

О.О. Хижняк, М.Р. Микитюк, Т.Г. Гогітідзе

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ПРОЛАКТИНОМ

*ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України", Харків*

Пролактин (ПРЛ) є поліфункціональним гормоном аденогіпофіза, більшість біологічних ефектів якого пов'язано з репродуктивною функцією людини. До 1970 року існування специфічного лактогенного гормону людини ставили під сумнів і вважали, що його функцію виконує соматотропний гормон гіпофіза. Сьогодні відомо понад 300 ендокринних і паракринних ефектів ПРЛ у хребетних [1]. ПРЛ регулює проліферацію та диференціювання епітелію молочних залоз, клітин яєчників, передміхурової залози, слізних залоз, аденогіпофіза, печінки,  $\beta$ -клітин підшлункової залози, адипоцитів і Т-лімфоцитів [2, 3]. Обговорюються імуномодулюючі властивості ПРЛ [4, 5] і його вплив на поведінкові реакції людини [6]. Остаточо не визначено також роль ПРЛ у канцерогенезі, а саме у розвитку злоякісних новоутворень молочної та передміхурової залоз [7].

Під гіперпролактинемією розуміють підвищений рівень ПРЛ у сироватці крові [8]. Відомо, що гіперпролактинемія асоціюється з ожирінням, метаболічним синдромом, зниженням чутливості до інсуліну, інсулінорезистентністю та порушенням толерантності до глюкози [9, 10]. У 40-60% хворих гіперпролактинемія супроводжується ожирінням та інсулінорезистентністю [11]. З гіперпролактинемією пов'язують також розвиток остеопорозу та депресивних станів [12]. Увагу до цього стану обумовлено соціальною значущістю гіперпролактинемії, яка призводить до розвитку синдромів гіперпролактинемічного гіпогонадізму та персистуючої галактореї-аменореї та є причиною неплідності як у жінок, так і у чоловіків [13, 14]. Встановлено, що гіперпролактинемія супроводжує кожний третій випадок неплідності у жінок [15].

З урахуванням сучасних поглядів на біологічні ефекти ПРЛ і механізми регуляції його секреції виділяють функціональну (за вагітності, лактації, у новонароджених) і патологічну гіперпролактинемію [16]. Однією з причин патологічної гіперпролактинемії є ПРЛ-секретуюча аде-

нома гіпофіза – пролактинома [17-19]. Найчастіше пролактиноми трапляються у жінок віком від 20 до 50 років, співвідношення жінки:чоловіки становить 10:1 [20]. У 30% випадків пролактиноми з агресивним перебігом діагностують у хворих із синдромом множинної ендокринної неоплазії 1-го типу. У структурі гормонально активних аденом гіпофіза питома вага пролактином складає 40% [21, 22]. Останні дослідження показали, що частота усіх видів аденом гіпофіза, у тому числі пролактином, може бути у 3-5 разів вищою, ніж дає офіційна статистика [23]. Так, гіперпролактинемія виявляється у 15-20% жінок, які мають вторинну аменорею або олігоменорею, у 30% – із галактореєю або неплідністю та у 75% – з аменореєю та галактореєю [24, 25].

Найчастішими клінічними проявами гіперпролактинемії у хворих на ізольовані пролактиноми є порушення репродуктивної та сексуальної функцій [26]. У жінок спостерігаються різного ступеня порушення менструального циклу аж до аменореї та неплідності, зниження статевого потягу, фригідність [27], у чоловіків – зниження статевого потягу, потенції, олігозооспермія та неплідність [28]. У 70% жінок і до 8% чоловіків має місце різного ступеня галакторея [29].

Основним діагностичним критерієм гіперпролактинемії є визначення рівня ПРЛ у сироватці крові [30]. Труднощі та помилки в інтерпретації рівня ПРЛ натще обумовлено застосуванням різних методик, впливом екзогенних чинників (стрес, статевий акт, надмірне фізичне навантаження) та зміною рівня ПРЛ в одного й того ж хворого за умов дотримання узагальнених рекомендацій щодо правил забирання крові [31].

