

УДК: 616.895.87

Мануйлова Н.И.,

*Студент 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

Шумский И.В.,

*Студент 5 курс, Международный факультет,
специалитет “Педиатрия”*

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Россия, г. Москва

Протченко Д.В.,

*Студент 5 курс, педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

Тюркина Ю.А.,

*Студент 5 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Россия, г. Москва

ПРОЛАКТИНОМА

Аннотация: пролактинома – пролактин-секретирующая опухоль гипофиза, которая является наиболее распространенной секреторной опухолью гипофиза, составляющая до 40% всех аденом гипофиза. Пролактинома может приводить к широкому спектру симптомов либо из-за масс-эффекта, либо из-за гиперсекреции пролактина. В нашем исследовании мы отразили диагностику, лечение и осложнения пролактиномы, а также важность подхода межпрофессиональной команды к их лечению.

Ключевые слова: пролактинома, опухоли гипофиза, гиперпролактинемия, НООК-эффект, апоплексия гипофиза.

Annotation: *prolactin-secreting tumors of the pituitary gland, also known as prolactinomas, are the most common secretory tumors of the pituitary gland, accounting for up to 40 percent of pituitary adenomas. Prolactinomas can lead to a wide variety of symptoms, either due to mass effect or hypersecretion of prolactin. This activity illustrates the evaluation, treatment, and complications of prolactinomas and the importance of an interprofessional team approach to its management.*

Key words: *prolactinoma, tumors of the pituitary gland, hyperprolactinemia, Hook effect, pituitary apoplexy.*

1. Введение

Пролактинома – пролактин-секретирующая опухоль гипофиза, которая является наиболее распространенной секреторной опухолью гипофиза, составляющая до 40% всех аденом гипофиза. Пролактинома вызывает широкий спектр симптомов, обусловленных либо масс-эффектом опухоли, либо гиперсекрецией пролактина. В зависимости от размера пролактиномы могут быть классифицированы как микропролактинома (менее 10 мм), макропролактинома (более 10 мм) или гигантская пролактинома (более 4 см). Гиперпролактинемия не всегда обусловлена пролактиномой, и при дифференциальной диагностике следует учитывать и другие причины, такие как беременность, прием лекарств, гипотиреоз и воздействие гипоталамуса на другие опухоли гипофиза [1,2].

2. Этиология

Точная причина возникновения пролактиномы плохо изучена. Пролактиномы возникают в результате моноклонального размножения лактотрофов гипофиза, подвергшихся соматической мутации. В аденоме

гипофиза, главным образом в пролактиноме, обнаружена сверхэкспрессия гена, трансформирующего опухоль гипофиза (РТТГ), и мутация рецептора фактора роста фибробластов 4 (FGF4). Большинство пролактином имеют спорадическое происхождение, но могут встречаться и в составе семейных синдромов. Описаны семейные изолированные пролактиномы и другие аденомы гипофиза. Опухоль может быть частью множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН 1 типа); до 15-60 % пациентов с МЭН 1 типа могут иметь аденомы гипофиза, и большинство из них – пролактиномы [3,4].

3. Эпидемиология

Пролактинома составляет до 40% всех клинически распознаваемых аденом гипофиза. Средняя распространенность пролактиномы оценивается примерно в 10 на 100 000 среди мужчин и 30 на 100 000 среди женщин, с пиком распространенности у женщин в возрасте от 25 до 34 лет. Среди пациентов с пролактиномами до 60% мужчин имеют макропролактиномы, а 90% женщин - микропролактиномы.

4. Патоморфология

Пролактиномы возникают в результате моноклонального размножения лактотрофов гипофиза и в большинстве случаев являются доброкачественными, часто резко демаркированными без признаков инвазии. Некоторые пролактиномы могут вести себя агрессивно, проникая в окружающие ткани, при этом плеоморфные клетки опухоли обычно обладают повышенной митотической активностью. Злокачественной пролактинома называется тогда, когда есть отдаленные экстракраниальные метастазы. Чаще всего пролактинома поражает латеральные отделы передней доли гипофиза [5].

В редких случаях встречаются смешанные опухоли, секретирующие соматотропный гормон (СТГ) и пролактин, адренкортикотропный гормон

(АКТГ) и пролактин или тиреотропный гормон (ТТГ) и пролактин, что распознается с помощью иммуногистохимического анализа.

Микроаденомы (размером менее 1 см) обычно ограничиваются турецким седлом и не вызывают никаких симптомов компрессии головного мозга, а макроаденомы (более 1 см) могут распространяться на соседние структуры, такие как зрительный бугор, кавернозные синусы, и вызывать различные компрессионные симптомы, такие как дефекты поля зрения, паралич черепных нервов и головные боли. Симптомы микроаденомы в основном связаны с повышенным уровнем пролактина.

