

# НАЗАЛЬНА ЛІКВОРЕЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПРОЛАКТИНОМАМИ НА ТЛІ ТЕРАПІЇ АГОНІСТАМИ ДОПАМІНУ

М.О. ГУК, В.А. ЯЦИК, А.О. МУМЛЄВ, О.Є. СКОБСЬКА

ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

**\*Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).**

\*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

\*Заявление о конфликте интересов (Мы заявляем, что у нас нет никакого конфликта интересов).

**\*No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.**

\*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

\*Ни один из объектов исследования не подпадает под политику раскрытия информации финансирования.

**Мета роботи** — визначити лікувальну тактику у хворих з назальною ліквореєю (НЛ), яка виникла на тлі консервативного лікування пролактиноми (ПРЛ) агоністами допаміну (АД).

**Матеріали та методи.** Протягом 2015–2016 рр. у клініці аденом гіпофіза Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України діагностовано 178 первинних ПРЛ. У 134 (75,3 %) пацієнтів проведено консервативне лікування під спостереженням клінічного ендокринолога та нейрохірурга. У 16 випадках первинно здійснено хірургічне лікування (при кистозних аденомах гіпофіза, у разі гіпофізарної апоплексії, при непереносимості препаратів групи АД). Ще 28 (15,7 %) пацієнтам проведено операції через резистентність до терапії АД протягом перших 6–12 міс від установлення діагнозу.

**Результати.** Частка макроаденом з інвазивним екстраселярним поширенням становила 78,4 % серед первинно нехірургічних випадків ( $n = 105$ ). У 3 пацієнтів з великими інвазивними ПРЛ виникла спонтанна НЛ під час лікування АД. При уточненні анамнезу встановлено, що у однієї пацієнтки епізод НЛ, який тривав декілька днів, був первинним виявом захворювання і передував консервативному лікуванню. Посилення НЛ, що потребувало проведення нейрохірургічного втручання, виникло пізніше. Усім хворим проведено тривале (до 10–14 діб) зовнішнє люмбальне дренивання, чого було достатньо в 2 випадках, і консервативне лікування було успішно продовжене. В одному випадку НЛ мала профузний характер та не реагувала на дренивання. Ендоскопічно трансназально пухлину було видалено. Проведено пластику дефекту кісток основи черепа і твердої мозкової оболонки. Спонтанна НЛ можлива при кістково-деструктивному поширенні ПРЛ як у дебюті захворювання, так і при швидкому зменшенні розміру пухлини на тлі консервативної терапії АД. Хірургічне лікування таких випадків є складним через необхідність проведення пластики НЛ та реконструкції основи черепа лише після видалення пухлини.

**Висновки.** Частота виникнення НЛ на тлі консервативного лікування ПРЛ становить 2,2 %. При виявленні НЛ слід застосовувати тривале зовнішнє люмбальне дренивання, не припиняючи базисну терапію АД, і лише у разі неефективності дренивання проводити хірургічне лікування.

**Ключові слова:** назальна лікворея, аденома гіпофіза, пролактинома, пухлина селярної ділянки, деструкція кісток основи черепа, діагностика, хірургічне лікування.

Частка пролактином (ПРЛ) становить 30–35 % від усіх аденом гіпофіза (АГ) [2, 4, 5, 7]. Відповідно до сучасних міжнародних протоколів та рекомендацій основним методом лікування ПРЛ є медикаментозний, лише за неефективності чи непереносимості якого застосовують хірургічне чи комплексне лікування [2, 3, 6]. Незначна частина ПРЛ з гіпофізарною апоплексією, неврологічними порушеннями і кистозним характером будови розглядають як первинно хірургічну патологію. Методом вибору є трансфеноїдальна ендоскопічна хірургія.