Рівень ПРЛ у сироватці крові може непрямо вказувати на розмір аденоми гіпофіза. Згідно з міжнародними практичними рекомендаціями, базальний рівень ПРЛ до 2000 мОд/л (100 нг/мл) може вказувати на функціональну гіперпролактинемію, до 5000 мОд/л (250 нг/мл) – на наявність мікропролактиноми, понад 5000 мОд/л

(250 нг/мл) – макроаденоми гіпофіза [32]. Не-відповідність між наявністю макроаденоми гіпофіза та незначним підвищенням ПРЛ може бути обумовленою компресією ніжки гіпофіза пухлиною або артефактами у визначенні рівня ПРЛ [33]. Особливості секреції ПРЛ, яка має пульсуючий характер, обумовлюють необхідність дослідження його рівня у трьох пробах з інтервалом у декілька днів [34].

Методами візуалізації пролактином є комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія (МРТ). Оскільки МРТ дозволяє виявити до 87% мікроаденом гіпофіза, її визнано стандартом діагностики патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки [35]. У жінок клінічні прояви гіперпролактинемії з'являються раніше, ніж у чоловіків, тому на МРТ у них частіше діагностують мікропролактиноми, а у чоловіків – макроаденоми [36]. Залишається нез'ясованим, чи ці статеві відмінності є результатом пізньої діагностики аденоми, чи перебіг захворювання залежить від статі. Найсучаснішим методом візуалізації об'ємних новоутворень ділянки турецького сідла є позитронно-емісійна томографія.

Для хворих на пролактиноми хірургічний метод не розглядається як метод первинного лікування. Хірургічне лікування пролактином проводиться у випадках хізмально-синдрому, гігантських розмірів аденоми та неефективності медикаментозної терапії. Відомо, що ефективність хірургічного лікування пролактином залежить від професійної кваліфікації нейрохірурга, розмірів і ступеня інвазійності аденоми та передопераційного рівня ПРЛ [37]. Аналіз результатів хірургічного лікування показав, що нормопрولاктинемія у ранній поопераційний період досягається у 71% хворих із мікропролактиномою та зберігається у пізній поопераційний період у 59% хворих. У хворих із макропролактиномою нормопрولاктинемія у ранній поопераційний період досягається у 32% випадків і в подальшому зберігається у 19% [38].

Ефективність хірургічного лікування макропролактином становить 32%, в умовах тривалого спостереження – 19% [39]. Поопераційні рецидиви пролактином виникають зазвичай протягом року після хірургічного втручання. На думку більшості авторів, у хворих із гігантськими та макропролактиномами з інвазією у кавернозний синус хірургічне втручання має паліативний характер і є одним із методів у структурі комплексного лікування, поряд із медикаментозним і

променевою терапією. Незважаючи на розширення показань до трансфеноїдальної аденомектомії (до 80% оперативних втручань), залишається актуальним застосування широких транскраніальних доступів, які дозволяють візуалізувати всі відділи хізмально-селярної ділянки та виявити топографо-анатомічні особливості аденоми [40]. Це є важливим, оскільки більшість макро- та гігантських пролактином у 60-70% випадків є інвазійними. Переважна більшість нейрохірургів визнають транскраніальні хірургічні втручання методом вибору для видалення гігантських аденом гіпофіза [41, 42]. У літературі не окреслено чітких показань до вибору хірургічного доступу залежно від характеру росту пухлини. Ускладнення після хірургічних втручань, що виконуються трансфеноїдальним доступом, виникають у 6-12% хворих і проявляються в основному гіпопітuitarним синдромом [43].

Основним методом лікування пролактином є медикаментозний [44]. Медикаментозне лікування агоністами дофаміну (АД) є найбільш доцільним із точки зору патогенезу пролактином [45, 46]. Показано, що АД здатні відновлювати нормальну овуляторну функцію у жінок фертильного віку, що страждають на патологічну гіперпролактинемію, і є препаратами вибору для жінок, які бажають завагітніти [47]. Згідно з рекомендаціями, у жінок репродуктивного віку з мікропролактиномою метою терапії АД має бути відновлення овуляторного менструального циклу та фертильності [48]. Жінкам пременопаузального віку, не зацікавленим у збереженні фертильності, за умов збереження нормального менструального циклу та відсутності або помірно вираженої галактореї рекомендовано динамічне спостереження. Аналогічний підхід рекомендовано і до жінок пери- та післяменопаузального віку за відсутності або незначної клінічної симптоматики гіперпролактинемії. У рекомендаціях підкреслюється важливість регулярного моніторингу рівня ПРЛ у крові. У хворих із макропролактиномами з наявністю неврологічної симптоматики метою медикаментозного лікування, поряд із досягненням клініко-гормонального контролю захворювання, є і контроль розмірів аденоми [49].

