

## ПРОЛАКТИНОМА: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ворожцова И.Н.<sup>1</sup>, Павленко О.А.<sup>1</sup>, Лукьянёнков П.И.<sup>2</sup>, Коновалова Н.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск;

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ кардиологии СО РАМН», Томск, e-mail: Natula-2014@yandex.ru

Повышение уровня пролактина в крови, как показывают исследования, может вести к задержке пубертата, дисменорее и аменорее, в связи с чем является одним из звеньев патологической цепи, играющей важную роль при беременности, в ряде случаев способствуя появлению проблем с зачатием, ведущим к невынашиванию беременности, нарушению фертильности. Описывается важность своевременного выявления гиперпролактинемии, указывается на возможную связь с артериальной гипертензией и избыточной массой тела, снижением гонадотропной функции у мужчин. Обзор литературы посвящен наиболее актуальным клиническим, диагностическим и терапевтическим аспектам пролактиномы гипофиза. Проведен анализ современных рандомизированных российских и зарубежных исследований, в которых показаны более перспективные подходы и методы лечения у больных с различными видами пролактином. Выявлены актуальные причины развития пролактином гипофиза, а также более точные диагностические критерии данного заболевания. Показаны современные рациональные подходы как медикаментозной, так и хирургической терапии для рецидивирующих и резистентных пролактином гипофиза.

Ключевые слова: пролактинома, гиперпролактинемия, макропролактин, диагностика, агонисты дофаминовых рецепторов, хирургическое лечение, резистентные пролактиномы.

## PROLACTINOMA: ETIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

Vorozhtsova I.N.<sup>1</sup>, Pavlenko O.A.<sup>1</sup>, Lukyanenok P.I.<sup>2</sup>, Konovalova N.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution Scientific «Research Institute for Cardiology» of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, e-mail: Natula-2014@yandex.ru

Increased prolactin in the blood studies may lead to a delay of puberty, amenorrhea and dysmenorrhea, and therefore be part of the pathological chain that plays an important role in pregnancy, in some cases, contributing to the emergence of problems with conceiving, leading to childbearing, fertility. Describes the importance of timely detecting hyperprolactinemia, indicated a possible link with arterial hypertension and overweight, lower gonadotrophic function in men. The review of literature is devoted to the most actual clinical, diagnostic and therapeutic aspects of a prolactinoma of hypophysis. The analysis of the modern randomized Russian and foreign researches in which more perspective approaches and methods of treatment at patients with different types with protactinium are shown is carried out. The actual reasons of development by hypophysis protactinium, and also more precise diagnostic criteria of this disease are established. The modern rational approaches are shown to both medicaments', and surgical therapy for relapsing and refractory by hypophysis prolactinoma.

Keywords: prolactinoma, hyperprolactinemia, macroprolactin, diagnostics, agonists of dopamine receptors, surgical treatment, refractory prolactinoma.

Пролактинома – это наиболее распространенная опухоль гипофиза (~40 %) [9,6]. Ежегодная заболеваемость составляет от 6–10 до 50 случаев на 1 млн населения, и ее средняя распространенность у мужчин составила 10 случаев на 100 000, у женщин 30 случаев на 100 000 [30]. Чаше заболевание у женщин регистрируется в возрасте 20–50 лет (пик распространенности 25–34 года), у мужчин в возрасте 40–50 лет. Соотношение между женщинами и мужчинами 10:1 [9,30]. Более 90 % пролактином являются микропролактиномами (<1,0 см в диаметре), в то время как остальные это

макропролактиномы ( $\geq 1,0$  см). Макропролактиномы составляют, приблизительно, половину всех функционирующих макроаденом гипофиза [30]. Микропролактиномы чаще встречаются у женщин ( $>70$  %), соотношение женщин и мужчин 20:1, тогда как макропролактиномы в основном наблюдаются у мужчин ( $\sim 60$  %), соотношение мужчин и женщин 5:1 [9,30]. У детей и подростков аденомы гипофиза встречаются очень редко ( $\sim 3$  % всех опухолей головного мозга) в допубертатном возрасте, и чаще всего они являются нефункционирующими аденомами гипофиза. Пролактинома у детей это исключение, клиническая картина и характер течения заболевания могут отличаться от пролактиномы взрослых [29]. Чаще встречаются макропролактиномы ( $\sim 60$ – $80$  %), кроме того, в этой возрастной группе пролактиномы более агрессивны и отличаются повышенной пролиферативной способностью, могут переходить в рецидивирующие, инвазивные гигантские пролактиномы [30].

