

Синдром гиперпролактинемии и аденомы гипофиза: тактика ведения пациентов

И.А. Иловайская, Ю.А. Уханова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
ulya_uhanova95@mail.ru

Аннотация

Гиперпролактинемия – это распространенное эндокринное расстройство, являющееся важной проблемой, особенно среди пациентов репродуктивного возраста. Грамотный алгоритм диагностики необходим для постановки правильного диагноза и назначения подходящего лечения. Поэтому данная патология требует преемственности врачей смежных специальностей, в первую очередь эндокринологов, гинекологов, лучевых диагностов и нейрохирургов. В настоящее время применение современных лекарственных препаратов, преимущественно селективных агонистов дофаминовых рецепторов, позволяет достичь нормализации уровня пролактина, восстановления репродуктивной функции, а также улучшить в целом качество жизни среди пациентов с патологической гиперпролактинемией.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, аденома гипофиза, пролактинома.

Для цитирования: Иловайская И.А., Уханова Ю.А. Синдром гиперпролактинемии и аденомы гипофиза: тактика ведения пациентов. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 15–18. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0044

Hyperprolactinemia and pituitary adenoma: management of patients

Irena A. Ilovayskaya, Yuliya A. Ukhanova

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
ulya_uhanova95@mail.ru

Abstract

Hyperprolactinemia is a common endocrine disorder that is an important problem, especially among patients of reproductive age. A competent diagnostic algorithm is necessary to formulate the correct diagnosis and prescribe the appropriate treatment. Therefore, this pathology requires the continuity of doctors of related specialties, first of all, endocrinologists, gynecologists, radiation diagnosticians and neurosurgeons. Currently, the use of modern drugs, mainly selective dopamine agonists, allows to achieve the normalization of prolactin levels, recovery of reproductive function, and also improve the overall quality of life among patients with pathological hyperprolactinemia.

Key words: hyperprolactinemia, pituitary adenoma, prolactinoma.

For citation: Ilovayskaya I.A., Ukhanova Yu.A. Hyperprolactinemia and pituitary adenoma: management of patients. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 15–18. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0044

Введение

Гиперпролактинемия – это симптомокомплекс, возникающий на фоне стойкого избыточного содержания пролактина в сыворотке крови.

Среди женщин в возрасте 25–34 лет регистрируемая заболеваемость гиперпролактинемией составляет 24 случая на 100 тыс. человек в год, и примерно половина этих случаев приходится на долю пролактином [1, 2]. Женщины в первую очередь предъявляют жалобы на нарушения менструального цикла по типу олиго-опсоме-нореи или аменореи, выделения из молочных желез, бесплодие. Наиболее распространенными жалобами среди мужчин являются снижение либидо, эректильная дис-функция, бесплодие, гинекомастия. Также, помимо нарушения репродуктивной и половой функций, пациенты отмечают увеличение массы тела, нередко сопровождающееся инсулинорезистентностью. Вышеуказанные симптомы являются самыми частыми независимо от этиологии гиперпролактинемии. Тем не менее, обнаружив у пациента повышение уровня пролактина, необходимо установить его причину.

Диагностика

Согласно международным клиническим рекоменда-циям, достаточно однократно зафиксированного повыше-ния уровня пролактина в сыворотке крови для установле-ния диагноза гиперпролактинемии [3]. Российские клини-ческие рекомендации по гиперпролактинемии требуют как минимум двукратного определения пролактина в сы-воротке крови [4]. Данная рекомендация, с нашей точки зрения, является оправданной, так как уровни пролакти-на могут повышаться под воздействием различных фи-зиологических влияний, таких как физические нагрузки, стресс (в том числе от венепункции при заборе крови на анализ), половой акт накануне, раздражение соска молоч-ной железы, беременность, белковая пища, курение. Жен-щинам рекомендовано сдавать анализ крови на пролак-тин в первые дни менструального цикла (пациенткам с аменореей – в любой день) с целью минимизации влияния в первую очередь эстрогенов. Уровень пролактина при на-личии физиологических влияний обычно не превышает у женщин 1000 мЕд/л (при верхней границе референсных значений до 540 мЕд/л).

