

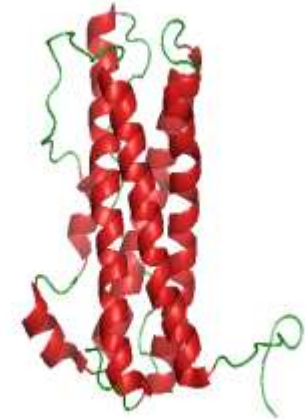


# Гиперпролактинемия

**Бурко Ирина Ивановна**, доцент кафедры клинической эндокринологии  
ИПКпКЗ УО «БГМУ», к.м.н.

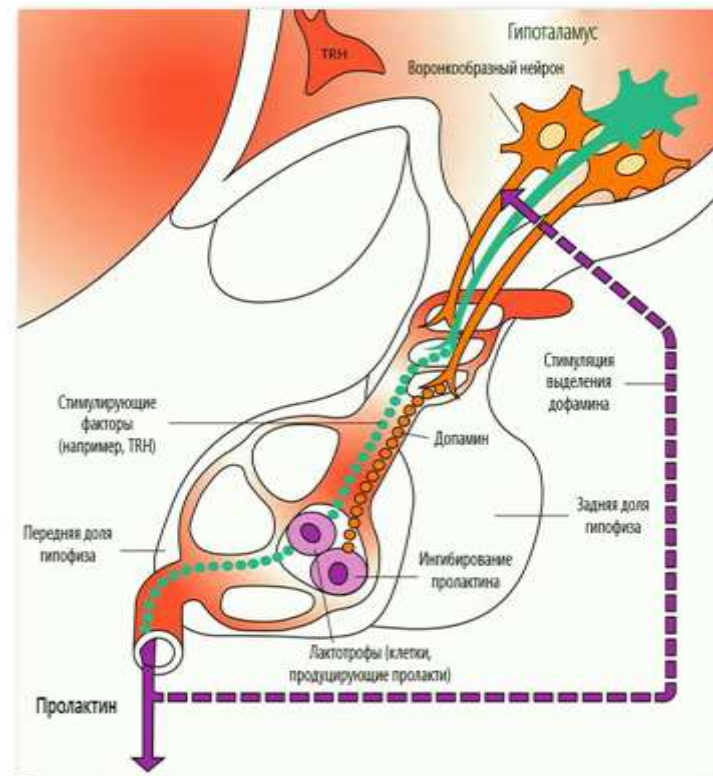
# Пролактин

- Белковый гормон из 199 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу 23 килодальтон
- Секретируется лактотрофными клетками передней доли гипофиза
- Циркадный ритм секреции: наиболее высокий уровень рано утром, наиболее низкий – после полудня
- Циркулирует в крови **в виде различных фракций с разной степенью биологической активности** (А.А. Булатов, А.В. Мартынов, Н.Б. Смирнова, 1997)
- Мономерный пролактин – это активная фракция пролактина, молекулярная масса 23 кДа.
- У 10–25% людей с гиперпролактинемией в сыворотке можно обнаружить «большой» пролактин (40–60 кДа) и **макропролактин** (>150 кДа, связанный с IgG, неактивный).



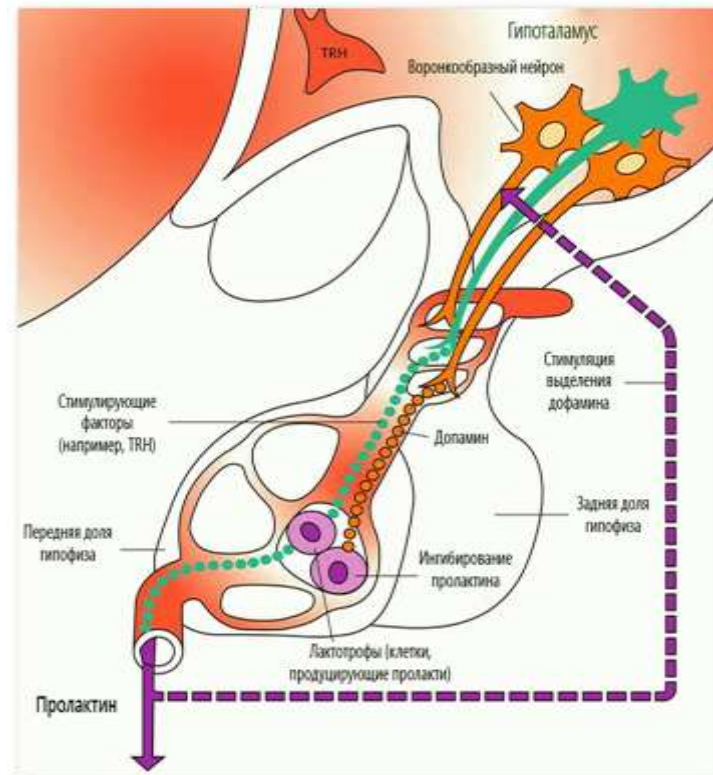
# Гипоталамо-гипофизарная регуляция секреции пролактина (1)

- Регулируется гипоталамическими пролактин-релизинг-факторами и пролактин-ингибирующими факторами.
- Физиологическим ингибитором пролактина является дофамин, который поступает через портальную систему гипофиза и на уровне лактотрофов подавляет синтез и секрецию пролактина через активацию специфических мембранных рецепторов  $D_2$ .



# Гипоталамо-гипофизарная регуляция секреции пролактина (2)

- Тиреотропин-рилизинг-гормон, вазоактивный кишечный пептид и пептиды гистидин, метионин являются, предположительно, пролактин-рилизинг-факторами.
- Тонкий баланс между этими факторами поддерживает уровень пролактина в пределах физиологического диапазона и обеспечивает пульсирующую секрецию гормона.



