



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

I. Dudar, V. Savchuk, O. Loboda, Y. Gonchar, I. Shifris, V. Krot

doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.06

The level of prolactin in patient with CKD V stage, which are treated with hemodialysis

SI «Institute of nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv

Citation:

Dudar I, Savchuk V, O. Loboda, Y. Gonchar, I. Shifris, V. Krot. The level of prolactin in patient with CKD V stage, which are treated with hemodialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2018;3(59):38-43. doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.06

Abstract. *The prevalence of hyperprolactinemia in patients treated with hemodialysis (HD) is 30-65%.*

Aim of our work was to investigate the prolactin (PL) level in patients treated with hemodialysis.

Methods. *An open prospective, non-randomized study it was involved 43 patients with CKD in the VD stage treated with hemodialysis. Criteria for inclusion of patients in the study were informed consent of the patient to participate in the study, treatment of HD for more than three months, $Kt / V > 1.2$; vascular access - AV-fistula. The exclusion criteria were: refusal of the patient to participate in the study, liver cirrhosis, acute hepatitis B, C, hypothyroidism, acute coronary syndrome, stroke, pregnancy, patients with malignant neoplasms; those who systemically receive medications such as tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, reserpine, methyl dopa, phenothiazine derivatives, antiemetic drugs (zocrama metoclopramide), dopamine synthesis inhibitors, and antipsychotics. All patients were evaluated for PL in serum.*

Results. *Patients treated with HD have reported an elevated PL level in 32 (74%) patients. The level of serum PL in patients treated with HD was higher compared to the control group: 47.17 ± 32.4 versus 11.76 ± 4.33 ng/ml ($p < 0.001$). The violation of the menstrual cycle was 85% in the group of women with elevated PL compared with 20% in women with normal PL ($p < 0.05$). In groups of women and men with elevated PL level, the Hb level was significantly lower ($p < 0.05$). It was established that the level of TL had a negative correlation with the level of Hb ($r = -0.36$; $p = 0,02$) and a positive correlation between the level of TL and CRP ($r = 0,32$; $p = 0,03$).*

Conclusions. *The prevalence of hyperprolactinemia in our study was 74%. Violations of the menstrual cycle were significantly more common in women with hyperprolactinemia (85% vs. 20%). The increase in the concentration of PL has a negative correlation with the level of Hb and a positive correlation with the level of CRP, which suggests the involvement of PB in the processes of chronic inflammation*

Article history:

Received 26 July 2018

Received in revised form

13 August 2018

Accepted 20 August 2018

Key words: *chronic kidney disease, hemodialysis, prolactin.*

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© I. Dudar, V. Savchuk, O. Loboda, Y. Gonchar, I. Shifris, V. Krot, 2018. All rights reserved
Correspondence should be addressed to Irina Dudar: irina_d@ukr.net



© Дудар І.О., Савчук В.М., Лобода О.М., Гончар Ю.І., Шіфріс І.М., Крот В.Ф., 2018