Уровень пролактина обычно прямо пропорционален размеру опухоли: менее 200 нг/мл при размере менее 1 см, от 200 нг/мл до 1000 нг/мл при размере от 1 см до 2 см и более 1000 нг/мл при размере опухоли более 2 см в диаметре. Если уровень пролактина не соответствует размеру опухоли, то это может быть связано либо с недостаточной дифференцировкой клеток пролактиномы, либо с наличием в опухоли крупного кистозного компонента.

Гипоталамус оказывает преимущественно тормозящее влияние на секрецию пролактина через дофамин, и любой фактор, нарушающий этот механизм, вызывает гиперпролактинемию. Важно рассмотреть различные причины гиперпролактинемии, поскольку повышенная секреция пролактина отмечается при многих физиологических и патологических состояниях, помимо пролактиномы.

5. Анамнез и физикальное обследование

Пролактинома клинически проявляется из-за масс-эффекта опухоли или из-за гиперпролактинемии. Микропролактиномы (менее 1 см) могут сопровождаться симптомами гиперпролактинемии или выявляться случайно при нейровизуализации, проводимой по другим причинам. Макропролактиномы, напротив, проявляются объемным воздействием на окружающие ткани и структуры.

Признаки и симптомы, связанные с масс-эффектом:

1. Головная боль
2. Изменения зрения – дефекты зрительного поля, нечеткость зрения, снижение остроты зрения
3. Параличи черепных нервов - особенно при инвазивных опухолях или апоплексии гипофиза
4. Судороги, гидроцефалия и односторонний экзофтальм – редкие проявления
5. Апоплексия гипофиза – это неотложное состояние, вызванное спонтанным кровоизлиянием в опухоль гипофиза и проявляющееся сильными головными болями, изменениями зрения и пангипопитуитаризмом.

Признаки и симптомы гиперпролактинемии:

У мужчин:

1. Сниженное либидо
2. Импотенция
3. Эректильная дисфункция
4. Олигозооспермия (вследствие вторичного гипогонадизма)

У женщин:

1. Олигоменорея, аменорея
2. Бесплодие, потеря либидо
3. Галакторея

Дети и подростки:

1. Задержка поста
2. Задержка полового развития
3. Первичная аменорея

Другие признаки, такие как остеопения, повышенная тревожность, депрессия, усталость и эмоциональная нестабильность, могут наблюдаться у

обоих полов. Около 10 % пролактином могут секретировать СТГ, поэтому у таких пациентов может наблюдаться гигантизм/акромегалия.

6. Диагностика

Подробный анамнез и физикальное обследование необходимы для исключения других причин гиперпролактинемии и документирования любых нарушений поля зрения, галактореи, изменений роста, гипопитуитаризма, нарушений менструального цикла, импотенции, бесплодия. Необходимо провести исследование полей зрения у офтальмолога, особенно при макроаденомах [6,7,8]. При обследовании необходимо учитывать следующие дифференциальные диагнозы:

Физиологические причины:

- Беременность
- Грудное вскармливание
- Стресс

Патологические причины:

- Гипоталамические расстройства
 - Краниофарингиомы, менингиомы, дисгерминомы
 - Несекретирующая аденома гипофиза
 - Саркоидоз, гистиоцитоз X
 - Краниальное облучение
- Гипофизарные расстройства
 - Пролактинома
 - Акромегалия/кушинговая болезнь
 - Синдром пустого турецкого седла
 - Лимфоцитарный гипофизит
- Прием препаратов (антагонисты дофамина)
 - Антипсихотики
 - Трициклические антидепрессанты, СИОЗС

- Противорвотные: метоклопрамид, домперидон, прохлорперазин
- Антигипертензивные: верапамил, альфа-метилдопа
- Опиоидные анальгетики: морфин, метадон
- Гипотиреоз
- Идиопатическая гиперпролактинемия

7. Лабораторные исследования

Анализ начинается с определения уровня пролактина в сыворотке крови. Если уровень пролактина высок, необходимо провести комплексную метаболическую панель, ТТГ и тест на беременность (для женщин детородного возраста). Оценка других гормонов гипофиза, включая кортизол, АКТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ и тестостерон/эстрадиол, должна проводиться с учетом возраста и пола, чтобы исключить гипопитуитаризм или другие секретирующие опухоли [9,10,11].

У пациентов может быть очень высокий уровень пролактина, однако при измерении он может оказаться ложно низким из-за явления, называемого «НООК-эффект». При подозрении на это поможет серийное разведение образца сыворотки и повторное измерение уровня пролактина.