# Гиперпролактинемия – стойкое повышенное содержание пролактина в крови

- Самая частая причина – аденома гипофиза, секретирующая пролактин – **пролактинома**.
- Пролактинсекретирующие аденомы составляют 50 % всех аденом гипофиза.
- По размеру классифицируются как **микропролактинома** (менее 10 мм в диаметре), **макропролактинома** (10 мм и более) и **гигантская** (40 мм и более).
- 80% пролактином – интраселлярные микроаденомы, не обладают ростовым потенциалом. Чаще не имеют наследственной природы, но могут быть проявлением множественной эндокринной неоплазии (MEN1) или семейных изолированных аденом гипофиза. Еще реже бывают злокачественными.
- Заболеваемость у женщин в три раза выше, чем у мужчин. В возрасте 25-44 лет соотношение женщин и мужчин составляет 5-10:1, после менопаузы выравнивается. Соотношение макропролактином и микропролактином составляет примерно 1:8 у женщин и 4:1 у мужчин.

# Молекулярные патогенетические механизмы

- **Скрининг зародышевой мутации MEN1 целесообразен у пациентов с семейным анамнезом аденом гипофиза и у пациентов в возрасте <30 лет с макроаденомами.**
- Прولاктиномы в основном представляют собой спорадические моноклональные новообразования.
- Соматическая мутация в субъединице B1 фактора сплайсинга 3 ( SF3B1 R625H ) выявлена в 20% пролактином и связана с более высокими уровнями пролактина в сыворотке и потенциально более агрессивным течением, чем пролактиномы без этой мутации.
- Прولاктиномы очень редко связаны с мутациями зародышевой линии, при их наличии начало заболевания обычно в более молодом возрасте, чем при соматических мутациях.
- Макропролактиномы у лиц с MEN1 (которые имеют зародышевые мутации MEN1 ) более агрессивны, чем у лиц без этих мутаций, и могут быть резистентны к терапии.

## Клинические симптомы гиперпролактинемии

являются следствием подавления пролактином оси гипоталамо-гипофиз-гонады и развитием гипогонадотропного гипогонадизма

Симптомы	Женщины	Мужчины
Проявления гипогонадизма	Нарушения менструального цикла (аменорея, олиго-опсоменорея, ановуляторные циклы, нарушение лютеиновой фазы), снижение либидо, бесплодие, галакторея, гирсутизм	Снижение либидо и потенции, признаки дефицита андрогенов, бесплодие, гинекомастия, галакторея
Симптомы наличия объемного процесса в гипоталамо-гипофизарной области	Головная боль, сужение полей зрения, компрессия зрительного нерва, гипопитуитаризм, повышение внутричерепного давления, гидроцефалия, несахарный диабет, ликворея, паралич III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов	
Метаболические и психозэмоциональные эффекты	<b>Ожирение</b> (вторично, на фоне гипогонадизма) и метаболический синдром, нарушение углеводного и жирового обмена, <b>остеопения/остеопороз</b> , утомляемость, общая слабость Аффективная лабильность, астения	

## Другие дефициты гормонов гипофиза при пролактиноме

- Макропролактиномы и, реже, микропролактиномы могут вызывать дефицит **гормона роста (ГР), тиреотропного гормона (ТТГ) и адренокортикотропного гормона (АКТГ)**. Пациентов следует обследовать на наличие сопутствующих клинических проявлений, проверить на дефицит гормонов гипофиза и назначить соответствующее лечение.
- Хирургическая резекция пролактином может устранить гипопитуитаризм, но также может вызвать новые нарушения. Рекомендуется послеоперационное **повторное тестирование примерно через 6–12 недель** после операции в зависимости от исходного размера аденомы, результатов хирургического вмешательства и послеоперационных симптомов.)

## Причины гиперпролактинемии

- Так как пролактин подвержен ингибирующему действию дофамина, гиперпролактинемия может быть вызвана не только опухолевой гиперсекрецией, но и различными физиологическими и патологическими состояниями, а также множественными лекарственными средствами, которые изменяют выработку, транспорт или действие дофамина.
  - Вне зависимости от причины гиперпролактинемии избыточная секреция пролактина ингибирует функцию нейронов кисспептина гипоталамуса и, следовательно, снижает выработку гонадотропин-рилизинг гормона, нарушает ритм секреции ЛГ, ФСГ и, как следствие, приводит к гипогонадизму и бесплодию.
- **Необходимо в клинико-диагностическом поиске дифференцировать патологическую гиперпролактинемию от физиологической**

# Классификация гиперпролактинемии

- **физиологическая гиперпролактинемия** (беременность, лактация, стресс, коитус, физические упражнения);
- **патологическая гиперпролактинемия:**
  - опухолевая (пролактин-секретирующая опухоль гипофиза: пролактинома, маммосоматотропинома, опухоли со смешанной секрецией);
  - опосредованная воздействием на ножку гипофиза (опухолевые образования со сдавлением ножки гипофиза, киста кармана Ратке, гранулематозные и инфильтративные заболевания гипоталамо-гипофизарной области);
  - вторичная (на фоне других заболеваний: гипотиреоз, почечная недостаточность, печеночная недостаточность; нервная анорексия; пирсинг);
  - ятрогенная (лекарственная: блокаторы дофаминовых рецепторов, ингибиторы синтеза дофамина, гипотензивные средства, H<sub>2</sub>антигистаминовые препараты, эстрогены; нейролептики; опиаты; антидепрессанты и др.);
  - идиопатическая

# Показания к определению уровня пролактина

- У пациентов с клиническими подозрениями на гипогонадизм, а именно олиго-аменореей у женщин, эректильной дисфункцией у мужчин, снижением либидо, галактореей или бесплодием у обоих полов и/или
- патологическими находками при МРТ sellaрной области

# Лабораторная диагностика гиперпролактинемии

- Оценку уровня пролактина проводят через 2–3 ч после пробуждения в отсутствие стрессового фактора, строго натощак после ночного периода голодания от 8 до 14 ч.
- Женщинам с сохраненным менструальным циклом целесообразно выполнять исследование в первую (раннюю фолликулярную) фазу менструального цикла.
- Пациенты с гиперпролактинемией, но уровень пролактина в сыворотке крови менее чем в пять раз превышает верхнюю границу нормы (ВГН), должны пройти повторное тестирование на пролактин.
- При подозрении на влияние стресса рекомендуется использовать повторный или канюлированный образец пролактина (стресс повышает ~ в течение 1 часа).
- Размер аденомы гипофиза и уровень пролактина в сыворотке коррелируют; несоответствие требует исследование других возможных причин.
- Первичный гипотиреоз, почечная и печеночная недостаточность признаются причинами легкой гиперпролактинемии.