#### *Функции пролактина и его регуляция*

Пролактин синтезируется лактотрофными клетками аденогипофиза и секретируется в кровь. В отличие от других гормонов аденогипофиза, секреция пролактина находится под ингибирующим влиянием гипоталамуса посредством пролактин ингибирующего фактора (ПИФ). Дофамин является основным физиологическим ПИФ, который поступает в воротную венозную систему гипофиза и связывается с дофаминовыми рецепторами 2 типа (D<sub>2</sub>-рецепторами), находящимися на клетках лактотрофов [4,23]. Действие эстрогенов, тиреотропин-релизинг гормона (ТРГ), эпидермального фактора роста и антагонистов рецепторов к дофамину усиливает синтез и секрецию пролактина [6,34]. Пролактин вырабатывается не только исключительно лактотрофами гипофиза. Самая большая часть пролактина вырабатывается за пределами гипофиза, включая волосяные фолликулы, жировую ткань и иммунные клетки. Пролактин может действовать как гормон, целенаправленно, по своим точкам приложения, и в качестве фактора роста, нейромедиатора или иммунорегулятора, путем аутокринных или паракринных механизмов. Основным действием пролактина является стимуляция лактации после родов [31]. Гиперпролактинемия может быть обусловлена физиологическими процессами, фармакологическими эффектами и патологическими последствиями [4,24].

#### *Причины гиперпролактинемии*

Гиперпролактинемия может быть обусловлена физиологическими процессами, фармакологическими эффектами и патологическими последствиями [4].

К физиологическим причинам относят: беременность, лактацию, сон, стресс, физическую нагрузку, половой акт.

К патологическим причинам относят:

А) повреждение гипоталамо-гипофизарной ножки: гранулемы, инфильтрации, облучение, киста кармана Ратке, травмы, опухоли;

Б) патология гипофиза: пролактинома, идиопатическая гиперпролактинемия, акромегалия, лимфоцитарный гипофизит или параселлярные опухоли, макроаденома (с компрессией хиазмы), макропролактинемия, плюригормональные аденомы, операции, травмы на гипофизе, кисты гипофиза, синдром sella turcica гипертензии, риносинуситы;

В) системные расстройства: хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, травмы, поликистоз яичников, ложная беременность, облучение головы.

К фармакологическим причинам относят прием антидепрессантов и нейролептиков (в монотерапии или в комбинации), по данным ученых из Бразилии, которые провели многоцентровое исследование (BMSH в 2012 г.), прием данных препаратов в 82 % случаях стал причиной появления гиперпролактинемии [23]. Прием анестетиков, антигистаминных, антигипертензивных, холинергических антагонистов, ингибиторов синтеза дофамина, эстрогенов (оральные контрацептивы), нейропептидов, опиатов и антагонисты опиатов также приводит к повышению уровня пролактина.

Выделяют также редкие причины развития гиперпролактинемии, такие как:

Нейрогенная гиперпролактинемия – при сексуальной стимуляции груди и грудном вскармливании происходит рефлекторный выброс пролактина, в частности на афферентные нервные пути, проходящие через спинной мозг. Посредством этого механизма можно объяснить повышение уровня пролактина после травматического поражения грудной клетки (мастэктомия, торакотомия, опоясывающий лишай данной области, ожоги) и при поражении спинного мозга (эпендимомы шейного отдела позвоночника, сирингомиели, спинная сухотка)[23].

Еще одна редкая причина гиперпролактинемии – эктопическая секреция пролактина. Симптоматическая гиперпролактинемия отмечается при таких заболеваниях, как почечно-клеточный рак, гонадобластома, рак шейки матки, неходжкинские лимфомы, колоректальная аденокарцинома и эктопия ткани гипофиза при тератомах яичника. Учитывая редкость данной причины, поиск внематочного источника пролактина считается неоправданным [23].