При повышении уровня пролактина в сыворотке крови необходимо помнить о возможном феномене макропролактинемии, особенно в ситуациях, когда нет характерной клинической симптоматики гиперпролактинемии [5, 6].

Существуют различные изоформы циркулирующего пролактина. Биологически активной является мономерная низкомолекулярная форма пролактина с молекулярной массой 23 кДа. Избыточное влияние именно этой формы оказывает патологический эффект. Высокомолекулярные формы пролактина (макропролактин) имеют большую молекулярную массу (до 100 кДа) и представлены гликозилированным пролактином, ди-, три- и тетрамером мономерного пролактина или мономерного пролактина, связанного с иммуноглобулином G [5]. Они имеют более низкое сродство к рецепторам и обладают незначительной биологической активностью. При повышении уровня пролактина за счет фракции макропролактина (более 60%), при условии, что уровень мономерного пролактина в пределах референсных значений, лечение гиперпролактинемии не требуется. Однако если при этом есть клинические проявления нарушений репродуктивной системы, необходим диагностический поиск других причин данных симптомов. Для выявления феномена макропролактинемии в настоящее время используют реакцию преципитации с этиленгликолем [5–7].

Говоря о гиперпролактинемии на этапе лабораторного обследования, необходимо исключить наличие первичного гипотиреоза, оценив уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [8], и хроническую почечную недостаточность, определив уровень креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ [3, 4]. Эти состояния могут быть причиной симптоматической гиперпролактинемии.

В ходе опроса важно выяснить, принимает ли пациент препараты, влияющие на активность секреции и/или действия дофамина. Гиперпролактинемия является частым побочным эффектом при приеме различных типичных и атипичных нейролептиков, а также ряда других препаратов. Как правило, медикаментозно-индуцированный уровень пролактина не превышает 5000 мЕд/л (300 нг/мл) [9]. В этой ситуации эндокринологу совместно с психиатром необходимо обсудить возможность замены препарата или назначения агонистов дофаминовых рецепторов.

Несмотря на обилие причин гиперпролактинемии неопухолевого происхождения, наиболее распространенной по-прежнему остаются аденомы гипофиза. Поэтому следующим этапом диагностики является выполнение визуализационных методов обследования, а именно магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипоталамо-гипофизарной области с внутривенным контрастированием. Гиперпролактинемия часто является следствием аденомы гипофиза, непосредственно секретирующей пролактин – т.е. пролактиномы. Пролактиномы являются наиболее распространенным типом среди всех аденом гипофиза, и среди всего пула опухолей гипофиза их доля составляет примерно 50% [3]. Существуют гендерные воз-

растные различия распространенности пролактином: в репродуктивном возрасте пролактиномы примерно в 10 раз чаще встречаются у женщин по сравнению с мужчинами, в то время как после 45–50 лет частота встречаемости становится сравнимой; кроме того, у женщин соотношение микро/макропролактинем составляет примерно 3:2, в то время как у мужчин – 1:4 [3, 10–13]. Вероятно, это обусловлено различиями в уровнях эстрогенов, однако точные объяснения этого феномена отсутствуют.

Между уровнем пролактина и объемом пролактиномы отмечена прямая зависимость: чем больше объем пролактиномы, – тем выше уровень пролактина [14]. Эта взаимосвязь используется в клинической практике в качестве суррогатного предиктора гормональной активности макроаденомы гипофиза. Повышение уровня пролактина может отмечаться и при сдавлении ножки гипофиза макроаденомой гипофиза без гормональной активности. Последние часто распространяются в супраселлярном направлении, нарушая гипоталамический контроль и ослабляя действие дофамина [15]. Данные последних исследований, проведенных с целью определения уровня пролактина вследствие синдрома сдавления ножки гипофиза гормонально-неактивной аденомой, говорят о том, что для такой ситуации характерен уровень пролактина до 94 нг/мл (2000 мЕд/л) [11–13, 16].