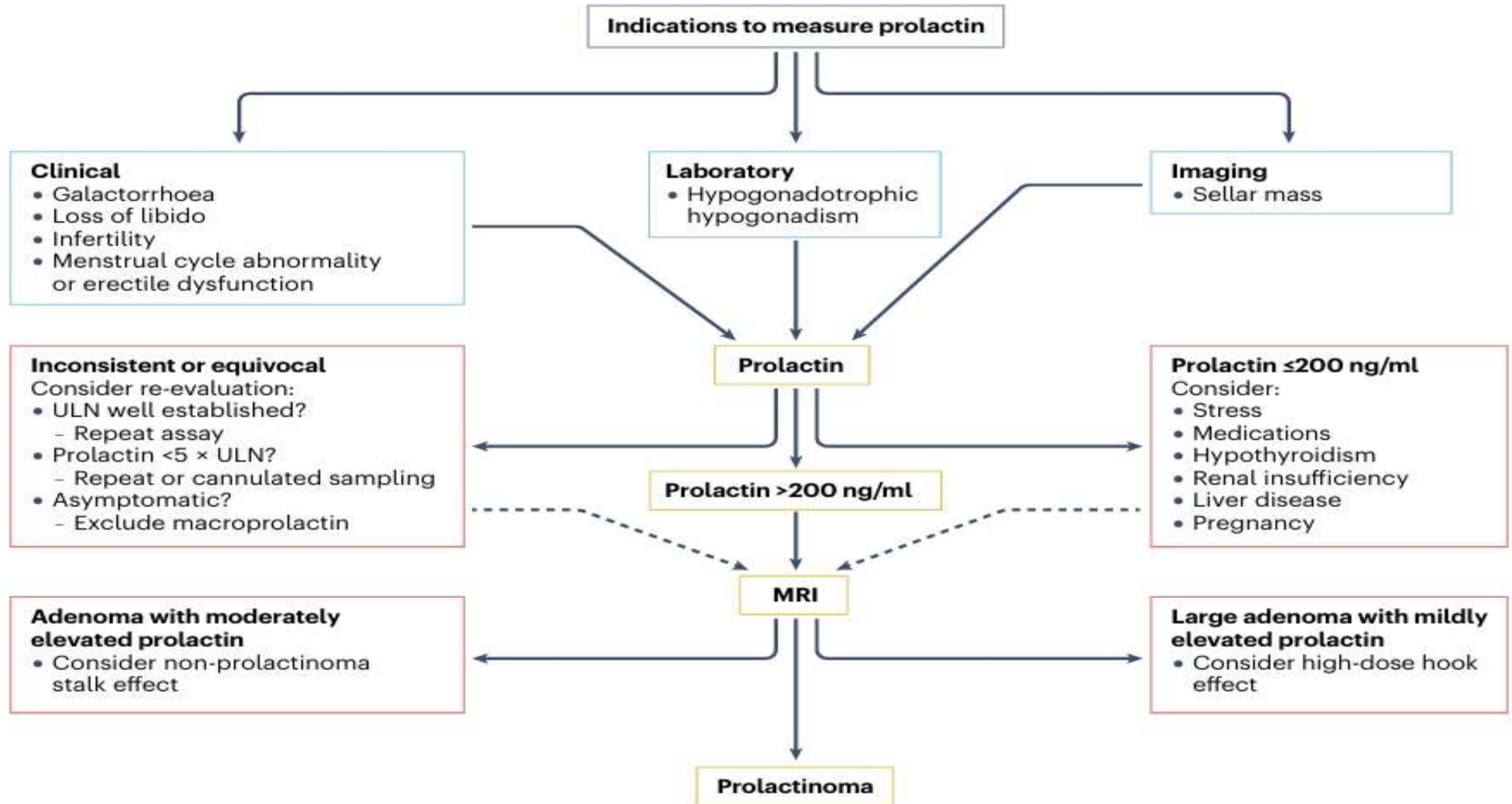
# Лабораторная диагностика гиперпролактинемии

- Рекомендуется **скрининг на макропролактин** у бессимптомных пациентов, пациентов с атипичной клинической картиной, пациентов с противоречивыми результатами разных анализов на пролактин
- Мономерный пролактин – это активные фракции пролактина, молекулярная масса 23 кДа.
- У 10–25% людей с гиперпролактинемией в сыворотке можно обнаружить «большой» пролактин (40–60 кДа) и макропролактин (>150 кДа, связанный с IgG, неактивный).
- Методом выявления макропролактина является реакция преципитации с полиэтиленгликолем.
- **При несоответствии больших размеров аденомы гипофиза и умеренного повышения уровня пролактина рекомендуется разведение сыворотки крови для исключения «НООК»-эффекта**
- «НООК»-эффект — это артефакт в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях
- Величина уровней пролактинемии чаще коррелирует с причиной; уровни пролактина >200-250 нг/мл почти всегда связаны с макропролактиномой

# МРТ-диагностика гиперпролактинемии

- МРТ следует проводить пациентам с подтвержденной гиперпролактинемией на момент постановки диагноза (если нет других неаденоматозных причин гиперпролактинемии), чтобы подтвердить наличие аденомы, оценить ответ аденомы на медикаментозное лечение в последующем.
- Сроки проведения МРТ после начала медикаментозной терапии индивидуальны и зависят от размера аденомы, близости к перекресту зрительных нервов и реакции пролактина на терапию.
- Для лучшей визуализации целесообразно проводить исследование в режиме T1 и T2-взвешенных изображений с применением контрастного усиления.
- Динамическое контрастное усиление МРТ на основе гадолиния важно для первоначальной диагностики пролактиномы. Для последующих МРТ следует разумно использовать гадолиний; с осторожностью у пациентов с ХБП из-за риска нефрогенного системного фиброза.
- В случаях невозможности выполнения МРТ рекомендовано проведение КТ

# Диагностический алгоритм по пролактиномам



# Проблема ведения синдрома гиперпролактинемии

- Характеризуется различными клиническими параметрами и условиями:
  - микро- и макроаденомы,
  - у мужчины или женщины,
  - у беременной женщины или в постменопаузе,
  - у ребенка или пациента пожилого возраста,
  - чувствительна или резистентна к агонистам дофамина,
  - с наличием масс-эффекта или агрессивным течением.