#### *Клинические проявления и диагностика пролактином*

Для более точного определения причины гиперпролактинемии необходимо учитывать такие критерии, как: анамнез, осмотр, клинические признаки, результаты лабораторных исследований (особенно уровень пролактина в плазме крови), а также исследования, визуализирующие гипофиз и турецкое седло. Кроме того, скрининг для макропролактинемии (использование полиэтиленгликолиевой сыворотки). В дополнение, должны быть получены данные по уровню пролактина, ТТГ, свободный Т<sub>4</sub>, и уровню креатинина, чтобы исключить

вторичные причины гиперпролактинемии. Кроме того, для исключения акромегалии должен быть определен ИФР-1 у всех больных с макроаденомой, даже если нет никаких проявлений этого заболевания. Наконец, определение хорионического гонадотропина человека (в-хгч) является обязательным критерием для женщин детородного возраста с аменореей [26]. Гиперпролактинемия обусловлена гипогонадотропным гипогонадизмом, главным образом путем ингибирования секреции гонадотропного гормона, а также вследствие прямого подавления гонад. Клиническое течение и симптоматика пролактином у мужчин и женщин протекает по-разному. Основными жалобами на момент постановки диагноза у мужчин с макропролактиномой являются нарушение зрения и головные боли, нейро-офтальмологические симптомы, тогда как у мужчин с микропролактиномой (~80 %) жалобы связаны с гипогонадизмом (эректильная дисфункция и снижение либидо) [30]. При диагностике выявляется частичный или полный гипопитуитаризм у 78 % мужчин с макропролактиномами; происходит поражение осей: гонадотропной (74 %) и соматотропной (31 %) тиреотропной (25 %) и кортикотропной (23 %) [2,4,6,30]. У женщин первые клинические признаки макропролактиномы чаще (~70 %) связаны с гормональной дисфункцией (олигоменорея, аменорея, бесплодие и галакторея) [2,4,6,12,30]. Если типичные симптомы гиперпролактинемии отсутствуют, следует заподозрить макропролактинемию. Однако наличие галактореи, нарушения менструального цикла и/или бесплодия не исключает этот диагноз. По данным мировых исследований, в 30 % случаев у больных с макропролактинемией имеется клиника гиперпролактинемии [13]. У детей и подростков макропролактинома протекает с такими клиническими симптомами, как головная боль и нарушения зрения (масс-эффект опухоли). Кроме того, у девочек подросткового возраста эти симптомы проявляются вместе с первичной или вторичной аменореей [1,25,30]. У пациентов с гиперпролактинемией часто наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, которое связано с переломами позвоночника у обоих полов. Переломы позвонков являются наиболее распространенным симптомом, связанным с низким индексом Т в денситометрировании, и характеризуются длительностью заболевания и отсутствием лечения. В отношении ожирения и метаболического синдрома роль пролактина по-прежнему является спорной. Некоторые авторы обнаружили улучшение таких параметров, как индекс НОМА-IR, уровень сахара в крови, холестерина и уровень триглицеридов) после шести месяцев лечения агонистами дофамина [6,8,11,35].

#### *Уровни пролактина*

Диагноз гиперпролактинемия выставляется при уровне пролактина в сыворотке крови выше стандартного верхнего предела нормального диапазона (обычно от 20 до 25 нг/мл или 400 до 500 мМЕ/л). Циркулирующие уровни ПРЛ обычно параллельны размерам опухоли,

таким образом, при микропролактиномах (диаметр < 10 мм) обычно уровень пролактина 100-200 нг/мл, но нередко они могут быть < 100 нг/мл, а иногда до 500 нг/мл или более. Макропролактинома (диаметр ≥ 10 мм) обычно связана с уровнем ПРЛ > 250 нг/мл, которые нередко превышают 1000 нг/мл [6,13,16]. Однако, если макропролактинома очень большая (более 4 см), а уровень пролактина нормальный или слегка повышен, то необходимо исключать “hook-эффект, эффект-ловушки” [2,4,6,19]. «Эффект ловушки» – лабораторный артефакт, вызванных чрезвычайно высоким уровнем пролактина, который связывается с антителами и приводит к появлению ложно низких значений. Рекомендуется повторить анализ с сывороткой, разведенной 1: 100, для исключения «эффекта ловушки», после этого если у пациента имеется макропролактинома, то произойдет резкое повышение уровня пролактина в сыворотки крови, или останется низким в случаях нормопролактинемии [4, 6,16].