Головна мета консервативного лікування ПРЛ — контроль рівня пролактину та пов'язаних з ним ендокринно-обмінних порушень, зменшення розмірів пухлини для відновлення зору, функції черепно-мозкових нервів, збереження чи поліпшення залишкової функції гіпофіза, запобігання рецидиву і прогресуванню захворювання, відновлення фертильності. Використовують агоністи допаміну (АД) другого покоління — каберголіни (достинекс, алактин) [5, 7, 8].

За наявності мікропролактином корекція ендокринно-обмінних порушень є більш клінічно значущою, ніж контроль розміру пухлини, оскільки мікроаденоми асоціюються з низьким ризиком росту пухлини. Макропролактиноми, навпаки, становлять небезпеку через розвиток і прогресування неврологічних ускладнень, тому запобігання подальшому росту пухлини та зменшення її розмірів має важливіше значення, ніж лікування гіпогонадизму [3, 7].

У більшості пацієнтів (70–80 %), які отримують медикаментозну терапію в терапевтичних дозах, досягається нормалізація рівня ПРЛ і зменшення розміру АГ.

Важливою клінічною проблемою лікування ПРЛ є резистентність до АД (відсутність

нормалізації рівня ПРЛ та неможливість досягнення 50 % зменшення розміру пухлини на тлі прийому максимально припустимих доз препаратів [2, 4, 5]), котра може бути пов'язана зі зниженням афінності і кількості D<sub>2</sub>-рецепторів в аденомі. Дискордантну відповідь на лікування у вигляді зменшення розміру аденоми без зниження рівня ПРЛ або нормалізації концентрації гормону без позитивної динаміки розміру пухлини розглядають як часткову резистентність до АД. Пізня резистентність до препаратів АД (через декілька років їх ефективного прийому) потребує виключення малігнізації аденоми [1, 5, 6].

Резистентність до бромокриптину спостерігається у 15–24 % випадків, до каберголіну — у 11 %. У 80–85 % випадків ПРЛ, резистентні до бромокриптину, є чутливим до каберголіну, що пояснюється вищою афінністю каберголіну до зв'язування допаміну і повільнішою елімінацією препарату з гіпофіза. Проте ПРЛ, резистентні до бромокриптину, потребують призначення більш високих доз каберголіну. Більшість пацієнтів швидко реагують на підвищення дози препарату, у 5 % — спостерігається поступове зниження рівня пролактину у відповідь на кожне підвищення дози. У хворих, які потребують призначення високих доз АД на тривалий період часу, є ризик ураження клапанів серця, що потребує проведення ехокардіографії у динаміці [6].

*Мета роботи* — визначити лікувальну тактику у хворих з назальною ліквореєю, яка виникла на тлі консервативного лікування пролактиноми агоністами допаміну.

## Матеріали та методи

Протягом 2015–2016 рр. у клініці аденом гіпофіза Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України діагностовано 178 первинних ПРЛ. У 134 (75,3 %) пацієнтів проведено консервативне лікування під спостереженням клінічного ендокринолога та нейрохірурга. Частка макроаденом з інвазивним екстраселярним поширенням становила 78,4 % серед первинно нехірургічних випад-

*Гук Микола Олександрович*

*лікар нейрохірург відділення трансфеноїдальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України»*

*Адреса: 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 32*

*Тел. роб.: (044) 483-32-17*

*E-mail: nguk@ukr.net*

ків (n = 105). У 16 випадках первинно проведено хірургічне лікування (при кистозних АГ, у разі гіпофізарної апоплексії, при непереносимості препаратів групи АД). Ще 28 (15,7 %) пацієнтам виконано операції через резистентність до терапії АД протягом перших 6–12 міс від установлення діагнозу.

Критеріями клінічного діагнозу ПРЛ були рівень пролактину > 200 нг/мл та візуалізація на магнітно-резонансних томограмах пухлини гіпофіза. Мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) із 3D-реконструкцією виконано в усіх випадках інвазивного і кістково-деструктивного росту ПРЛ. У всіх пацієнтів з назальною ліквореєю (НЛ) отоневрологом проведено обстеження з верифікацією ліквореї із застосуванням глюкотесту, риноскопії у динаміці. Контрастування цистерн у поєднанні з комп'ютерною томографією (КТ-цистернографію) не проводили через очевидність джерела НЛ. Усім пацієнтам встановлено люмбальний дренаж на 7–10 діб. За відсутності клінічного ефекту (продовження ліквореї) в 1 випадку встановлено показання до хірургічного закриття дефекту.