Необходим *индивидуальный подход* в ведении и лечении для разных ситуаций

# Цели лечения зависят от характеристик аденомы и клинической симптоматики

- При микропролактиномах
- **Цель** – купирование клинических симптомов, преимущественно гипогонадизма, галактореи.
- При макропролактиномах:
- **Цель** – купирование клинических симптомов с последующим восстановлением эугонадизма, устранение галактореи
  - +
    - уменьшение размеров опухоли с исчезновением неврологической и офтальмологической симптоматики

# Медикаментозная терапия агонистами дофамина

- **Каберголин** (эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов) – (начальная доза 0,25-0,5 мг/нед внутрь в один/два приема после обеда или перед сном, титрация дозы - на 0,25-0,5 мг с месячным интервалом под контролем уровня пролактина и клинической симптоматики, с недельными интервалами при макропролактиномах с нарушениями зрения; средняя терапевтическая доза **0,5-1 мг/нед**; максимальная – 4,5 -7,0 мг/нед)
- **Бромокриптин** (эрголиновый неселективный агонист дофаминовых рецепторов) – (начальная доза 0,625-1,25 мг/сут внутрь с титрацией дозы, терапевтический диапазон – **2,5 -7,5 мг/сут**; максимальная – 10,0 мг/нед). Обычно дается в двух или трех ежедневных дозах; однако однократная вечерняя доза одинаково эффективна. Для предотвращения побочных эффектов рекомендуется начинать лечение с низкой дозы во время ужина или перед сном и постепенно увеличивать дозу на 1,25 мг каждые 2–7 дней.
- Некоторых пациентов по-прежнему лечат бромокриптином в определенных ситуациях, напр.: хорошо контролируемых бромокриптином в течение многих лет; которые не переносят каберголин; отдельные случаи резистентности к каберголину

# Медикаментозная терапия агонистами дофамина

- Терапия агонистами дофамина – лечение первой линии почти всех пациентов с пролактиномами, включая, микро-, макро- и гигантские аденомы.
- Агонисты дофамина нормализует уровни пролактина в сыворотке почти у 90% пациентов с идиопатической гиперпролактинемией или микропролактиномами и у 75-80% пациентов с макропролактиномами.
- Уменьшение опухоли наблюдается более чем у 90% пациентов с макропролактиномами, получающих каберголин.

Каберголин сегодня рекомендуется в качестве препарата первого выбора из-за его большей эффективности (как с точки зрения нормализации уровня пролактина, так и уменьшения размера опухоли) и лучшей переносимости

## Терапевтическая эффективность каберголина у пациентов с гиперпролактинемией (A. Wang, R. Mullan, M. Lane et al.)

Клинические исходы, критерии	среднее; диапазон
уменьшения размеров опухоли	62%; 20–100%
коррекции дефектов полей зрения	67%; 33–100%
восстановления менструального цикла	78%; 40–100%
лечения бесплодия	53%; 10–100%
улучшения сексуальной функции	67%; 6–100%
исчезновения галактореи	86%; 33–100%
нормализации уровня пролактина	68%; 40–100%

# Лечение микропролактином

- Может быть просто клиническое наблюдение, если гипогонадизм или галакторея не являются клинически значимой проблемой (например, если пациентка, не стремящаяся к беременности, для регуляции МЦ получает эстроген-прогестиновые контрацептивы).
- Рекомендуется заместительная терапия тестостероном у мужчин, получающих лечение агонистами дофамина и имеющих нормальные уровни ПРЛ, через 3-6 мес, если сохраняется гипогонадизм.
- Может быть рассмотрена хирургическое лечение у пациентов с резистентностью/непереносимостью агонистов дофамина.
- Рекомендуется отмена агонистов дофамина у женщин после наступления менопаузы.

# Лечение макропролактином

- **Каберголин** – препарат первой линии, независимо от размера опухоли или наличия/выраженности неврологических и офтальмологических симптомов.
- При хорошем ответе на лечение агонистами дофамина (нормализация ПРЛ и уменьшение размера опухоли) последующее наблюдение с оценкой уровня пролактина и МРТ – контроль (можно раз в один-два года, если пролактин в норме и нет прогрессирования клинической симптоматики).
- **Хирургическое удаление** аденомы опытным нейрохирургом у пациентов без быстрого улучшения (от 2-х недель) тяжелого нейроофтальмологического поражения на агонистах дофамина, или при резистентности/непереносимости агонистов дофамина.

# Лечение макропролактином

- Отмена агонистов дофамина только при полном исчезновении опухолевой массы/уменьшении размера опухоли не менее чем на 50 % и сохранением низконормальных уровней ПРЛ после постепенного снижения агонистов дофамина с оценкой уровня ПРЛ и статуса гонад не реже 1 раз в 3 месяца.
- Не отменять агонисты дофамина у пациентов с персистирующей опухолевой тканью и патологическим уровнем ПРЛ.
- Лучевая терапия – при отсутствии эффекта агонистов дофамина и хирургического лечения; преимущественно радиохирurgia вместо фракционной лучевой терапии, если возможно по расположению опухоли (не близко к зрительному нерву и без диффузной инфильтрации).
- Пациентам с агрессивными пролактиномами и подтвержденным стойким ростом аденомы, несмотря на исчерпание всех методов лечения, рекомендуется химиотерапевтический препарат темозоломид
- После неэффективности темозоломида - ингибиторы иммунных контрольных точек

# Мониторинг лечения

- **Микропролактиномы** – контроль уровня пролактина через 1 мес от начала лечения, а далее регулярно в зависимости от ответа на лечение и уровня пролактина; промежутки между контрольными анализами увеличиваются, особенно при нормальных уровнях пролактина.
- **Макропролактиномы**, особенно инвазивные, контролируют чаще для корректировки дозы, если в этом есть необходимость.
- **Компьютерная периметрия** проводится на старте лечения при макроаденоме с риском сдавления хиазмы зрительного нерва, а далее в зависимости от течения заболевания.
- **Оценка состояния костной ткани** при длительной истории гипогонадизма – исходно, далее – возможно один раз в год.
- При наличии макроаденомы гипофиза необходимо **оценить** другие **тропные функции гипофиза** при постановке диагноза и в зависимости от последующего течения заболевания, и при микроаденоме, если не восстанавливается функция половых желез при стойкой нормализации уровня пролактина