УДК: 616.61-036.12-055.2:612.662.9]-085.38-07:618.344-07

І.О. Дудар, В.М. Савчук, О.М. Лобода, Ю.І. Гончар, І.М. Шіфріс, В.Ф. Крот

Рівень пролактину у пацієнтів з ХХН V стадії, які лікуються гемодіалізом

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Резюме: Розповсюдженість гіперпролактинемії у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД), становить 30-65%.*Метою нашої роботи було дослідити рівень пролактину (ПЛ) у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, які лікуються ГД.**Матеріали та методи.* Відкрите проспективне нерандомізоване дослідження за участю 43 пацієнтів з ХХН VД стадії, які лікуються гемодіалізом. Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: інформована згода хворого прийняти участь у дослідженні, лікування ГД понад трьох місяців, $Kt/V > 1,2$; судинний доступ АВ-фістула. Критеріями виключення були: відмова хворого від участі у дослідженні, цироз печінки, гострі гепатити В, С, гіпотиреоз, гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу, вагітність, пацієнти з злякисними новоутвореннями; ті хто, системно отримує такі медикаменти, як трициклічні антидепресанти, інгібітори моноамінооксидази, резерпін, метилдопу, похідні фенотіазину, протиблювотні препарати (зокрема метоклопрамід), інгібітори синтезу дофаміну, нейролептики. Всім хворим проводили визначення ПЛ в сироватці крові.*Результати.* У хворих, які лікуються ГД констатовано підвищений рівень ПЛ у 32 (74%) пацієнтів. Рівень ПЛ сироватки крові у хворих, які лікуються ГД, був вищим порівняно з групою контролю: $47,17 \pm 32,4$ проти $11,76 \pm 4,33$ нг/мл ($p < 0,001$). Порушення місячного циклу склало 85% у групі жінок з підвищеним рівнем ПЛ проти 20% у жінок з нормальним рівнем ПЛ ($p < 0,05$). У групах жінок та чоловіків з підвищеним рівнем ПЛ достовірно нижчий рівень Hb ($p < 0,05$). Встановлено, що рівень ПЛ мав негативний кореляційний зв'язок з рівнем Hb ($r = -0,36$; $p = 0,02$) та позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ПЛ та СРБ ($r = 0,32$; $p = 0,03$).*Висновки.* Розповсюдженість гіперпролактинемії в нашому дослідженні склала 74%. Порушення менструального циклу зустрічалось достовірно частіше у жінок з гіперпролактинемією (85% проти 20%). Підвищення концентрації ПЛ має негативний зв'язок з рівнем Hb та позитивний зв'язок з рівнем СРП, що дозволяє припускати причетність ПЛ до процесів хронічного запалення.**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, пролактин.

Вступ. Згідно офіційних даних станом у 2017 році в Україні зареєстровано більш ніж 6,7 тис. хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), які отримують лікування гемодіалізом (ГД) [1]. За даними наукової літератури поширеність гіперпролактинемії у хворих на ХХН становить від 30% до 65% [2, 3]. За умови ХХН продукція та елімінація пролактину (ПЛ) змінюються. Відмічають негативну кореляцію між рівнями швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ПЛ, індексом маси тіла (ІМТ) та ПЛ, рівнем фосфору і кальцію та ПЛ, а також між низьким рівнем альбуміну і гемоглобіну та ПЛ [2, 3].

Метою нашої роботи було дослідити рівень пролактину у пацієнтів з ХХН VД стадії, які лікуються гемодіалізом.

Матеріали та методи дослідження. Відкрите проспективне обсерваційне дослідження за участю 43 пацієнтів з ХХН VД стадії, які лікуються гемодіалізом.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: інформована згода хворого на участь у дослідженні, лікування ГД понад три місяці, $Kt/V > 1,2$; судинний доступ АВ-фістула.

Критеріями виключення були: відмова хворого від участі у дослідженні, цироз печінки, гострі гепатити В, С, гіпотиреоз, гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу, вагітність, злякисні новоутворення, прийом трициклічних антидепресантів, інгібіторів моноамінооксидази, резерпіну, метилдопи, похідних фенотіазину, протиблювотних засобів (зокрема метоклопрамід), інгібіторів синтезу дофаміну, нейролептиків.

Верифікація діагнозу ХХН та обсяг обстежень проведені за рекомендаціями K/DOQI (Kidney Disease OutcomesQualityInitiative, 2002); наказами МОЗ України №65/462 від 30.09.2003, № 593/2004, № 23/2005, № 43/2006, № 330/2007, протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія» (наказ МОЗ № 593/2004). Крім того, всім хворим визначали рівні ПЛ, тиреотропного гормону (ТТГ). Також проведено опитування пацієнток з приводу наявних порушень менструального циклу.

Рівні ПЛ та ТТГ визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією. Результати порівнювались з показниками рівня ПЛ

Дудар Ірина Олексіївна

irina_d@ukr.net

у 20 здорових осіб, які за віком відповідали групі обстежуваних пацієнтів.

Забір крові на визначення рівня ПЛ проводився до початку сеансу ГД не пізніше ніж через 2 години після пробудження зранку, напередодні були виключені фізичні, психоемоційні перевантаження, статеве життя.

Після обстеження пацієнти, які лікуються ГД, в залежності від статі та рівня ПЛ були розділені на 4 групи: жінки з підвищеним та нормальним рівнем ПЛ, чоловіки з підвищеним та нормальним рівнем ПЛ.

Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили за допомогою Microsoft Office Excel 2006 та пакету STATISTICA for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США).