Тривалість спостереження за хворими з ліквореями, які виникали при деструктивних змінах кісток черепа внаслідок інвазивного росту ПРЛ, — 3–6 міс. Спостереження передбачало клінічні та нейровізуалізаційні методи обстеження хворих (магнітно-резонансна томографія (МРТ), СКТ), а також огляд отоневролога, нейроофтальмолога, ендокринолога, проведення клініко-лабораторних досліджень з обов'язковим щомісячним дослідженням рівня пролактину в крові. Ефективним вважали ліку-

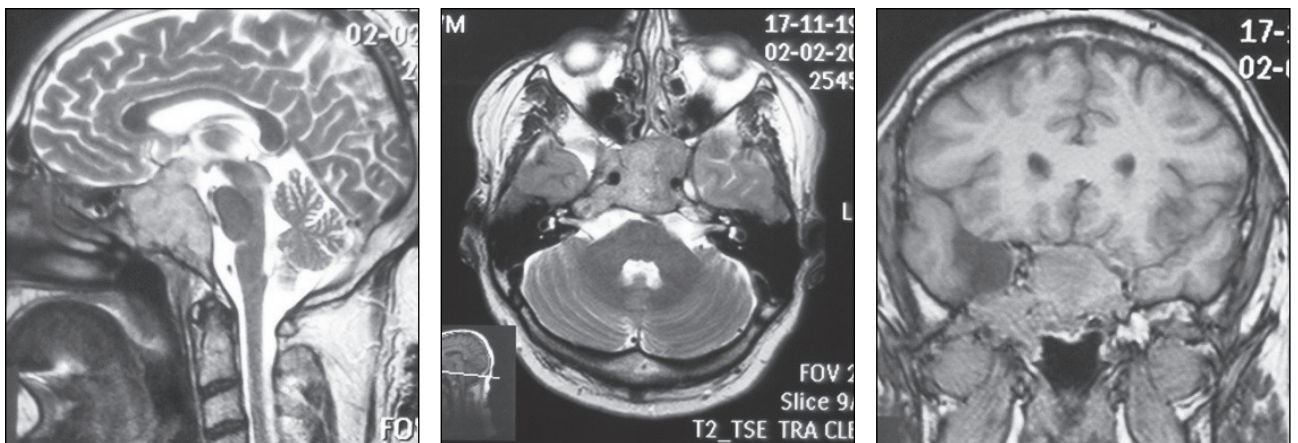
вання у разі зниження рівня пролактину в крові до нормального, зменшення об'єму пухлини за даними МРТ та відсутності рецидиву ліквореї чи пневмоцефалії за даними КТ.

## Результати

У 3 пацієнтів з великими інвазивними ПРЛ виникла спонтанна НЛ на тлі лікування достинексом. При уточненні анамнезу встановлено, що в однієї пацієнтки епізод НЛ, який тривав декілька днів, був первинним виявом захворювання і передував консервативному лікуванню. Посилення НЛ, що потребувало проведення нейрохірургічного втручання, виникло пізніше. Усім хворим проведено тривале (до 10–14 діб) зовнішнє люмбальне дренирування, чого було достатньо в 2 випадках, і консервативне лікування було успішно продовжене. В одному випадку НЛ мала профузний характер та не реагувала на дренирування, можливості якого були обмежені через пневмоцефалію. Ендоскопічно трансназально пухлину було видалено. Проведено пластику дефекту кісток основи черепа і твердої мозкової оболонки. Наводимо це клінічне спостереження.