Еще одно состояние, при котором измеренный уровень пролактина может быть высоким, хотя истинный уровень пролактина низкий, – это когда у пациентов имеется пролактин с более высокой молекулярной массой, называемый макропролактином. Уровень макропролактина должен быть получен при бессимптомной гиперпролактинемии. Лаборатория может предварительно обработать сыворотку полиэтиленгликолем, чтобы осадить макропролактин перед иммуноферментным анализом на пролактин.

8. Методы визуализации

КТ может продемонстрировать образование, но МРТ с гадолинием является предпочтительным методом визуализации для оценки гиперпролактинемии, поскольку лучше всего описывает анатомию гипоталамо-гипофизарной области. Всех пациентов с опухолями, прилегающими к зрительному нерву или сдавливающими его, следует направлять на исследование полей зрения.

9. Лечение/ведение:

Макропролактиномы, случайно обнаруженные без каких-либо симптомов, можно наблюдать при периодическом контроле анализов и использовании методов визуализации [12,13].

Макропролактинома или симптоматическая микроаденома должны лечиться агонистами дофамина. Целями лечения являются уменьшение опухоли, восстановление полей зрения при наличии дефектов, обратное развитие галактореи и восстановление фертильности и сексуальной функции. Каберголин предпочтительнее из-за более высокой частоты нормализации уровня пролактина и уменьшения опухоли. Аменорею, вызванную макропролактиномой, можно лечить оральными контрацептивами, если нет необходимости восстановить фертильность.

Большинство пролактином лечатся только медикаментозно, а хирургическое вмешательство и лучевая терапия назначаются только в рефрактерных случаях.

Медикаментозная терапия

В отличие от других опухолей гипофиза, предпочтительным методом лечения пролактином является медикаментозная терапия. Если единственными симптомами являются аменорея или остеопороз, можно принимать только оральные контрацептивы. Специфическим лечением пролактином является один из агонистов дофамина.

Каберголин и бромокриптин - два широко используемых агониста дофамина. Агонисты дофамина подавляют синтез и высвобождение пролактина и пролиферацию лактотрофных клеток, вызывая уменьшение опухоли. Однако они могут вызывать тошноту и головокружение.

Бромокриптин предпочтительнее использовать во время беременности, если это необходимо, благодаря большому количеству имеющихся данных. Он также дешевле, но имеет больше побочных эффектов, чем каберголин, таких как тошнота, рвота, заложенность носа и постуральная гипотензия. Препарат начинают принимать с 1,25 мг перед сном или после ужина ежедневно в течение одной недели, затем дозу увеличивают до 1,25 мг 2 раза в день (после завтрака и ужина). Дозу следует увеличивать каждые 4 недели, если уровень пролактина не нормализуется, до максимальной дозы 5 мг 2 раза в день. Если бромокриптин не дает результатов, следует начать прием каберголина.

Лечение агонистом дофамина следует сократить и прекратить, если уровень пролактина в норме и опухоль не видна на МРТ после по крайней мере двух лет лечения.

Заместительная терапия эстрогенами – вариант для женщин с неадекватным ответом на лечение и не желающих вернуть фертильность. Для мужчин с неадекватным ответом на лечение следует начать терапию тестостероном (если нет необходимости вернуть фертильность) или хорионическим гонадотропином человека (если желательна фертильность).

Хирургическое лечение

Трансфеноидальная операция является предпочтительным вариантом хирургического вмешательства, если есть показания:

- Безуспешная медикаментозная терапия, направленная на снижение уровня пролактина и уменьшение размеров опухоли, после нескольких месяцев приема максимальной дозы.
- Женщина с большой пролактиномой (более 3 см) хочет забеременеть, так как опухоль может увеличиться во время беременности.

- При остаточных опухолях после операции и резистентности к терапии каберголином следует рассмотреть возможность проведения лучевой терапии.

Осложнения:

- Масс-эффект, приводящий к нарушениям зрения, параличу черепных нервов или апоплексии гипофиза

- Бесплодие

- Остеопороз

- Осложнения, связанные с хирургическим вмешательством, могут включать потерю зрения, утечку ЦСЖ, послеоперационный гипопитуитаризм

- Судороги

Консультации:

- Нейрохирург

- Радиотерапевт

- Эндокринолог

Прочие проблемы:

Обычно при беременности происходит гиперплазия лактотрофов гипофиза, и уровень пролактина повышается. Прولاктинома увеличивается в размерах во время беременности, и у пациентов с известными макроаденомами можно рассмотреть возможность хирургического вмешательства до наступления беременности, а тем, кто принимает медикаментозную терапию, следует тщательно наблюдать за состоянием здоровья с периодическим тестированием полей зрения. Бромкриптин имеет самую большую базу данных по безопасности при беременности и является предпочтительным препаратом во время беременности.