Результати дослідження. Середній вік хворих становив $41,2 \pm 9,1$ р. (від 27 до 70 років). За статтю розподіл хворих був наступним: 20 хворих чоловічої (47 %) та 23 хворих жіночої статі (53%). Тривалість лікування ГД становила від 4-ох місяців до $5,8 (2,57 \pm 1,6)$ років, рівень С реактивного білку (СРБ) $8,93 \pm 5,3$ мг/л, феритин 233 (168; 423) нг/мл, % насичення трансферину (% НСТ) $21,86 \pm 48,2\%$, ІМТ $23,3 \pm 3,43$ кг/м², ТТГ $2,59 \pm 0,56$ мМО/л, гемоглобін (Нв) $93,6 \pm 13,6$ г/л. За нозологією недіабетичні захворювання склали 93% (n = 40), діабетичні захворювання 7% (n = 3). Підвищений рівень ПЛ був у 32 (74,4%) пацієнтів, з них жінок – 17 (53 %), чоловіків – 15 (47 %).

Клініко-лабораторні показники хворих, які лікувалися ГД представлені у таблицях 1-2.

Таблиця 1

Рівень сироваткового пролактину у ГД хворих порівняно з групою контролю

Показник	Контроль n = 20	Хворі з ХХН n = 43	p
Пролактин, нг/мл	$11,76 \pm 4,33$	$47,17 \pm 32,4$	< 0,001

Таблиця 2

Клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів залежно від статі

Показник	чоловіки n = 20	жінки n = 23
Гемоглобін, г/л	$98,3 \pm 3,57^*$	$89,59 \pm 2,22^*$
Вік, роки	$43,55 \pm 2,27$	$39,2 \pm 1,57$
Тривалість ГД, роки	$2,16 \pm 0,26$	$2,93 \pm 0,38$
ІМТ, кг/м ²	$24,05 \pm 0,80$	$22,78 \pm 0,67$
СРБ, мг/л	$8,15 \pm 1,1$	$9,61 \pm 1,17$
Феритин, нг/мл	$270,6 \pm 28,5$	$297,3 \pm 36,6$
%НСТ	$23,4 \pm 1,15$	$20,52 \pm 0,87^*$
ТТГ, мМО/л	$2,23 \pm 0,16$	$2,91 \pm 0,13$
Пролактин, нг/мл	$34,22 \pm 5,14$	$58,44 \pm 7,42^*$

Примітка: дані представлені у вигляді $M \pm m$, *p<0,05

Як представлено у таблиці 2, рівень Нв та % НСТ достовірно вищий у чоловіків, ніж у жінок, що зумовлено скоріше за все наявними менструальними крововтратами у жінок враховуючи їх середній вік $39,2 \pm 1,6$ років. Достовірно вищою була концентрація ПЛ у жінок, які лікуються ГД, порівняно з чоловіками.

Порушення менструального циклу відмічалось у 57 % жінок (13 осіб).

У подальшому був проведений аналіз у групах жінок та чоловіків з нормальним рівнем ПЛ та підвищеним рівнем ПЛ (табл. 3).

Таблиця 3

Аналіз показників серед чоловіків та жінок у групах з підвищеним та нормальним ПЛ

Показник	жінки		чоловіки	
	підвищеним ПЛ n = 18	з нормальним ПЛ n = 5	підвищеним ПЛ n = 15	нормальним ПЛ n = 5
Гемоглобін, г/л	$85,0 \pm 1,5$	$105,8 \pm 2,9^*$	$91,1 \pm 2,5$	$115,0 \pm 6,7^{**}$
Вік, роки	$37,8 \pm 1,43$	$44,2 \pm 4,86$	$44,2 \pm 2,93$	$41,83 \pm 3,47$