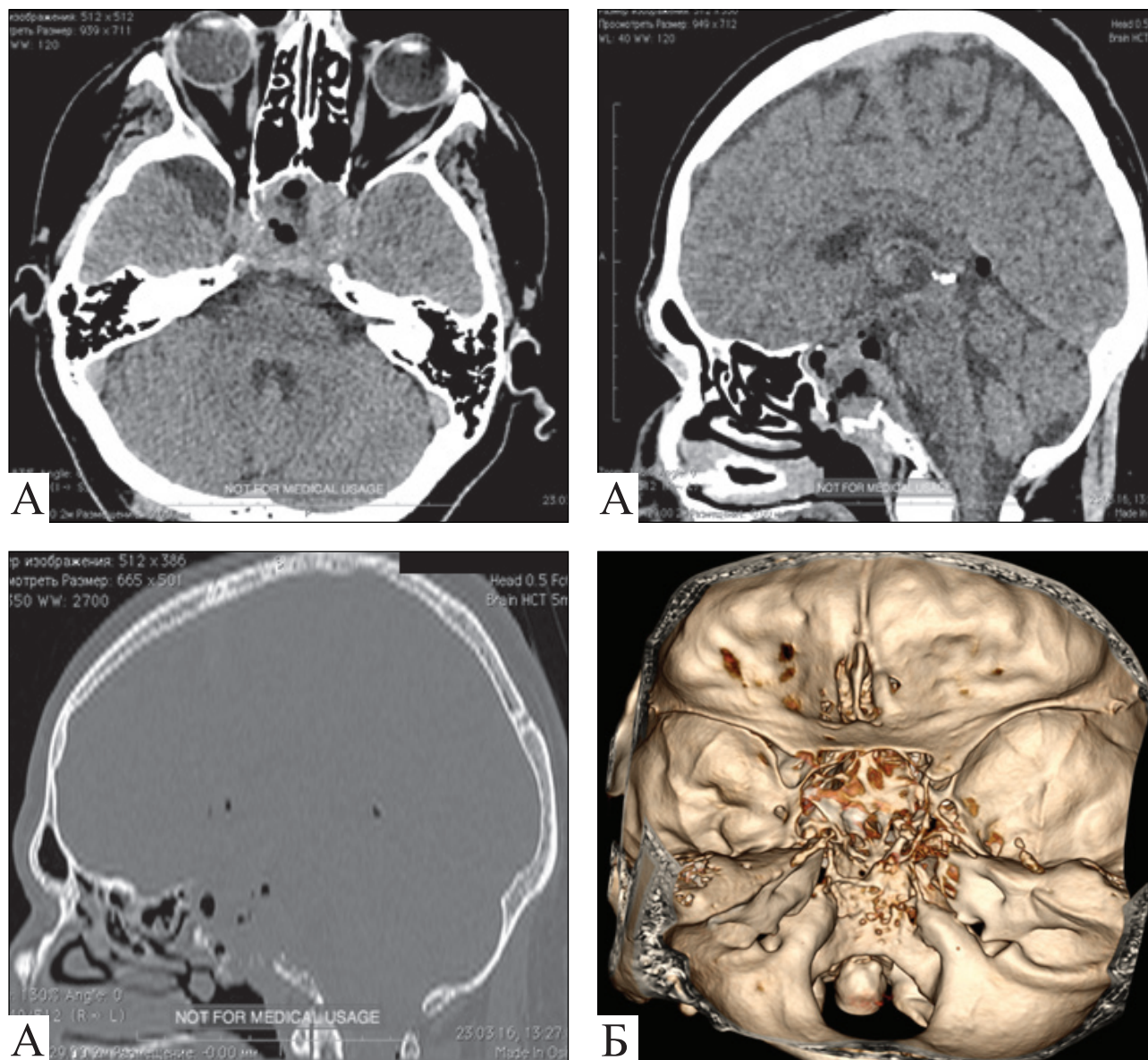
Пацієнт Х., 51 рік. Клінічний діагноз: Інвазивна ендосупраінфрапараселярна аденома гіпофіза (пролактинома) (рис. 1). Вихідний рівень пролактину в сироватці крові — 684 нг/мл.