## МРТ-контроль лечения гиперпролактинемии

- При макропролактиномах МРТ следует повторить через 3–6 месяцев после начала лечения агонистами дофамина, поскольку уменьшение размера через 3 месяца после начала приема каберголина может предсказать дальнейший долгосрочный ответ
- При микропролактиномах повторное сканирование зависит от клинического и биохимического наблюдения, но может быть повторено через 1 год или, по крайней мере, при рассмотрении вопроса об отмене агонистов дофамина.
- Также последующий контроль при постоянно повышенном или растущем уровне пролактина в сыворотке.
- Для чувствительных к лечению микропролактином и макропролактином серийная визуализация через 1 год не требуется, если уровень пролактина в сыворотке постоянно не повышается

## МРТ-контроль после хирургического лечения

- МРТ следует выполнить через 3–6 месяцев после операции.
- Повторную визуализацию можно проводить при частично удаленных аденомах, устойчивых к агонистам дофамина, с первоначальными интервалами визуализации 6–12 месяцев.
- Полностью удаленные аденомы следует повторно визуализировать только в том случае, если уровень пролактина в сыворотке повышается или развиваются головные боли, изменения зрения или дисфункция гипофиза.
- Если хирургическое вмешательство проводится в качестве первой линии лечения микропролактиномы и послеоперационная нормализация уровня пролактина в сыворотке достигается, повторная визуализация требуется только при рецидиве гиперпролактинемии.

# Длительность лечения синдрома гиперпролактинемии

- После 2 лет непрерывного лечения проводится оценка эффективности терапии/реклассификация диагноза после отмены лекарственного средства.
- При достижении длительной клинико-гормональной компенсации возможна отмена медикаментозной терапии у пациентов с благоприятными прогностическими факторами:
  - гиперпролактинемия неопухолевого генеза или микроаденома;
  - невысокие уровни пролактина до начала терапии;
  - нормализация уровня пролактина на фоне терапии с последующим снижением дозы агонистов дофамина;
  - уменьшение размера аденомы на фоне терапии (на 50% или менее 10 мм);
  - достижения возраста менопаузы при отсутствии макроаденомы
- В других ситуациях длительность медикаментозной терапии определяется индивидуально, вероятность рецидива максимальна в 1-й год после прекращения терапии и при наличии макроаденомы
- При длительном приеме (более 5 лет) высоких суточных доз агонистов дофамина ( $> 2$  мг/сут) показана эхокардиография и УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства
- После отмены агонистов дофамина уровень пролактина определяется 1 раз в 3 мес в течение 1-го года наблюдения, далее ежегодно в течение минимум 5 лет.

# Лекарственная гиперпролактинемия (1)

- Многие лекарства могут повышать уровень пролактина в сыворотке с помощью различных механизмов. Наиболее распространенные – антагонизм к рецептору дофамина 2 типа (D2R), а также ингибирование синтеза дофамина, истощение дофамина и влияние на метаболизм или действие серотонина.
- Антипсихотропные препараты и антидепрессанты являются наиболее частыми.
- Возникновение и степень увеличения пролактина зависят от конкретного препарата, но существует индивидуальная восприимчивость из-за возраста, пола и полиморфизма D2R.
- **Уровни ПРЛ обычно ниже 100 нг/мл, но у некоторых пациентов значения выше.**
- Противорвотные и прокинетические препараты домперидон, метоклопрамид и L-сульпирид вызывают резкое повышение уровней пролактина из-за антагонизма в области D2R. Этот эффект не следует упускать из виду, поскольку они являются безрецептурными препаратами.
- Оценить уровень пролактина перед началом лечения нейролептиками

# Лекарственная гиперпролактинемия (2)

## Ятрогенные причины гиперпролактинемии

- **Антипсихотические препараты**
  - Антипсихотики первого поколения или типичные: фенотиазины, тioxантены, бутирофеноны.
  - Атипичные нейролептики второго поколения: амисульпирид, рисперидон
- **Антидепрессанты**
  - Трициклические: имипрамин, амитриптилин
  - Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- **Сердечно-сосудистые препараты**
  - Резерпин, верапамил, α-метил-ДОФА
- **Желудочно-кишечные препараты**
  - Метоклопрамид, домперидон, L-сульпирид, циметидин, ранитидин
- Опиоиды, морфин, кокаин, марихуана
- Анестетики
- Эстрогены

## Активность некоторых нейролептиков по повышению уровня пролактина

Активность	Препараты
Высокая	Типичные нейролептики
Менее высокая	Атипичные нейролептики
Высокая	Рisperидон (21,5-89,0%), сульпирид, амисульпирид (39,9%) У женщин – тиоридазин, перициазин, трифлуоперазин
<b>Умеренная активность</b>	<b>Клозапин, кветиапин (4,4%)</b>
<b>Низкая активность</b>	<b>Хлорпротиксен, флуфеназин, перфеназин, арипипразол, zipразидон и оланзапин</b>

Дополнительным вариантом является использование арипипразола, атипичного антипсихотического средства с активностью агониста и антогониста дофамина, которое может снижать уровни пролактина (при шизофрении)

## Лекарственная гиперпролактинемия (3)

- При подозрении на развитие медикаментозной гиперпролактинемии, рекомендуется повторное определение уровня пролактина через 72 часа после отмены препарата, если таковая не несет риск для пациента *(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)*.
- У пациентов со стойкой гиперпролактинемией и невозможностью полной отмены препарата рекомендуется проведение МРТ-исследования головного мозга для исключения опухолей гипоталамо-гипофизарной области *(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)*.
- При доказанности опухолевой природы гиперпролактинемии – лечение согласно рекомендациям по лечению гиперпролактинемии опухолевого генеза

## Лекарственная гиперпролактинемия (4)

- Лечение лекарственной гиперпролактинемии рекомендуется начинать с прекращения приема препарата. Если отмена терапии неприемлема, следует оценить возможность применения альтернативных препаратов.
- При невозможности отмены/замены психотропного лекарственного средства, необходимо рассмотреть целесообразность назначения агонистов дофамина после консультации с психиатром для оценки риска развития психозов (*уровень доказательности 3, класс рекомендаций C*).
- Рассматривается заместительная терапия эстрогенами у женщин и тестостероном у мужчин с симптоматическим гипогонадизмом и/или сниженной плотностью кости.
- При наличии асимптоматической лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии пациенты не нуждаются в проведении специфического лечения (*уровень доказательности 2, класс рекомендаций B*).