Продовження таблиці 3

Показник	жінки		чоловіки	
	підвищеним ПЛ n = 18	з нормальним ПЛ n = 5	підвищеним ПЛ n = 15	нормальним ПЛ n = 5
Тривалість ГД, роки	2,99 ± 0,47	2,70 ± 0,59	2,12 ± 0,34	2,25 ± 0,43
ІМТ, кг/м ²	22,27 ± 0,8	24,6 ± 0,74	23,6 ± 1,07	25,0 ± 1,0
СРБ, мг/л	10,66 ± 1,37	5,08 ± 1,24	9,5 ± 1,35	5,0 ± 1,15
Феритин, нг/мл	320,83 ± 44,6	212,8 ± 34,6	297,4 ± 37,6	208,0 ± 24,2
НСТ, %	20,77 ± 1,05	19,6 ± 1,43	22,57 ± 1,29	25,3 ± 2,33
ТТГ, мМО/л	3,14 ± 0,11	2,06 ± 0,12*	2,25 ± 0,25	2,17 ± 0,23
Пролактин, нг/мл	69,38 ± 7,64	19,08 ± 1,94*	43,07 ± 5,92	13,55 ± 0,51**
Порушення менструального циклу	12 (85%)	1 (20%)*	-	-

*p<0,05 між групами жінок з підвищеним та нормальним рівнями ПЛ

**p<0,05 між групами чоловіків з підвищеним та нормальним рівнями ПЛ

З табл. 3 видно, що серед жінок у групі з підвищеним рівнем ПЛ достовірно вищим був рівень ТТГ $3,14 \pm 0,11$ мМО/л проти $2,06 \pm 0,12$ мМО/л ($p < 0,05$) та нижчим рівень Нв $85,0 \pm 1,5$ г/л проти $105,8 \pm 2,9$ г/л ($p < 0,05$). У Більшій частині жінок (85%) з підвищеним рівнем пролактину були зафіксовані порушення менструального циклу. У чоловіків з підвищеним ПЛ був нижчим рівень Нв

$91,1 \pm 2,5$ г/л проти $115,0 \pm 6,7$ г/л ($p < 0,05$). Групи були ідентичними за віком, статтю, тривалістю лікування ГД, ІМТ, %НСТ, феритином, СРБ.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення зв'язку між рівнями ПЛ і Нв. Встановлено, що ПЛ мав негативний кореляційний зв'язок з рівнем Нв ($r = -0,36$; $p = 0,02$) (рис. 1).

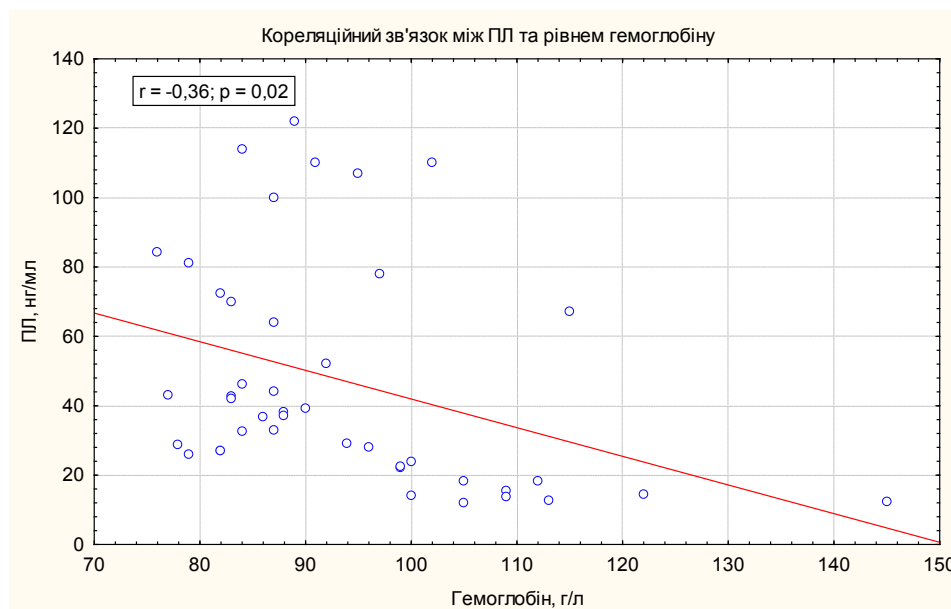


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем ПЛ та рівнем гемоглобіну в крові хворих, які лікуються ГД.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ПЛ та СРБ ($r = 0,32$; $p = 0,03$) (рис. 2).

Обговорення. В нашому дослідженні підвищений рівень ПЛ було констатовано у 74% пацієнтів, що перевищує розповсюдженість (30-60%)

гіперпролактинемії у хворих на ГД за даними літератури [2, 3]. Це може бути обумовлене невеликою популяцією пацієнтів, яка досліджувалася, та потребує більш масштабних досліджень.