Сьогодні в Україні офіційно зареєстровані та використовуються у клінічній практиці неселективний АД бромокриптин і селективні агоністи D2-рецепторів – каберголін і квінаголід. Використання цих діючих речовин у лікуванні про-

лактинном обумовлено їх властивостями пригнічувати синтез і секрецію ПРЛ та антипроліферативним ефектом на лактотрофи аденогіпофіза [50]. Серед АД перевагу надають каберголіну. Існує декілька підходів до призначення початкової дози каберголіну хворому на пролактиному. Перший передбачає призначення початкової дози каберголіну 0,25-0,5 мг на тиждень. Згідно з інструкцією до препарату, терапевтична доза препарату в середньому становить 0,5-2,0 мг на тиждень. Відсутність ефекту від застосування 3,0 мг каберголіну на тиждень, на думку більшості авторів, вказує на недоцільність подальшого збільшення дози препарату. Як вказують М. Оно і співавт., у деяких пацієнток із мікро- та макропролактиномами доза каберголіну може сягати 9 мг на тиждень [51]. Інший підхід до визначення початкової дози каберголіну передбачає призначення одразу супресивної дози препарату з урахуванням базального рівня ПРЛ у сироватці крові [52]. Автор такого підходу Л.І. Бондаренко вважає, що призначення одразу великих доз препарату запобігає в подальшому формуванню резистентності до каберголіну.

Численні клінічні дослідження, що проводилися протягом багатьох років, довели безпечність терапії каберголіном і його задовільну стерпність [53-55]. За результатами досліджень А. Солао і співавт., лікування каберголіном протягом 24 міс. із використанням середньої терапевтичної дози препарату 1,5 мг щотижня у хворих із макропролактиномою та 1 мг у пацієнтів із мікропролактиномою приводило до нормалізації рівня ПРЛ як у жінок, так і у переважної більшості чоловіків [56]. У дослідженні відзначено задовільну стерпність каберголіну, побічні ефекти терапії було зареєстровано у 4,5% випадків. Результати дослідження довели, що терапія каберголіном є ефективною та безпечною у хворих із макропролактиномою і не призводить до збільшення розмірів мікропролактином як у жінок, так і у чоловіків.

Раніше вважалося, що пролактини вимагають довічного лікування АД. Результати останніх досліджень довели можливість ремісії захворювання у 69% хворих із мікро- та у 64% пацієнтів із макропролактиномою через 2-5 років після припинення лікування бромокриптином і каберголіном, яке проводилося протягом 42 місяців [57]. За результатами ретроспективного аналізу 131 історії хвороби хворих на про-

лактиному, нормопролактинемія зберігалася у 26% хворих із мікро- та у 16% – із макропролактиномою. За результатами аналізу даних спостереження 89 хворих на мікропролактиному, які протягом трьох років отримували лікування бромокриптином і каберголіном, нормопролактинемія зберігалася у 36% випадків через рік після припинення лікування. У жодному випадку не було зареєстровано рецидиву гіперпролактинемії, що був би пов'язаним із продовженням зростання аденоми.

Цікавою проблемою сучасної нейроендокринології є визначення предикторів ефективності терапії АД і рецидивування гіперпролактинемії у хворих на пролактиному. Визначено, що предиктором рецидиву пролактиному є значно високий рівень ПРЛ у крові на момент діагностики захворювання, а у хворих, які отримували лікування каберголіном – наявність макроаденоми на момент діагностики захворювання та припинення лікування [58]. Доведено також, що вік, стать, тривалість лікування, вагітність і менопауза не є предикторами рецидиву. Delgrande E. і співавт. показали, що параселярне розповсюдження макропролактиному за даними МРТ головного мозку може бути предиктором негативної відповіді на терапію АД [59]. Позитивну відповідь на терапію АД було відзначено у 90% випадків для хворих із неінвазійними макропролактиномами і у 50% – з інвазійними аденомами. Актуальність цієї проблеми підкреслює той факт, що інвазійні аденоми характеризуються більшою частотою рецидивів порівняно з неінвазійними. Крім того, для цих аденом відзначено більшу частоту резистентності до терапії АД. Інвазійність і високу мітотичну активність цих пролактином пов'язують із високим коефіцієнтом проліферації Ki 67 [60].