# Варианты коррекции синдрома гиперпролактинемии, вызванного применением нейролептиков



Снижение дозы  
нейролептика



Перевод  
пациента на  
альтернативный  
препарат с  
незначительным  
влиянием либо  
отсутствием  
влияния на  
уровень  
пролактина



Присоединение  
агонистов  
дофаминовых  
рецепторов  
(каберголин,  
бромокриптин)



# Планирование беременности у женщин с гиперпролактинемией/пролактиномами

- Основная цель лечения – **восстановление овуляторных менструальных циклов и фертильности**
- Лечение проводится **агонистами дофамина** (терапия первой линии):
  - каберголин
  - } минимальные эффективные дозы
  - бромокриптин
- Восстановление овуляции и фертильности, как правило, происходит после нормализации уровня пролактина на фоне лечения, в среднем **не менее 1 года**; может ранее – барьерные средства контрацепции
- При макроаденомах – лечение **до 2-х лет** перед планируемым зачатием
- Беременность разрешают при нормализации уровня пролактина и уменьшении размера опухоли менее 10 мм
- В отдельных случаях – в случае роста опухоли и/или нечувствительности/непереносимости медикаментозной терапии может быть проведено хирургическое лечение (перед этим оценить риск развития послеоперационного гипопитуитаризма)



## Ведение пациенток с пролактиномами во время беременности

- При подтверждении факта наступления беременности агонисты дофамина, как правило, отменяются (1; высокий уровень доказательности).
- Измерение уровня пролактина у беременных женщин с пролактиномами в период гестации проводить нецелесообразно (1; высокий уровень доказательности).
- Беременность – состояние физиологической гиперпролактинемии
- Повышение уровня пролактина после отмены агонистов дофамина в начале беременности и далее объективно не отражает изменения размеров опухоли или ее активности
- Рекомендуется наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога, офтальмолога:
- -при микроаденоме: 1 раз в триместр
- -при макроаденоме: 1 раз в месяц и офтальмолог /периметрия 1 раз в 2-3 мес



## Ведение пациенток с пролактиномами во время беременности

- Для женщин с небольшой интраселлярной микропролактиномой и нормальной функцией гипофиза до беременности нет необходимости в рутинном эндокринологическом наблюдении во время беременности
- При определенных обстоятельствах агонисты дофамина могут назначаться в течение более длительного периода беременности:
  - с макропролактиномами с близким расположением опухоли к хиазме или кавернозным синусам;
  - при выявлении роста опухоли/прогрессировании симптоматики

Тщательное и регулярное наблюдение за ростом опухоли у беременных с макропролактиномой или пролактиномой вблизи перекреста зрительных нервов
- При подозрении на рост объемного образования рекомендуется проведением МРТ головного мозга без контрастирования не ранее второго триместра беременности



## Ведение пациенток с пролактиномами во время беременности

- Возможно возобновление приема агонистов дофамина при беременности в случае появления симптомов прогрессирующего роста пролактиномы.
- Хирургическое вмешательство следует использовать только в случае неэффективности лечения или симптоматической апоплексии
- Для женщин с пролактиномой грудное вскармливание обычно возможно и не противопоказано, но рекомендуется учитывать индивидуальные обстоятельства, такие как размер опухоли и симптомы
- Рекомендуется повторно оценивать статус пролактиномы после беременности для решения вопроса о необходимости возобновления медикаментозной терапии (через 6-8 недель после родов или окончания грудного вскармливания).

# Ведение пациенток с пролактиномами во время беременности

## Влияние беременности на размер опухоли

- Риск значимого увеличения опухоли (т.е. приводящего к появлению зрительных нарушений или головных болей):
  - Микроаденома 1-2%
  - Макроаденома 15-35%
  - Макроаденома после хирургического лечения и/или лучевой терапии перед беременностью – 4-7%

## Влияние агонистов дофамина на плод

- Безопасны на ранних сроках беременности
- Нет увеличения частоты врожденных пороков развития и самопроизвольных выкидышей; частота осложнений в отношении исходов для плода была сходной с таковой в нормальной популяции
- Доступные данные о детях, матери которых получали агонисты дофамина в течение беременности, показывают пренебрежимо малую частоту врожденных нарушений
- Каберголин в настоящее время используется все чаще, так как имеет лучшую переносимость.



## Клинический случай

- Пациентка Т., 25 лет
- Не беременеет в течение 1,5 лет
- МЦ нерегулярный в течение 2 лет, 28-43 дня, периодически принимала дюфастон 20 мг/сут для регуляции МЦ
- По бесплодию не обследовалась
- ИППП отрицает
- Объективно: ИМТ – 21 кг/м<sup>2</sup>, клинических признаков гиперандрогении нет
- Выделения из сосков отсутствуют
- Щитовидная железа пальпируется – без особенностей



## Клинический случай

- Гормональный анализ 03.12.2014 (3-й день МЦ):
- ТТТ 1,33 мМЕ/л, АТ-ТПО - 35
- **Пролактин – 814,9 мМЕ/л**
- ФСГ – 3,4 МЕ/л
- ЛГ – 2,7 МЕ/л
- Тест св – 1,12 нг/мл
- Эстрадиол – 0,1 нм/л
- Инсулин – 6,6 мкМЕ/л
- ДГЭАс – 99,8 мкг/мл, 17-ОНП – 1,28 нг/мл
- Гормональный анализ 25.12.2014: прогестерон – 3,2 нм/л (25-й день МЦ)
- Гормональный анализ 15.01.2015: **пролактин – 754,5 мМЕ/л**



## Клинический случай

- УЗИ ЩЖ 01.10.2014: 10,0 см<sup>3</sup>, признаки тиреоидита
- Фолликулометрия: доминантный фолликул отсутствует
- Спермограмма: сперма фертильна
- ПЦР (микопlasма, уреapлазма, хламидия) – не обнаружено.