#### *Инструментальное исследование*

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является основным и решающим методом выбора исследования аденом гипофиза, в частности пролактином, и дифференциальном диагнозе их с другими новообразованиями [4,23]. По данным Лукьяненко П.И. (2015), было проведено диагностическое исследование МРТ гипофиза с гиперпролактинемией у 1200 пациентов (м-84, ж-1116) [5,6,7]. Целью данного исследования являлась разработка оптимальных сроков МРТ контроля за больными с гиперпролактинемией, разработка подходов в оценке структур гипоталамо-гипофизарной системы. С позиции лучевой диагностики данный материал был разделен на четыре группы: 1 – группа – аденопатия гипофиза (n=869, уровень пролактина 25-75нг\мл), размер гипоинтенсивных включений в гипофизе составлял 1–3 мм. Такие аденопатии характерны для некоторых физиологических состояний организма (пубертатный период, беременность, лактация). Прием КОК, гипотензивных, седативных, гормональных средств также может спровоцировать картину аденопатии. Вторая группа – микропролактинома гипофиза (n= 202, пролактин 75-125нг\мл), размер составлял от 4–6 мм, хорошо видна как при контрастировании, так и без него. Однако, так как первые симптомы у таких больных обнаруживаются при вовлечении окружающих структур (воздействие на хиазму, кавернозный синус, нарушение ликвородинамики), то данные микроаденомы являются чаще случайной находкой. По данным настоящего исследования, для того чтобы заподозрить и не пропустить микропролактиному гипофиза, следует учитывать не только прямые признаки опухоли, но и непрямые. Такие как асимметричность опущения дна, смещение воронки гипофиза, увеличение времени релаксации и появления на T1 томограммах зон с пониженным сигналом, а также замедление накопления контраста, по сравнению с тканью аденогипофиза.

При наличии МРТ-картины микроаденомы следует всегда учитывать данные анамнеза, клиники и лабораторной диагностики, для дифференциального диагноза микропролактиномы и других новообразований гипофиза. 3-я группа – аденомы гипофиза (n=59, пролактин > 125 нг\мл) размер >6мм, но < 10мм. Данный тип аденом визуализируется на МРТ-томограммах в трех взаимно перпендикулярных сечениях, чаще без применения контрастирования. 4-я группа (n=72) макропролактинома, размер более 10 мм, уровень пролактина выше нормы в 6–10 раз (4000-28000 мМЕ\л), у 8 пациентов при наличии большой аденомы уровень пролактина оставался в норме (гормонально неактивная аденома). Большинство макроаденом имеют изо- или гипоинтенсивный сигнал на T1 взвешенных изображениях и слабо гиперинтенсивный на T2, структура гетерогенна. Для данного типа макроаденом важно оценить распространенность процесса и его связь с образованиями околоселлярной области – хиазмы, внутренней сонной артерии, кавернозным синусом, что имеет непосредственное значение в выборе оптимального метода лечения (медикаментозного, хирургического, комбинированного) [6,7]. По данным настоящего исследования, можно сделать вывод, что МРТ диагностика пролактином гипофиза является ведущим методом и позволяет проводить точную прижизненную оценку, локализацию, состояние структур, окружающих гипофиз. Также МРТ активно используется в последующих наблюдениях за пациентами с пролактиномами, получающих медикаментозную терапию, либо после проведенного хирургического или лучевого лечения, с целью оценки динамики и распространенности процесса [5].

#### *Терапевтические подходы в лечении пролактином*

##### *Медикаментозное лечение*

Начальной терапией выбора в лечении как микро-, так и макропролактином являются агонисты дофамина [3,4,6]. С их помощью достигается снижение уровня пролактина, происходит восстановление функции половых желез и уменьшение размера опухоли у подавляющего большинства пациентов [3,6,11]. Бромокриптин был введен в клиническую практику в качестве первого препарата для лечения пролактином [3]. Он имеет относительно короткий период полувыведения и дозировку в диапазоне от 2,5 до 15 мг, с приемом три раза в день. Для микропролактином бромокриптин нормализует уровень пролактина, восстанавливает функции половых желез и индуцирует размеры опухоли от 60 до 80 % пациентов, для макропролактином бромокриптин является эффективным только у 50–70 % больных. Недостатками бромокриптина в процессе лечения являются часто возникающие побочные эффекты, ведущие к прерыванию терапии у 12 % больных [24]. Каберголин является мощным агонистом D<sub>2</sub> рецепторов дофамина, и в целом средняя начальная доза составляет 0,25 до 0,5 мг дважды в неделю [3,30]. При микропролактиномах средняя доза