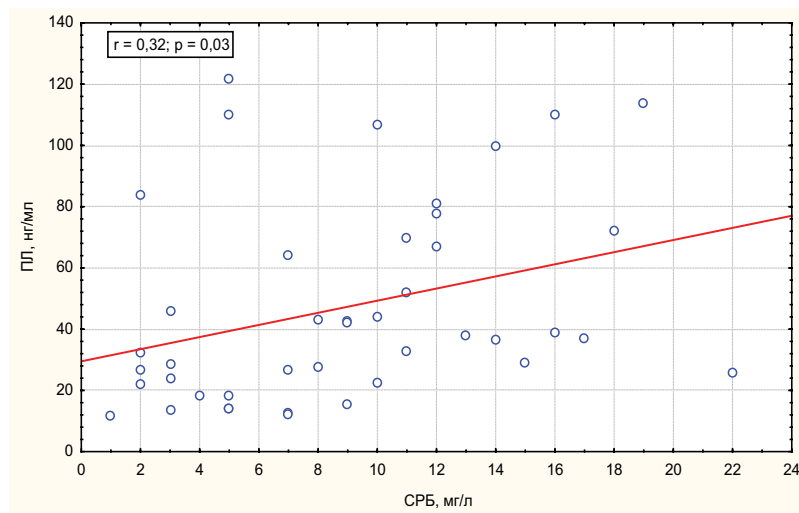


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем ПЛ та рівнем СРБ в крові хворих, які лікуються ГД.

У пацієнтів з ХХН помірна ГПЛ пов'язана з порушенням виведення нирками ПЛ, розладами центральної регуляції секреції ПЛ та використанням деяких ліків [2, 3]. Доведено, що у хворих, які лікуються ГД, приблизно у 3 рази вища секреція ПЛ порівняно зі здоровими особами, що, імовірно, обумовлено зниженням здатності дофаміну пригнічувати секрецію ПЛ за рахунок конкурентного зв'язування уремічних токсинів з дофаміном, рецепторами до дофаміну або з пострецепторними порушеннями. Медикаментозно-індукована ГПЛ виникає при застосуванні метоклопраміду, респиратору, феритиазинів за рахунок антидофамінових ефектів цих препаратів. У середньому при прийомі антипсихотичних ліків ГПЛ зустрічається у 38-81% пацієнтів, верапамілу – 8,5%, оральних контрацептивів з високими дозами естрогенів - 12-30% [4].

Встановлено, що при ГПЛ відмічається порушення пульсуючої секреції гонадотропних гормонів (ГТГ), зокрема зміна частоти імпульсів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), резистентність яєчникових рецепторів до ЛГ, зменшення синтезу прогестерону клітинами гранульози, пригнічення залежної від фолікулоstimулюючого гормону оваріальної ароматази, що викликає зниження продукції естрогену. У чоловіків ГПЛ веде до посилення проявів гіпогонадізму, дефіциту тестостерону (Тс), який пов'язаний зі зростанням індексу маси тіла (ІМТ), виникненням атеросклеротичної бляшки, запаленням, серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), смертністю, виникненням гінекомастії і сексуальної дисфункції [4]. У жінок ГПЛ викликає галакторею і порушення менструального циклу, часто аменорею. До того ж, ПЛ регулює секрецію надниркових андрогенів, тому до 40% хворих з ГПЛ мають порушення секреції і метаболізму андрогенів, що веде до клінічних проявів гіперандрогенії (гірсутизму і акне), формуванню склерокістозних яєчників [4].

На даний час мало відомо про наслідки ГПЛ у пацієнтів з ХХН. У деяких дослідженнях відмічали