Апоплексия гипофиза - это экстренная эндокринная ситуация, когда происходит спонтанное кровоизлияние в аденому/пролактиному гипофиза, и пациенты страдают от внезапно начавшихся головных болей и изменений

зрения. Любому пациенту с известной пролактиномой/аденомой гипофиза, у которого наблюдаются вышеперечисленные симптомы, необходимо срочно провести МРТ и нейрохирургическое/эндокринологическое обследование.

10. Повышение эффективности работы медицинской команды

Обучение пациентов является ключевым фактором для предотвращения высокой заболеваемости даже после диагностированной у них пролактиномы. Все пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, и их необходимо информировать о симптомах пролактиномы и о том, когда следует обращаться за помощью. Если принято решение о сокращении или отмене медикаментозной терапии, необходимо регулярно обследовать пациента с помощью визуализационных методов, чтобы следить за рецидивом роста. Фармацевт должен проинформировать пациента о препаратах, используемых для лечения пролактиномы, и их побочных эффектах. Наконец, медсестра должна проинформировать пациента о возможности лучевой терапии при больших размерах поражения и возможности гипопитуитаризма [14,15].

11. Исходы

У большинства пациентов с микропролактиномами очень хороший прогноз. Этим пациентов можно лечить медикаментозно в течение длительного времени. Макропролактиномы, напротив, могут расти со временем и требуют более агрессивного лечения. Скорость роста макропролактином непредсказуема, и за пациентом необходимо тщательно следить. Решение о прекращении медикаментозной терапии должно быть тщательно обдумано, поскольку опухоль может быстро увеличиваться в размерах без лечения [16].

Библиографический список:

1. Pekic S, Soldatovic I, Miljic D, Stojanovic M, Doknic M, Petakov M, Popovic V. Familial Cancer Clustering in Patients with Prolactinoma. *Horm Cancer*. 2019 Feb;10(1):45-50.
2. Cooper O, Greenman Y. Dopamine Agonists for Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:469.
3. Araújo C, Marques O, Almeida R, Santos MJ. Macroprolactinomas: longitudinal assessment of biochemical and imaging therapeutic responses. *Endocrine*. 2018 Nov;62(2):470-476.
4. Atluri S, Sarathi V, Goel A, Boppana R, Shivaprasad C. Etiological Profile of Galactorrhoea. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018 Jul-Aug;22(4):489-493.
5. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev*. 2018 Feb;39(1):3-16.
6. Maldaner N, Serra C, Tschopp O, Schmid C, Bozinov O, Regli L. [Modern Management of Pituitary Adenomas - Current State of Diagnosis, Treatment and Follow-Up]. *Praxis (Bern 1994)*. 2018 Jul;107(15):825-835.
7. Bettencourt-Silva R, Pereira J, Belo S, Magalhães D, Queirós J, Carvalho D. Prolactin-Producing Pituitary Carcinoma, Hypopituitarism, and Graves' Disease-Report of a Challenging Case and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:312.
8. Krajewski KL, Rotermund R, Flitsch J. Pituitary adenomas in children and young adults. *Childs Nerv Syst*. 2018 Sep;34(9):1691-1696.
9. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepielewski MA, Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC, Naves LA, Ribeiro-

Oliveira Júnior A, Silva CMS, Viecceli C, Bronstein MD. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Mar-Apr;62(2):236-263.

10. Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R, Daoud Naccache D. Management of cystic prolactinomas: a review. *Pituitary.* 2018 Aug;21(4):425-430.

11. Beshyah SA, Sherif IH, Chentli F, Hamrahian A, Khalil AB, Raef H, El-Fikki M, Jambart S. Management of prolactinomas: a survey of physicians from the Middle East and North Africa. *Pituitary.* 2017 Apr;20(2):231-240.

12. Maiter D. Current Challenges in the Management of Prolactinomas. *Eur Endocrinol.* 2015 Apr;11(1):39-40.

13. Salazar-López-Ortiz CG, Hernández-Bueno JA, González-Bárcena D, López-Gamboa M, Ortiz-Plata A, Porias-Cuéllar HL, Rembao-Bojórquez JD, Sandoval-Huerta GA, Tapia-Serrano R, Vázquez-Castillo GG, Vital-Reyes VS. [Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia]. *Ginecol Obstet Mex.* 2014 Feb;82(2):123-42.

14. Langlois F, McCartney S, Fleseriu M. Recent Progress in the Medical Therapy of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017 Jun;32(2):162-170.

15. Cuny T, Barlier A, Feelders R, Weryha G, Hofland LJ, Ferone D, Gatto F. Medical therapies in pituitary adenomas: Current rationale for the use and future perspectives. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 Feb;76(1):43-58.

16. Rutkowski MJ, Aghi MK. Medical versus surgical treatment of prolactinomas: an analysis of treatment outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018 Jan;13(1):25-33.