Скарги на «витікання рідини з носа» виникли на 42-гу добу від початку прийому достинексу в дозі 2 мг на тиждень. Через 3 доби виділення посилилися, виник гострий головний біль. Пацієнта госпіталізовано до клініки Інституту.



**Рис. 1.** Нативні магнітно-резонансні томограми пацієнта з інвазивною ендосупраінфрапараселярною пролактиномою





**Рис. 2.** Мультиспіральна комп'ютерна томографія з 3D-реконструкцією пацієнта з інвазивною ендосупраінфраселлярною пролактиномою: А — м'якотканинний і кістковий режими; Б — ознаки пневмоцефалії та кісткової деструкції селярної ділянки

Дані об'єктивного обстеження пацієнта: артеріальний тиск — 120/80 мм рт. ст., пульс — 80 уд./хв, частота дихання — 16/хв, температура тіла — 36,9 °С, відсутність вираженої соматичної патології.

Неврологічний статус: рівень свідомості ясний, 15 балів за шкалою ком Глазго. Без вогнищової симптоматики, помірна ригідність потиличних м'язів. НЛ верифіковано за допомогою глюкотесту та риноскопично. Вміст пролактину в сироватці крові — 329,9 нг/мл.

Проведено МСКТ з 3D-реконструкцією. Виявлено ознаки пневмоцефалії, кісткової деструкції в селярній ділянці та значного зменшення об'єму АГ (рис. 2).

Пацієнту встановлено люмбальний дре-

наж та проведено антибактеріальну передню тампонаду. У зв'язку з неефективним консервативним лікуванням (продовження ліквореї) прийнято рішення про виконання операції — ендоскопічне видалення АГ з пластикою ліквореї.

Проведено біностральний ендоскопічний доступ до пухлини з формуванням назосептального клаптя. Видалено інвазивну АГ субтотально. Застосовано багат шарову пластику з використанням підшкірної жирової клітковини, гемостатичних матеріалів, аутологічного фібрину з інверсією його до клейової композиції, назосептального клаптя.

Післяопераційний період перебігав без особливостей. Виділень з носових ходів не спосте-

рігали. Зовнішнє люмбальне дренивання продовжено ще на 5 діб. Післяопераційний рівень пролактину — 167 нг/мл.

### Обговорення

У разі інвазивних ПРЛ провести пластику НЛ практично неможливо без радикального видалення пухлини. Це значно підвищує ризики і тривалість втручання. Незважаючи на те, що сама пухлина може демонструвати чутливість до терапії АД, відзначено зниження рівня пролактину в сироватці крові та об'єму пухлини.

Наведене спостереження демонструє вірогідність виникнення НЛ при різкому зменшенні розміру інвазивної ПРЛ на тлі консервативного лікування АД. Ступінь деструкції твердої мозкової оболонки та підлеглих кісток селярної ділянки під впливом об'єму пухлини є визначальними для виникнення НЛ. І хоча виявлені випадки не можна вважати казуїстичною, ризик НЛ не може змінити вибір первинного лікування ПРЛ на користь хірургічного. За даними літературних джерел, частота післяопераційних НЛ при хірургічному лікуванні цих пухлин становить 10–15 %. Ці випадки підтверджують, що всі макропролактиноми є завжди мультидисциплінарною патологією та потребують обов'язкової участі нейрохірурга

при призначенні первинного лікування, визначенні його ризиків, а також при спостереженні за хворим.