Розвиток ремісії на тлі терапії АД достеменно не вивчено, і він може залежати від тривалості захворювання. Відомо, що лікування бромокриптином протягом 4-6 тижнів приводить до зворотного зменшення органел, які беруть участь у синтезі ПРЛ, а тривале лікування – до фіброзу, некрозу та запальної інфільтрації клітин [61]. Такі відмінності між короткостроковими та тривалими ефектами терапії бромокриптином обґрунтовують доцільність проведення лікування протягом 12 міс. і більше.

Високу частоту макропролактиному у чоловіків неможливо пояснити лише пізньою діагностикою. Дослідження показали, що пролактиному

мам у хворих чоловічої статі притаманні більші проліферативний потенціал, інвазійність і погана чутливість до лікування бромокриптином [62]. Ці дані виправдовують більш агресивну терапевтичну тактику у чоловіків порівняно з жінками. З огляду на високу резистентність до бромокриптину лікування хворих чоловічої статі має проводитися селективними АД (переважно каберголіном). У випадку резистентності до АД призначається хірургічне лікування. Досягнення нормопролактинемії у чоловіків приводить до відновлення адекватної потенції та нормалізації якості сперми [63].

Початок дискусії щодо побічних ефектів тривалої терапії каберголіном було покладено повідомленням А. Pinero і співавт. 1977 року про випадок розвитку серцевої недостатності після призначення каберголіну хворому на паркінсонізм [64]. Результати шести клінічних досліджень (n=413) впливу каберголіну (термін лікування 45-79 міс.) на формування клапанної регургітації, наведені у мета-аналізі М. Kars, не дають остаточної відповіді на питання відносно безпечності тривалої терапії каберголіном [65]. Багаторічний досвід використання АД показав, що найбільша частота розвитку побічних ефектів, таких як диспепсичні явища, гіпотонія тощо, спостерігаються на тлі приймання бромокриптину.

У клінічній практиці у хворих із патологічною гіперпролактинемією часто трапляється резистентність до АД. Сьогодні відсутні уніфіковані підходи до її переборювання, що визначає актуальність цієї проблеми. Неефективність медикаментозного лікування пролактином можна пояснити або поганою стерпністю АД, або резистентністю до них. У більшості клінічних досліджень ефективність терапії гіперпролактинемії оцінювали за такими кінцевими точками, як нормопролактинемія та зменшення розмірів аденоми на 50%. З огляду на це під резистентністю до АД розуміють неможливість досягнення нормопролактинемії та зменшення об'єму аденоми менше, ніж на 50% від вихідного [66]. Відповідно під цілковитою резистентністю розуміють відсутність будь-якого ефекту від АД, під частковою – неможливість досягнення нормопролактинемії або зменшення об'єму гіпофіза менше, ніж на 50%. Результати клінічних досліджень показали, що резистентність до бромокриптину та каберголіну трапляється приблизно у 30% і 10-15% випадків відповідно [67].

Механізм розвитку резистентності до АД досі остаточно не з'ясовано. Як можливі механізми розглядаються порушення регуляції секреції ПРЛ на генетичному рівні, а саме зменшення щільності D2-рецепторів, зниження активності гена D2-рецепторів і патологічні зміни у системі G-білків [68].

Надто гостро проблема резистентності до АД стоїть для хворих із макропролактиномами, які утрималися від хірургічного лікування. За результатами проведених досліджень, ефективність терапії АД визначається розміром аденоми. Di Sarno A. і співавт. відзначають, що нормопролактинемії було досягнуто у 57% хворих із мікроаденомами на тлі терапії бромокриптином і у 90% – на тлі лікування каберголіном. У хворих на макропролактиному нормопролактинемії було досягнуто у 46% пацієнтів, які отримували лікування бромокриптином, і у 82% – каберголіном [69]. Виявлено також зв'язок між ступенем інвазії пролактиноми у кавернозний синус і резистентністю до терапії каберголіном [70].

Встановлено, що естрогени є природними стимуляторами секреції ПРЛ, а отже, здатні впливати на ефективність лікування АД, знижуючи її. Такий ефект естрогенів обумовлено зменшенням кількості D2-рецепторів лактотрофів, впливом на транскрипцію гена секреції ПРЛ і мітотичну активність лактотрофів. Досліди *in vitro* показали, що лактотрофи пролактином є чутливішими до ефектів естрогенів, ніж інтактні лактотрофи [71]. З огляду на ці дані представляє інтерес вплив комбінованих оральних контрацептивів і препаратів замісної гормональної терапії на ефективність терапії АД у хворих на пролактиному. Дослідження показали, що у 12-30% таких хворих комбіновані оральні контрацептиви підвищують рівень ПРЛ у крові, а препарати замісної гормональної терапії сприяють прогресуванню пролактиному [72].