## Клинический случай

- МРТ гипофиза 19.02.2015
- Заключение: МРТ- признаки микроаденомы гипофиза





## Клинический случай

- **Диагноз:** Бесплодие 1, связанное с ановуляторной дисфункцией.  
Синдром гиперпролактинемии на фоне микроаденомы гипофиза.
- **Назначен:**
- Каберголин 0,5 мг/нед



## Клинический случай

- Восстановление регулярного МЦ 28-29 дней – через 4 мес терапии
- Фолликулометрия 30.09.2015 (16-й день МЦ): правый яичник – доминантный фолликул 17 мм
- Пролактин – 256,6; 198,5; 297,8 мМЕ/л (периодический контроль на фоне лечения)
- УЗИ ОМТ 09.12 2015: в полости матки определяется плодное яйцо, диаметром 24 мм с эмбрионом. КТР эмбриона (7 нед 4 дня) Сердцебиение определяется. Желточный мешок диаметром 5,3 мм. Хорион формируется на передней стенке матки
- Пролактин от 08.11.2015 – 5076 мМЕ/л



## Клинический случай

- Заключение: Беременность раннего срока
- Назначения:
  - - отменить прием каберголина
- Беременность протекала без осложнений
- Роды в 40 нед , ребенок здоров
- Грудное вскармливание

# Пролактиномы у детей: эпидемиология

- Аденомы гипофиза редко встречаются у детей и подростков; составляют 3–4% всех внутричерепных опухолей в этой возрастной группе.<sup>1</sup>
- Средний возраст при постановке диагноза –  $16,1 \pm 2,5$  года (4,5–20 лет). Частота пролактином в этой возрастной группе – 0,1 на 1 000 000 детей, причем чаще диагностируются у девочек, чем у мальчиков - 80% и 20% соответственно<sup>2</sup>.
- Макропролактиномы/микропролактиномы – 58%/42%.
- Пролактиномы крупнее и чаще инвазивны у мальчиков, чем у девочек<sup>3</sup>.

1. McNeill KA. Epidemiology of brain tumors. Neurologic Clinics 2016 34 981–998. .

2. Hoffmann A, Adelman S, Lohle K, Claviez A & Müller HL. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. European Journal of Pediatrics 2018 177 125–132..

3. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, Raverot G, Kamenicky P, Bouligand J, Guichon-Mantel A, Linglart A, Souchon PF, Nicolino M et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients.

# Пролактиномы у детей: клинические признаки

- Аменорея первичная или вторичная у девочек, галакторея, задержка полового развития (вследствие гипогонадотропного гипогонадизма).
- Апоплексия и агрессивное поведение пролактиномы чаще встречаются у детей, чем у взрослых. Вновь возникшая сильная головная боль, потеря зрения – признаки гипофизарного кровоизлияния и апоплексии<sup>1 2</sup>.
- Детям с макропролактиномой необходимо пройти генетическое тестирование на мутации зародышевой линии MEN1 и AIP<sup>3</sup>.
- Пролактиномы в составе генетических синдромов могут быть более агрессивны.

1. Culpin, E. et al. Pituitary tumour apoplexy within prolactinomas in children: a more aggressive condition? Pituitary 21, 474-479 (2018).

2. Jankowski, P. P. et al. Pituitary tumor apoplexy in adolescents. World Neurosurg. 83, 644-651 (2015).

3. Martinez de LaPiscina, I. et al. Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas. Eur. J. Endocrinol. 185, 485-496 (2021).

# Пролактиномы у детей: лечение

- Цель лечения – восстановление нормальной функции гонад и уменьшение размеров опухоли.
- Агонисты дофамина – терапия первой линии при микро- и макроаденомах.<sup>1</sup>
- Нормализация уровня пролактина - бромокриптин/каберголин (средняя доза 2мг/нед) – менее 70% и 74-87% соответственно<sup>3</sup>. Уменьшение размеров опухоли в 80% случаев.
- Терапию агонистами дофамина начинают с низких доз (например, 0,25 мг каберголина в неделю), с медленным увеличением дозы из-за увеличения вероятности возникновения побочных эффектов.
- Побочные эффекты – у 3-5% тошнота и рвота, у 5% ортостатическая гипотензия.
- Хирургическое вмешательство следует рассматривать у детей с угрозой зрению, при наличии тяжелых неврологических симптомов или утечки спинномозговой жидкости или при резистентности/непереносимости образования к терапии агонистами дофамина.
- Потенциальные хирургические осложнения – постоянный или транзиторный несахарный диабет, менингит, утечка спинномозговой жидкости и гипопитуитаризм.

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA & Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 273–288.

2. Hoffmann A, Adelman S, Lohle K, Claviez A & Müller HL. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *European Journal of Pediatrics* 2018 177 125–132.

3. Gillam MP, Fideleff H, Boquete HR & Molitch ME. Prolactin excess: treatment and toxicity. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2004 2 (Supplement 1) 108–114.

Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, Raverot G, Kamenicky P, Bouligand J, Guichon-Mantel A, Linglart A, Souchon PF, Nicolino M et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 1177–1186.

Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P & Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and longterm outcome with different therapeutic approaches. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000 13 261–267.

9 Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G & Lombardi G. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 2777–2780.

Steele CA, MacFarlane IA, Blair J, Cuthbertson DJ, Didi M, Mallucci C, Javadpour M & Daousi C. Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *European Journal of Endocrinology* 2010 163 515–522.

# Пролактиномы у детей

- Трансфеноидальная аденомэктомия. Хирургический доступ более трудный у маленьких детей по анатомическим причинам. Частота рецидивов пролактиномы после нейрохирургического вмешательства, выше, чем у взрослых (30% против 20%).
- Лучевая терапия ограничена пациентами с агрессивной аденомой, которая не реагирует на терапию агонистами дофамина и хирургическое вмешательство.
- Данных о влиянии как лучевой терапии, так и радиохирургии у детей и подростков с пролактиномами мало.
- Лечение ГР редко требуется, поскольку терапии агонистами дофамина обычно достаточно для нормализации дефицита ГР и восстановления роста. У детей с остатками опухоли, нуждающихся в заместительной терапии гормоном роста, необходимо более тщательное наблюдение.

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA & Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 273–288.

2. Hoffmann A, Adelman S, Lohle K, Claviez A & Müller HL. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *European Journal of Pediatrics* 2018 177 125–132.