### Висновки

Необхідно завжди оцінювати виразність кістково-деструктивних змін, спричинених аденомою гіпофіза за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії. Спонтанна назальна лікворея можлива при кістково-деструктивному поширенні пролактином як у дебюті захворювання, так і, що особливо важливо, при швидкому зменшенні розміру пухлини на тлі консервативної терапії. Частота виникнення назальної ліквореї на тлі консервативного лікування пролактином становить 2,2 % (серед інвазивних макропролактином — 2,9 %). Усі випадки інвазивних пролактином потребують спостереження нейрохірурга. При виявленні назальної ліквореї слід застосовувати тривале зовнішнє люмбальне дренивання, не припиняючи базисну терапію агоністами допаміну, і лише за неефективності дренивання проводити оперативне втручання. Хірургічне лікування таких випадків є складним через необхідність проведення пластики назальної ліквореї та реконструкції основи черепа лише після видалення пухлини.

### Список літератури

1. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей / Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова, В.В. Вакс. – М., 2007. – 56 с.
2. Дедов И.И. Клиническая нейроэндокринология / И.И. Дедов. – М.: УП Принт, 2011. 2010. – С. 109–137.
3. Beckers A. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas / A. Beckers, A. Daly // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 157 (4). – P. 371–382.
4. Ciccarella A. The epidemiology of prolactinomas / A. Ciccarella, A.F. Daly, A. Beckers // *Pituitary.* – 2010. – Vol. 8, N 1. – P. 3–6.
5. Colao A. The prolactinoma / A. Colao // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2009. – Vol. 23. – P. 575–596.
6. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed, F.F. Casanueva, A.R. Hoffman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (2). – P. 273–288.
7. Patients with macroprolactinemia: clinical and radiological features / F. Donadio, A. Barbieri, R. Angioni [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 37. – P. 552–557.
8. Retrospective comparison of cabergoline and bromocriptine effects in hyperprolactinemia: a single center experience / A. Arduc, F. Gokay, S. Isik [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2015. – Vol. 38(4). – P. 447–453.

## References

1. Melnychenko GA, Marova EY, Dzeranova LK, Vaks VV. Giperprolaktinemiya u zhenshin y muzhchin: Posobie dlja vrachej (Rus). Moscow, 2007:56.
2. Dedov Y.Y. Klinicheskaya nejroendokrinologiya (Rus). Moscow: Print, 2010:109-37.
3. Beckers A, Daly A. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. Eur. J. Endocrinol. 2007;157 (4):371-82.
4. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary. 2010;8, 1:3-6.
5. Colao A. The prolactinoma. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;23:575-96. doi:10.1016/j.beem.2009.05.003.
6. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
7. Donadio F., Barbieri A., Angioni R. et al. Patients with macroprolactinemia: clinical and radiological features. Eur. J. Clin. Invest. 2007;37:552-7.
8. Arduc A, Gokay F, Isik S et al. Retrospective comparison of cabergoline and bromocriptine effects in hyperprolactinemia: a single center experience. J. Endocrinol. Invest. 2015;38(4):447-53. doi: 10.1007/s40618-014-0212-4.

## НАЗАЛЬНАЯ ЛИКВОРЕЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАКТИНОМАМИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ ДОПАМИНА

Н.А. ГУК, В.А. ЯЦИК, А.О. МУМЛЕВ, О.Е. СКОБСКАЯ

ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

**Цель работы** — определить лечебную тактику у больных с назальной ликвореей (НЛ), возникшей на фоне консервативного лечения пролактиномы (ПРЛ) агонистами дофамина (АД).

**Материалы и методы.** В течение 2015–2016 гг. в клинике аденом гипофиза Института нейрохирургии имени акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины диагностировано 178 первичных ПРЛ. У 134 (75,3 %) пациентов проведено консервативное лечение под наблюдением клинического эндокринолога и нейрохирурга. В 16 случаях первично осуществлено хирургическое лечение (при кистозных аденомах гипофиза, в случае гипофизарной апоплексии, при непереносимости препаратов группы АД). Еще 28 (15,7 %) пациентам проведены операции из-за резистентности к терапии АД в течение первых 6–12 мес после установления диагноза.