В ряде случаев при очень высоких концентрациях пролактина в сыворотке крови (более 100 000 мЕд/л) в результате особенностей иммунорадиометрического исследования можно получить ложно заниженные значения концентрации пролактина – так называемый «hook-эффект», или «эффект высоких концентраций». Для того чтобы исключить потенциальный «hook-эффект», строго рекомендуется узнавать, каким методом проводится определение уровня пролактина и возможна ли вероятность подобной лабораторной ошибки. Если метод неизвестен и/или вероятность ошибки присутствует, рекомендуется проводить исследование уровня пролактина с разведением сыворотки 1:100 у пациентов, имеющих макроаденому гипофиза размерами более 2,5 см и уровень пролактина, не соответствующий возможной пролактиноме, – в пределах референсных значений или несколько выше [3, 4, 17].

Повышение уровня пролактина наблюдается у 30–40% пациентов с акромегалией вследствие компрессии ножки гипофиза или совместной секреции пролактина и соматотропного гормона опухолью. Гиперсекреция гормона роста у пациентов с гиперпролактинемией может быть обнаружена несмотря на то, что она не сопровождается явными клиническими признаками акромегалии [18]. Согласно опубликованным ранее исследованиям М. Andersen и соавт. и Р. Rosario и соавт., примерно у 4% пациентов с пролактиномой по результатам исследования уровня инсулиноподобного фактора роста 1, а также уровня соматотропного гормона в ходе орального глюкозотолерантного теста была диагностирована акромегалия. Это объясняется возможной асинхронной секрецией пролактина и гормона роста соматопролактиномами [18–20]. Таким образом, у пациентов с гиперпролак-

тинемией и аденомой гипофиза целесообразно исследовать уровень инсулиноподобного фактора роста 1 в качестве ранней диагностики акромегалии.

Лечение

Правильное выполнение алгоритма диагностики при гиперпролактинемии имеет принципиально важное значение для постановки диагноза, от которого, в свою очередь, зависит дальнейшая тактика ведения пациента.

Агонисты дофаминовых рецепторов являются методом выбора лечения гиперпролактинемии как опухолевого, так и неопухолевого генеза [3, 4, 21]. Самыми распространенными дофаминиметиками являются бромокриптин и каберголин. При этом каберголин обладает рядом преимуществ. Являясь селективным агонистом дофаминовых рецепторов 2-го типа (D2-рецепторов), т.е. тех, которые находятся на пролактинсекретирующих клетках аденогипофиза, каберголин по сравнению с бромокриптином в стандартных дозах чаще вызывает нормализацию уровня пролактина, уменьшение опухоли гипофиза и восстановление фертильности. При этом побочные эффекты встречаются на фоне применения бромокриптина чаще, чем при приеме каберголина [22].

Первой линией терапии пролактином является назначение агонистов дофаминовых рецепторов, которые наряду со снижением уровня пролактина способны уменьшить объем опухоли. Поэтому ответ на прием каберголина в виде динамики уровня пролактина в сыворотке крови и размеров аденомы может помочь при дифференциальной диагностике пролактиномы и гормонально-неактивной опухоли [3]. В случае обнаружения последней будут отмечаться быстрое снижение уровня пролактина на фоне минимальных доз агонистов дофамина и отсутствие уменьшения объема опухоли. Следовательно, если отмечаются стойкое выпадение полей зрения, продолженный рост опухоли, основным методом лечения гормонально-неактивных аденом остается нейрохирургическая операция в объеме аденомэктомии [22].