составляет 0.5 мг/неделю, и при макропролактиномах – 1 мг/неделю. Зарубежные проспективные исследования продемонстрировали эффективность препарата каберголина. Так, в одной контрольной группе из 26 пациентов (15 женщин и 11 мужчин) с макропролактиномами, ранее не получавшими лечение, каберголин в течение 6 месяцев (0.25–2.0 мг/неделю) нормализовал уровень пролактина у 21 пациента (81 %) и значительно уменьшил размер опухоли у 92 % пациентов [23,34]. В другой контрольной группе 27 пациентов (17 женщин и 10 мужчин) принимали бромокриптин, нормопролактинемия достигнута у 14 пациентов (52 %), а 9 пациентов (30, 3 %) показали значительное уменьшение размеров опухоли. В ретроспективном исследовании с участием 455 пациентов каберголин нормализовал уровень пролактина у 92 % пациентов с микропролактиномой, а также у 77 % из 181 пациента с макропролактиномами. Можно сделать вывод, что из данной фармакологической группы каберголин является предпочтительным препаратом из-за большей терапевтической эффективности, лучшей переносимости и, следовательно, более высокой приверженности к лечению, а также более удобному приему. Кроме того, каберголин вызывает гораздо меньше и менее серьезные побочные эффекты, чем другие агонисты дофамина [6]. Однако, по информации зарубежных исследований, у определенной части пациентов каберголин можно постепенно отменять только через 2 года регулярного приема, при условии, что имеется стойкая нормопролактинемия и уменьшение значительного объема опухоли. Так как имеется высокая вероятность рецидива данного заболевания. По данным исследований, пациенты, которые получали полную дозу каберголина, а затем постепенно снижали ее до минимального уровня, и только потом полностью отменили, достигли значительного успеха в лечении, в частности, в уменьшении объема пролактиномы, а значит, и сокращении частоты рецидивов (12 % – рецидивов), в то время как пациенты, получающие полную дозу каберголина, затем резко отменили препарат, не достигли таких результатов, частота рецидивов составила ~ 40 % [22]. Можно сделать вывод, что оптимальный прием каберголина составляет 2 года, с последующей титрацией дозы при условии нормализации уровня пролактина и уменьшения объема опухоли [4,22]. А в дальнейшем динамический контроль уровня пролактина 1 раз в 3 месяца первый год, а также МРТ при повышении уровня пролактина выше нормы.

Большинство пациентов с пролактиномами отвечают на стандартные дозы агонистов дофамина, тогда как другая часть пациентов остается устойчивой к терапии [33]. В этом случае используется термин – резистентность к агонистам дофамина, невозможность достичь нормализации уровня пролактина и уменьшения опухоли на 50 %, при приеме максимально переносимых дозировок препарата [3,22,39]. По данным литературы, микроаденомы менее резистентны к агонистам дофамина, чем макроаденомы. 10 % случаев микроаденом и 18 %

случаев макроаденом не отвечают нормализацией уровня пролактина в ответ на прием каберголина [14]. Резистентность у мужчин выше, чем у женщин. Для преодоления резистентности приходится повышать дозу каберголина до 11 мг/нед, в связи с этим повышается риск развития побочных эффектов, таких как: риск развития регургитации клапанов сердца, ликвореи, головных болей, острых психозов [3,4,15,24,32].

#### *Хирургическое лечение*

Хирургическое лечение пролактином, в частности макропролактиномы, в настоящее время рассматривается в качестве второй линии терапии после медикаментозного лечения [6,37]. Основные показания для хирургического лечения – это непереносимость или недостаточная приверженность к медикаментозному лечению, компрессия зрительной хиазмы, внутриопухолевые кровоизлияния или апоплексия ножек гипофиза [3,4,36]. В исследовании Kreuzler 148 пациентов с макропролактиномами были прооперированы, начальная ремиссия (нормализация уровня пролактина на 7 сутки после операции) отмечена у 42,6 % пациентов с макропролактиномами с супраселлярным ростом и у 24,3 % пациентов с макропролактиномами, расположенными вблизи турецкого седла. Частота рецидивов составила 30 % [23]. По данным Gillam, который объединил данные 45 исследований (N=2137) случаев с микропролактиномами и 39 исследований (N=2226) случаев с макропролактиномами, ремиссия после операции составила 75 % и 34 % соответственно. Однако долгосрочных рецидивов из этой же серии было зарегистрировано всего 18 % для микропролактином и 23 % для макропролактином [24,40]. Можно сделать вывод, что хирургическое лечение не дает желаемых результатов, и целесообразно его применение в комплексе с медикаментозной терапией до и после проведения хирургического вмешательства. В зарубежной литературе также встречается информация об использовании интраоперационного МРТ при трансфеноидальной хирургии аденом гипофиза. В исследование вошли 20 пациентов с макропролактиномами (размеры составили 11–41мм). До начала операции было выполнено МРТ, затем хирурги в соответствии с полученными данными резецировали аденомы, после чего вновь было проведено МРТ сканирование, с целью исключения остаточной ткани аденомы, если выявлялся остаточный участок, то производилась повторная расширенная резекция и затем снова МРТ сканирование. После операции все пациенты наблюдались в течение 3 мес. на базе эндокринологического отделения. Оценивались послеоперационные функции гипофиза, проводилось офтальмологическое обследование и МРТ. Для оценки эффективности использовались результаты МРТ через 3 месяца после резекции. У 12 из 20 пациентов была полная ремиссия (60 %). У 18 из 20 пациентов степень резекции была та же, что и через 3 месяца. У двух больных было подозрение на остаточную ткань опухоли сразу после операции, тогда как

