T.V. Mokhort

**THE ASSESSMENT OF THE PREVALENCE OF HYPERPROLACTINEMIA
AND PARAMETERS ASSOCIATED WITH CHANGES IN THE
LEVEL OF PROLACTIN IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

The development of chronic kidney disease (CKD) is associated with multiple hormonal disorders, which are caused by disorders of their secretion and clearance. The prevalence of hyperprolactinemia was assessed in 67 patients with various stages of CKD. It has been proven that the prevalence of hyperprolactinemia increases with a decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and reaches a specific weight of 64,3% in patients with stage 5 CKD. The cut off value of eGFR MDRD (cut off) was determined less than 27 ml / min, which predicts the development of hyperprolactinemia with a sensitivity of 66,7% and a specificity of 76,1% (AUC = 0,671) ($p < 0,05$). The revealed laboratory-instrumental dependences of hyperprolactinemia are functionally complex and require programmatic analysis. In the clinical picture, galactorrhea was observed only in two patients (one woman from group 1 (4,8%) and group 2 (2,2%) ($p = 0,774$).

Key words: *chronic kidney disease, hyperprolactinemia, glomerular filtration rate*

Поступила 14.08.2020