Литература / References

- Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (12): 4769–75. DOI: 10.1210/jc.2006-1668
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72 (3): 377–82. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33 (2): 101290. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101290
- Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. *Проблемы Эндокринологии* 2013; 59 (6): 19–26. [Mel'nichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A. et al. Russian Association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment) hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology* 2013; 59 (6): 19–26 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201359619-26
- Lippi G, Plebani M. Macroprolactin: searching for a needle in a haystack? *Clin Chem Lab Med* 2016; 54 (4): 519–22. DOI: 10.1515/cclm-2015-1283
- Barth JH, Lippiatt CM, Gibbons SG, Desborough RA. Observational studies on macroprolactin in a routine clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56 (8): 1259–62. DOI: 10.1515/cclm-2018-0074
- Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К. и др. Клинические и лабораторные аспекты исследования изоформ пролактина методами ПЭГ-преципитации и ультрафильтрации. *Проблемы эндокринологии* 2010; 56 (1): 19–25. [Mel'nichenko G.A., Goncharov N.P., Dzeranova L.K. et al. Clinical and laboratory aspects of investigations into prolactin isoforms by PEG precipitation and ultrafiltration techniques. *Problems of Endocrinology* 2010; 56 (1): 19–25 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl20105619-25
- Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Özmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2010; 57 (12): 1011–5. DOI: 10.1507/endocrj.K10E-215
- Molitch ME. Medication-Induced Hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (8): 1050–7. DOI: 10.4065/80.8.1050
- Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary* 2020; 23 (1): 52–7. DOI: 10.1007/s11102-019-01009-y
- Burke WT, Penn DL, Castlen JP et al. Prolactinomas and nonfunctioning adenomas: preoperative diagnosis of tumor type using serum prolactin and tumor size. *J Neurosurg* 2020; 133 (2): 321–8. DOI: 10.3171/2019.3.JNS19121
- Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (4): 524–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02627.x

Заключение

Гиперпролактинемия – это распространенное эндокринное расстройство, которое является важной проблемой, особенно среди пациентов репродуктивного возраста. Грамотный алгоритм диагностики необходим для постановки правильного диагноза и назначения подходящего лечения. Поэтому данная патология требует преемственности врачей смежных специальностей, в первую очередь эндокринологов, гинекологов, лучевых диагностов и нейрохирургов. В настоящее время применение современных лекарственных препаратов, преимущественно селективных агонистов дофаминовых рецепторов, позволяет достичь нормализации уровня пролактина, восстановления репродуктивной функции, а также улучшить в целом качество жизни пациентов с патологической гиперпролактинемией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

13. Kawaguchi T, Ogawa Y, Tominaga T. Diagnostic pitfalls of hyperprolactinemia: the importance of sequential pituitary imaging. *BMC Res Note*. 2014; 7 (1): 555. DOI: 10.1186/1756-0500-7-555
14. Huang Y, Ding C, Zhang F et al. Role of prolactin/adenoma maximum diameter and prolactin/adenoma volume in the differential diagnosis of prolactinomas and other types of pituitary adenomas. *Oncol Lett* 2018; 15 (2): 2010–16. DOI: 10.3892/ol.2017.7462
15. Иловайская И.А., Древалъ А.В., Кривошеева Ю.Г. и др. Особенности роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. *Альманах клинической медицины* 2016; 44 (4): 451–6. [Ilovayskaya I.A., Dreval' A.V., Krivosheeva Y.G. et al. Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities. *Alm Clin Med* 2016; 44 (4): 451–6 (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456
16. Wright K, Lee M, Escobar N et al. Tumor volume improves preoperative differentiation of prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrine* 2021; 74 (1): 138–45. DOI: 10.1007/s12020-021-02744-8
17. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med* 2019; 8 (12): 2203. DOI: 10.3390/jcm8122203
18. Rosário PW, Purisch S. Biochemical acromegaly in patients with prolactinoma during treatment with dopaminergic agonists. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54 (6): 546–9. DOI: 10.1590/S0004-27302010000600006
19. Andersen M, Hagen C, Frystyk J et al. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149 (1): 17–22. DOI: 10.1530/eje.0.1490017
20. Manuylova E, Calvi LM, Hastings C et al. Late presentation of acromegaly in medically controlled prolactinoma patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports* 2016; 2016. DOI: 10.1530/EDM-16-0069
21. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2020; 222: 88–96. DOI: 10.1016/j.schres.2020.04.031
22. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012; 1 (1): 33. DOI: 10.1186/2046-4053-1-33
23. Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? *Pituitary* 2020; 23 (1): 38–44. DOI: 10.1007/s11102-019-00989-1
24. Teixeira M, Souteiro P, Carvalho D. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. *Pituitary* 2017; 20 (4): 464–70. DOI: 10.1007/s11102-017-0806-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Иловайская Ирэна Адольфовна – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0003-3261-7366

Irena A. Ilovayskaya – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0003-3261-7366

Уханова Юлия Александровна – мл. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: ulya_uhanova95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7033-0545

Yuliya A. Ukhanova – researcher, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: ulya_uhanova95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7033-0545

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.2021