негативну кореляцію між рівнями ПЛ та швидкістю клубочкової фільтрації, ПЛ та рівнем фосфору і кальцію, ПЛ та низьким альбуміном і ПЛ та рівнем гемоглобіну (Hb) [3]. In vitro ПЛ моделював запальну реакцію, стимулював адгезію мононуклеарних клітин до ендотелію та посилював проліферацію м'язових клітин у судинах. В одному з досліджень показано збільшення ризику серцево-судинних подій у недіалізованих пацієнтів на 27% на кожні на 10 нг/мл підвищення ПЛ (відношення ризиків [HR], 1,27, довірчий інтервал 95% [95% ДІ], 1,17-1,38). Аналогічним чином, ризик смертності від усіх причин і ССЗ у пацієнтів на ГД зріс на 12% (HR, 1,12, 95% ДІ, 1,06-1,17) і 15% (HR, 1,15, 95% ДІ, 1,08-1,21), відповідно. Рівні ПЛ, безпосередньо пов'язані з ендотеліальною дисфункцією/жорсткістю міокарду, підвищеним ризиком серцево-судинних подій при ХХН. Підвищена експресія рецепторів ПЛ була виявлена в атеросклеротичних бляшках людини. У попередніх дослідженнях на свинях продемонстровано регіональні вазоконстрикторні ефекти ПЛ через β_2 -адренергічні рецептори та оксид азоту, чим і пояснюють підвищений серцево-судинний ризик при ГПЛ. Окисний стрес пов'язаний з розщепленням ПЛ на антиангіогенну, проапоптотичну і прозапальну 16-kD-форму, яка може ініціювати ускладнення пов'язані з атеросклерозом. Гіперпролактинемія також може бути наслідком зниженої допамінергічної активності, яка приводить до вивільнення норепінефрину і несприятливо впливає на ендотеліальну дисфункцію, сприяє гіпертрофії міокарду, АГ та ін. ССЗ [3, 5]. Часто підвищення рівня ПЛ відмічається при гіпертонічній хворобі, ішемічних інсультах, транзиторних ішемічних атаках, прееклампсії, під час гострої фази коронарного синдрому, відіграє роль у розвитку серцевої недостатності, супроводжує післяпологову кардіоміопатію [5]. Рівні ПЛ часто передбачали основні серцево-судинні події у чоловіків з еректильною дисфункцією. Кілька не-

давно проведених досліджень демонструють, що підвищений ПЛ приймає участь у формуванні резистентності до інсуліну.

ГПЛ може посилювати прояви гіпогонадізму. Корекція її бромкриптином відновлює менструальну функцію. При тривалій медикаментозно-індукованій ГПЛ з гіпогонадізмом та остеопорозом рекомендоване призначення препаратів естрогену чи Тс [6].

Виявлені у ГД хворих негативний кореляційний зв'язок рівнів гемоглобіну та ПЛ та позитивний кореляційний зв'язок СРБ з ПЛ вказують на можливу роль, яку відіграють гормональні порушення у діалітичних хворих в розвитку анемії та процесів хронічного запалення. Все це потребує подальшого вивчення.

Висновки:

Розповсюдженість гіперпролактинемії у хворих на ХХН V ГД становить 74%.

Порушення менструального циклу діагностується достовірно частіше у жінок з гіперпролактинемією (85% проти 20%), що свідчить про пригнічення оваріально-менструального циклу та необхідності корекції та подальшого вивчення.

Підвищення концентрації ПЛ має негативний зв'язок з рівнем Нв та позитивний зв'язок з рівнем СРП, що вказує на причетність ПЛ до процесів хронічного запалення.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

І.О. Дудар: концепція та дизайн дослідження,

В. М. Савчук: аналіз отриманих даних,

О.М. Лобода: аналіз отриманих даних,

Ю.І. Гончар: оформлення тексту роботи,

І.М. Шіфріс: оформлення тексту роботи,

В.Ф. Крот: підготовка статті до друку.

Література (References):

1. *Kolesnyk MO*, редактор. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2017 rik. Kyiv; 2018. 183 s. [In Ukrainian].
2. *Palmer BF*. Sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *ACKD*. 2003;10(1):48-60. doi: 10.1053/jarr.2003.50003
3. *Nehru D, Kandasamy S, Chandramouli RK, Muthumani L*. Evaluation of serum prolactin level in chronic kidney disease. *Asian J Pharm Clin Res*. 2016; 9(4):201-203.
4. *Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JAH*. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
5. *Lakshmi D, Meera KS, Mahesh E*. Serum prolactin level and inflammation in chronic kidney disease. *International Journal Of Biochemistry Research & Review*. 2016;14(1):1-9. doi: 10.9734/IJBCRR/2016/29218
6. *Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA*. Hyperprolactinemia in end stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int*. 2017;21(2):190-196. doi: 10.1111/hdi.12489.