через 3 месяца остатков опухоли не было видно [21]. По результатам данного исследования можно сделать вывод, что использование интраоперационной МРТ диагностики совместно с трансфеналдальной резекцией является перспективным методом лечения аденом гипофиза.

#### *Лучевая терапия*

Лучевая терапия является резервным методом лечения резистентных или злокачественных пролактином [4,3,6]. Хотя комбинация лучевой терапии и медикаментозного лечения или хирургической операции помогает контролировать размер опухоли, часто уровень пролактина остается высоким. Максимальный терапевтический эффект лучевой терапии требует длительного времени, иногда 10–20 лет [30]. Лучевая терапия сопровождается рядом побочных эффектов, таких как гипопитуитаризм, реже повреждение черепных нервов и образование вторичных опухолей [3].

#### *Ведение агрессивных пролактином*

Все агрессивные пролактиномы характеризуются наличием расширения /прорастания в соседние структуры, быстрым ростом опухоли и/или наличием опухоли более 4 см в диаметре, чаще встречающиеся у мужчин [17,18,38]. Симптомы гигантских пролактином зависят не только от уровня пролактина, но и от опухолевого масс-эффекта и связанными с ним нейроофтальмологическими осложнениями [6,34]. Эти пациенты имеют повышенный риск апоплексии гипофиза, внутриопухолевых кровоизлияний, ликворных свищей с ринорреей [18,38]. Уровень пролактина в сыворотке крови при гигантских пролактиномах, как правило, очень высокий, обычно >1000 нг/мл, а иногда превышающий 40 000 нг/мл. Для гигантской пролактиномы нет никакой корреляции между размером опухоли и уровнем пролактина [30]. Для пациентов с такой патологией часто выявляется устойчивость к агонистам дофамина, поэтому медикаментозное лечение проводится с увеличением дозы препарата [27,32,34]. По данным исследования Ohho и cols. у 96,2 % пациентов уровень пролактина при гигантской пролактиноме нормализовался при приеме каберголина в дозе 12 мг в неделю [28]. Также в зарубежной литературе имеется информация об использовании темозоламида, при приеме которого хороший ответ на терапию получен в 15 из 20 случаев гигантских пролактином [10,11]. Хирургическое вмешательство показано при непереносимости или устойчивости к агонистам дофамина, либо при упорном увеличении размеров опухоли с развитием нейро-офтальмологической симптоматики или если происходит быстрая потеря зрения, паралич черепных нервов из-за внутриопухолевого кровоизлияния или апоплексия ножек гипофиза [20,38]. Однако полное хирургическое удаление гигантской опухоли производится редко, ввиду технической сложности и большего риска побочных проявлений [27]. Лучевая терапия имеет ограниченную роль в лечении гигантских пролактином; с одной стороны, из-за ее сомнительной эффективности и, с другой

стороны, из-за осложнений, появляющихся при облучении опухоли.