3. Gillam MP, Fideleff H, Boquete HR & Molitch ME. Prolactin excess: treatment and toxicity. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2004 2 (Supplement 1) 108–114.

Salenave S, Ancelle D, Bahouge T, Raverot G, Kamenicky P, Bouligand J, Guichon-Mantel A, Linglart A, Souchon PF, Nicolino M et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 1177–1186.

Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P & Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000 13 261–267.

9 Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G & Lombardi G. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 2777–2780.

Steele CA, MacFarlane IA, Blair J, Cuthbertson DJ, Didi M, Mallucci C, Javadpour M & Daousi C. Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *European Journal of Endocrinology* 2010 163 515–522.

# Клинический случай

**Пациентка М., 23 года (20.03.2000 г.р.) направлена в «Центр планирования семьи» для рассмотрения вопроса о заборе и консервации собственных яйцеклеток.**

**Причина: длительная стойкая гиперпролактинемия и низконормальный уровень АМГ – негативный прогноз фертильности.**

**Показана консультация репродуктолога**

## Анамнез

**2015 год.** В возрасте 15 лет в связи с первичной аменореей прошла обследование, в процессе которого выявили гиперпролактинемия и макроаденому гипофиза

**2016 год.** Хирургическое лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии – трансназальное эндоскопическое удаление опухоли

**19.11.2021 г.** Консультирована доцентом кафедры неврологии и нейрохирургии БелМАПО, к.м.н. Журавлевым В.А.

## Диагноз:

Пролактинсекретирующая макроаденома гипофиза. Состояние после хирургического лечения - трансназальное эндоскопическое удаление опухоли (2016 год); медикаментозная субкомпенсация.

По данным МРТ головного мозга от 19.11.2021 г. – признаков рецидива нет.

В нейрохирургическом лечении не нуждается.

Рекомендовано: наблюдение и лечение у эндокринолога по месту жительства. Осмотр офтальмолога (острота и поля зрения) 1 раз в год. Контроль МРТ головного мозга через 24-36 мес. с последующей консультацией нейрохирурга РНПЦ ННХ.

## Данные обследования:

Менструальный цикл регулярный, 28 дней.

В настоящее время принимает левотироксин 100 мкг/сут, каберголин 1 мг/нед ( 2 таблетки по 0,5 мг), вит Д3 5000 МЕ/сут.

## Гормональный анализ 04.02.2022 (3-й день МЦ):

ТТТ – 2,95 мМЕ/л, свТ4 – 14,81, АТ-ТПО < 3 Ед/мл

**Пролактин – 673,2 мкМЕ/мл (102-496), мономерный – 419,8 мкМЕ/мл (73-381)**

ФСГ – 8,93 мМЕд/мл (1,37-9,90)

ЛГ – 4,15 мМЕд/мл (1,68-15,00)

Тестостерон – 1,19 нмоль/л (0,52-1,72)

АМГ – 2,09 нг/мл (0,96-13,34)

**Вит 25(ОН)Д – 15 нг/мл, кальций – 2,35 нмоль/л (2,1-2,55)**

17-ОНП – 1,88 нмоль/л (0,30-2,42)

**Гормональный анализ 23.03.2022 :** прогестерон – 20,4 нмоль/л (22-й день МЦ) (7,0-56,6)

**УЗИ ЩЖ 22.03.2022:** 7,6 см<sup>3</sup> (9,16-17,28), экзогенность нормальная, структура однородная, множественные кисты LD до 3,2 мм, LS до 2,6 мм.

**УЗИ ОМТ (16 день МЦ):** в правом яичнике 9 антральных фолликулов и ЖТ 21 мм, в левом – до 3-4 антральных фолликулов; эндометрий 7 мм.

## Диагноз:

Синдром гиперпролактинемии, мед.субкомпенсация. Состояние после оперативного удаления макроаденомы гипофиза (пролактиномы). Вторичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Дефицит витамина Д.

## Вторичные гиперпролактинемии

- Уровни пролактина обычно незначительно повышены.
- При циррозе печени уровень ПРЛ увеличивается за счет увеличения эстрогенов и снижения чувствительности D2R<sup>1</sup>.
- Повышение уровня пролактина при первичном гипотиреозе коррелирует с тяжестью гипотиреоза. Гиперплазия тиротрофных и лактотрофных клеток вследствие стимуляции TRГ может вызвать рентгенологически очевидное увеличение размера гипофиза и ложный диагноз аденомы гипофиза у молодых пациентов, у которых заместительная терапия тироксином нормализует размер гипофиза и уровни ПРЛ<sup>2</sup>.
- Уровни ПРЛ повышены у 11-16% пациентов с СПКЯ, и у 50-70% из них действительно есть микроП. Повышение уровня ПРЛ, как правило, незначительное, но может способствовать гиперандрогении<sup>3</sup>.

1. Balakrishnan CH & Rajeev H. Correlation of serum prolactin level to Child Pugh scoring system in cirrhosis of liver. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2017 11 OC30–OC33.

2. Khawaja NM, Taher BM, Barham ME, Naser AA, Hadidy AM, Ahmad AT, Hamamy HA, Yaghi NA & Ajlouni KM. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism. Endocrine Practice 2006 12 29–34.

3. Chanson P & Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism 2019 33 101290.

4. Samperi I, Lithgow K & Karavitaki N. Hyperprolactinemia. Journal of Clinical Medicine 2019 8 2203.

## Вторичные гиперпролактинемии

- При хроническом заболевании почек сниженный почечный клиренс и дисбаланс нейротрансмиттеров повышают уровень ПРЛ в диапазоне 30–100 нг/мл.
- Уровни ПРЛ могут быть еще выше у пациентов с хроническим заболеванием почек, принимающих лекарства, препятствующие дофаминергическому ингибированию ПРЛ. Трансплантация почки восстанавливает нормальный уровень пролактина у пациентов с ХПН.
- Гиперпролактинемия у больных ХПН, находящихся на хроническом гемодиализе, может быть клинически значимой и влиять на такие показатели, как половая функция, костный метаболизм. В таких случаях целесообразно назначение агонистов дофамина.
- Высокие значения ПРЛ не исключают наличия пролактиномы.



Вопросы?