**Результаты.** Доля макроаденом с инвазивным экстраселлярным распространением составила 78,4 % среди первично нехирургических случаев ( $n = 105$ ). У 3 пациентов с большими инвазивными ПРЛ возникла спонтанная НЛ на фоне лечения АД. При уточнении анамнеза установлено, что у одной пациентки эпизод НЛ, который длился несколько дней, был первичным проявлением болезни и предшествовал консервативному лечению. Усиление НЛ, что потребовало проведения нейрохирургического вмешательства, возникло позже. Всем больным проведено длительное (до 10–14 сут) внешнее люмбальное дренирование, что оказалось достаточным в 2 случаях, и консервативное лечение было успешно продолжено. В одном случае НЛ имела профузный характер и не реагировала на дренирование. Эндоскопически трансназально опухоль была удалена. Проведена пластика дефекта костей основания черепа и твердой мозговой оболочки. Спонтанная НЛ возможна при костно-деструктивном распространении ПРЛ как в дебюте заболевания, так и при быстром уменьшении размера опухоли на фоне консервативной терапии АД. Хирургическое лечение таких случаев является сложным из-за необходимости проведения пластики НЛ и реконструкции основания черепа только после удаления опухоли.

**Выводы.** Частота возникновения НЛ на фоне консервативного лечения ПРЛ составляет 2,2 %. При обнаружении НЛ следует применять длительное внешнее люмбальное дренирование, не прекращая базисную терапию АД, и лишь при неэффективности дренирования проводить хирургическое лечение.

**Ключевые слова:** назальная ликворея, аденома гипофиза, пролактинома, опухоль sellar-ной области, деструкция костей основания черепа, диагностика, хирургическое лечение.



## CEBROSPINAL FLUID LEAKAGE IN PROLACTINOMA PATIENTS DURING DOPAMINE AGONISTS TREATMENT

M.O. GUK, V.A. YATSYK, A.O. MUMLEV, O.E. SKOBSKA

SO «Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Objective** — to identify medical tactics in patients with cerebrospinal fluid leakage (CSFL), which occurred against the background of conservative treatment prolactinomas (PRL) by dopamine agonist (DA).

**Materials and methods.** 178 primaries PRL were diagnosed in department of transsphenoidal neurosurgery Institute of Neurosurgery during 2015–2016 years. In 134 (75.3 %) patients conservative treatment was conducted under the observation of an endocrinologist and neurosurgeon. The 16 cases were initially held surgical treatment (with cystic PRL, cases with pituitary apoplexy, intolerance to DA). Another 28 (15.7 %) patients were conducted surgery for resistance to treatment of DA during the first 6–12 months of diagnosis.

**Results.** Macroadenomas with invasive extrasellar extension amounted to 78.4 % primarily non-surgical cases (n = 105). In 3 patients with large-invasive PRL spontaneous CSFL arose during the treatment with DA. In clarifying history of disease we found out that in one patient the episode of CSFL was the primary symptom of disease before starting the conservative treatment. However intensification of CSFL and the need of surgical treatment emerged later. All patients were performed long-term (up to 10–14 days) external lumbar drainage, which was enough in 2 cases and conservative treatment was successfully continued. In one case, the CSFL was profuse and did not react to drainage with further endoscopic endonasal tumor remove and dural defects plasty. Spontaneous CSFL is possible with bone-destructive PRL extensions as the onset of the disease, and, most importantly, against the background of rapid tumor reduction in the conservative treatment of DA. Surgical treatment of these cases has a high difficulty due to the need for CSFL plastic only after the tumor is removed.

**Conclusions.** The incidence of CSFL on the background of conservative treatment of PRL is 2.2 %. In identifying the CSFL should use long-term external lumbar drainage without interrupting basic treatment of DA, and only after ineffectiveness of last perform surgery

**Key words:** cerebrospinal fluid leakage, pituitary adenoma, prolactinoma, suprasellar tumor, the skull base bone destruction, diagnostics, surgical treatment.