#### Выводы

Таким образом, приведенные литературные данные показывают, что определение этиологии гиперпролактинемии часто представляет большую проблему для клиницистов, и постановка точного диагноза имеет первостепенное значение перед началом лечения. С целью исключения вторичных причин гиперпролактинемии необходим тщательный сбор клинического анамнеза, включающий оценку приема текущих лекарственных средств, физикальный осмотр, тест на беременность, рутинный биохимический анализ, гормональный профиль. Прогресс в уточнении патогенеза пролактином привел к большим достижениям в области методов диагностики, в том числе более чувствительной диагностики гормонального фона и нейровизуализации (МРТ). После постановки правильного диагноза решающее значение занимает выбор тактики лечения. Агонисты дофаминовых рецепторов являются терапией первой линии для пролактином, так как они эффективны в нормализации сывороточного уровня пролактина и уменьшении размеров опухоли. Однако следует помнить, что уменьшение размеров аденомы гипофиза идет медленнее, чем восстановление гормонального профиля, в связи с этим необходим динамический МРТ-контроль 1 раз в год, с целью оценки эффективности медикаментозной терапии, а также изменения тактики лечения. Хирургический метод лечения обычно показан больным, которые резистентны к медикаментозной терапии или не переносят ее, а также имеющих отрицательные побочные эффекты, либо для тех, кто испытывает выраженные неврологические расстройства. Тем не менее лечебная хирургическая резекция опухоли в качестве основного способа лечения для небольших пролактином недавно привлекла к себе внимание как альтернатива пожизненному приему агонистов дофамина.

#### Список литературы

1. Вагапова Г. Р. Основные клинические проявления и принципы диагностики синдрома гиперпролактинемии // Практическая медицина. – 2010. – № 41. – С. 110-144.
2. Вагапова Г. Р. Современные принципы лечения пролактином // Практическая медицина. – 2010. – № 43. – С.100-105.
3. Далантаева Н.С., Бармина И. И., Дедов И. И., Мельниченко Г. А. и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – № 2. – С.2-8.
4. Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3(85). – С.127-134.

5. Лукьянёнок П.И. Концепция динамического наблюдения за пациентами с гиперпролактинемией с позиций магнитно-резонансной томографии и эндокринологии // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 2-2. – С.177-178.
6. Лукьянёнок П.И. Магнитно-резонансная томография при аденомах гипофиза, ассоциированных с гиперпролактинемиями. Проспективное наблюдение // Методическое пособие. – 2015. – С. 88-102.
7. Лукьянёнок П.И. Магнитно-резонансная томография: контроль консервативного лечения при аденома гипофиза, ассоциированных с гиперпролактинемией // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-1. – С.97-104.
8. Микитюк М.Р., Хижняк О.О., Сулима Т.Н. Сравнительная оценка некоторых показателей углеводного обмена у больных с гормонально- активными аденомами гипофиза // Сахарный диабет. – 2014. – № 1. – С.70-74.
9. Насыбуллина Ф.А., Вагапова Г.Р., Пашаев Б. Ю., Бочкарев Д.В. Возрастные и гендерные особенности клинического течения пролактин- секретирующих аденом гипофиза // Практическая медицина. – 2012. – № 9(65). – С.120-123.
10. Andrea Glezer, Marcello D. Bronstein Prolactinomas // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2015. – V № 44(1). – P.71-78.
11. Andrea Glezer, Marcello D. Bronstein Prolactinoma //Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia. – Mar. 2014. – P.31.
12. Anna Capozzi, Giovanni Scambia, Alfredo Pontecorvi Hiperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach // J. Gynecological Endocrinology. – 2015. – V № 7. – P.506-510.
13. Anna Vong, Jean Anderson Eloy, William T. Coulwell, James K. Lui Update on prolactinomas. Part1: Clinical manifestations and diagnostic challenger // Journal of Clinical neuroscience. – 2015. – V. 10. – P.1562-1567.
14. Anna Vong, Jean Anderson Eloy, William T. Coulwell, James K. Lui Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies // Journal of Clinical neuroscience. – 2015. – V. 10. – P.1568-1574.
15. Astafeva L.I., Kadashev V.A., Kutin M.A., Kalinin P.L. Complications of treatment of prolactinoma by dopamine agonists // Journal Questions Neurokhin N.N. Burdenko. – 2011. – V. 75(2). – P.41-50.
16. Behan LA, O’Sullivan EP, Glynn N, Woods C, Crowley RK, Tun TK, Smith D, Thompson CJ, Agha A. Serum prolactin concentration at presentation of non-functioning pituitary macroadenomas // J Endocrinol Invest. – 201. – V. 36. –P.508–514.

17. Etienne Delgrange, Gerald Raverot, Marie Bex, Pia Burman, Benedicte Decoudier, France Devuyst, Ulla Feldt-Rasmussen, Marianne Andersen and Dominique Maiter Giant prolactinomas in women // *Eur J Endocrinol.* – 2014. – V. 170. – P.31-38.
18. Etual Espinoza, Ernesto Sosa, Victoria Mendoza, Claudia Ramires, Virgilio Melgar, Moises Mercardo Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas // *J. Endocrine.* – 2016. – V. 3. – P.652-659.
19. Hong JW, Lee MK, Kim SH, Lee EJ. Discrimination of prolactinoma from hyperprolactinemic non-functioning adenoma // *J Endocrine.* – 2010. – V. 37. – P.140–147.
20. Iian Shimon, Ernesto Sosa, Victoria Mendoza, Amit Tirosh, Vera Popovic and more Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas // *Article Pituitary.* – 2016. – P.1-8.
21. J. Ramm-Pettersen, J. Berg- Johnsen, Hol PK, S. Roy, J. Bollerslev, T. Schreiner, E. Helseth. Intra-operative MRI facilitates tumour resection during trans-sphenoidal surgery for pituitary adenomas // *Acta Neurochir (Wien).* – 2011. – V. 153(7). – P.1367-1373.
22. Jintao Hu, Xin Zheng, Weihua Zhang, Hui Yang Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis // *J. Pituitary.* – 2015. – V. 18. – P.745-751.
23. Lucio Vilar, Maria Fleseriu, Marcello D. Bronstein Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia.* – 2014. – V. 58(1). – P. 9-22.
24. M. Kars, O.M. Dekkers, A.M. Pereria, J.A. Romijn Update in prolactinomas // *The Netheriands Journal of Medicine.* – 2010. – V. 68(3). – P.104-112.
25. Mark E. Molitch Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma // *Eur J Endocrinol.* – 2015. – V. 172. – P.205-213.
26. Mark E. Molitch Prolactinoma Management // *Endotext.* – 2015.
27. Mark E. Molitch Management of medically refractory prolactinoma // *Journal of Neuro-Oncology.* – 2014. – V. 117(3). – P.421-428.
28. Nazir A. Pala, Bashir A. Laway, Raiz A. Misgar, Rayees A. Dar Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline // *J. Diabetology and Metabolic Syndrome.* – 2015.
29. Onder Onguru, Bulent Duz, Hakan Simsek, Engin Gonul Pituitary macroadenomas (3cm), in young adulthood: Pathologic and proliferative characteristics // *Journal Neurologia i Neurochirurgia.* – 2015. – V. 4. – P.212-216.
30. P. Iglesias, J.J. Diez Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update // *QJM: An International Journal of Medicine.* – 2013. – V. 106 (6). – P.495-504.

31. Pekic S, Stojanovich M, Popovich V Contemporary issues in the evaluation and management of pituitary adenomas // Journal on Endocrine System Disease. – 2015. – V. 307.
32. S. Alsubaie, MH. Almalki Cabergoline treatment in invasive giant prolactinoma // Clin Med Insights Case Rep. – 2014. – V. 7. – P.49-51.
33. Sema Ciftci Dogansen, Ozlem Soyluc Selcukbiricik, Seher Tanriculu, Sema Yarman Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when? // Article Pituitary. – 2016. – V. 19(3). – P.303-310.
34. ShlomoMelmed, Felipe F. Casanueva, Andrwey R. Hoffman Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации международного эндокринологического общества // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2. – С.79-91.
35. Takeno A., Yamamoto M., Okazaki K., Yamauchi T., Toshitsugu S. Successful improvement of metabolic disorders, including osteopenia, by a dopamine agonist in male patient with macroprolactinoma // The American Journal of Case Reports. – 2016. – V. 17. – P.160-164.
36. Timothy R. Smith, Maher Hulou, Kevin T. Huang and more Current indications for the surgical treatment of prolactinomas // Journal of Clinical neuroscience. – 2015. – V. 11. – P.1785-1791.
37. Tirosh A. Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas // A Journal on Endocrine System Disease. – 2015.
38. Vasilev V, Daly AF, Vroonen L, Zacharieva S, Beckers A. Resistant prolactinomas // J Endocrinol Invest. – 2011. – V. 34. – P.312–316.
39. Yona Greenman, Odelia Cooper, Iris Yaish, Iian Shimon, Zvi Ram Treatment of clinically non-functioning pituitary adenomas with dopamine agonists // Eur J Endocrinol. – 2016.
40. Yuan W. Managing the patient with transsphenoidal pituitary tumor resection // J Neurosci Nurs. – 2013. – V. 45. – P.101–107.