За наявності підозри на резистентність до АД необхідно виключити наявність у хворого феномена макропролактинемії [73]. Адже макропролактинемія не вимагає лікування. На дослідження наявності макропролактинемії має спонукати невідповідність клінічної симптоматики захворювання рівню ПРЛ у крові.

Наразі проблема резистентності до АД вирішується шляхом заміни одного препарату цієї групи на інший, збільшення дози препарату та проведення хірургічного лікування і/або променевої терапії. Вирішенню цієї проблеми присвя-

чено порівняльне дослідження ефективності терапії бромокриптином і каберголіном та ефективності терапії каберголіном пролактином, резистентних до бромокриптину. За даними A. Colao і співавт., на тлі терапії каберголіном протягом 6-12 місяців нормопрولاктинемії було досягнуто у 19 із 37 хворих, резистентних до бромокриптину, і у 18 – після 18-24 місяців лікування [74]. У цьому дослідженні відзначено зменшення об'єму аденоми у середньому на 58,4%, максимальна доза каберголіну становила 3,5 мг на тиждень.

Лікування резистентних до АД пролактином хірургічним шляхом виявляється ефективним у 36% хворих [75]. Це необхідно враховувати у плануванні подальшого лікування – у поопераційний період необхідно продовжувати терапію АД.

Незважаючи на наявність ефективних високоселективних АД, продовжується пошук нових препаратів для лікування пролактином. З огляду на патогенез пролактином запропоновано використовувати в їх лікуванні модулятори рецепторів естрогенів – антиестрогени. Призначення тамоксифену хворим на макропрولاктиному супроводжувалося зниженням рівня ПРЛ у крові, а за умов комбінованого лікування бромокриптином і тамоксифеном відзначено сумачію їх ефектів [76]. У літературі представлено також клінічні випадки ефективності терапії тамоксифеном резистентних до АД пролактином. Перспективним препаратом для лікування пролактином вважається також модулятор естрогенових рецепторів ралоксифен, який було розроблено для профілактики остеопорозу у жінок у постменопаузний період [77]. Поряд із селективними модуляторами рецепторів естрогенів досліджуються і можливості використання антагоністів рецепторів ПРЛ, які входять до протоколів лікування хворих на рак молочної або передміхурової залоз [78]. Обговорюється можливість використання в лікуванні пролактином аналогів соматостатину (аСС), які з 1987 року використовуються у терапії акромегалії. Що стосується пролактином, то найбільший інтерес викликають антипроліферативні властивості аСС. Особливі надії покладають на новий аСС пасиреотид, нещодавно зареєстрований в Україні для лікування хвороби Іценка-Кушинга [79]. Попередні дослідження показали, що пасиреотид має афінність до соматостатинових рецепторів 5-го типу, розташованих на судинах пролактином, що в майбутньому може підвищити

ефективність медикаментозного лікування хворих на цю патологію.

З огляду на високу ефективність медикаментозного та хірургічного лікування пролактином променева терапія не може розглядатися як первинний метод лікування. Можливості сучасної променевої терапії застосовуються у хворих на пролактином з інвазією у кавернозний синус, із залишковою тканиною після хірургічного втручання та резистентністю до агоністів дофаміну [80]. Комплексне лікування пролактином, що передбачає поєднання хірургічного, медикаментозного лікування та променевої терапії, може гарантувати задовільні результати у складних випадках. У цілому комплексне лікування пролактином, за даними провідних європейських клінік, отримують від 10% до 56% хворих [81].

Висока ефективність селективних АД дозволяє розглядати їх як альтернативу хірургічному лікуванню [82]. Проте кожний із методів має низку недоліків і обмежень. Так, тривала супресивна терапія АД призводить до розвитку ятрогенної гіпопрولاктинемії, вплив якої на організм людини досконало досі не вивчено. З'ясовано лише деякі аспекти впливу гіпопрولاктинемії на репродуктивну систему. Доведено, що гіпопрولاктинемія призводить до розвитку еректильної дисфункції у чоловіків [83].

Отже, багаторічний клінічний досвід застосування АД у лікуванні пролактином не дає переконливих відповідей на такі питання: якою має бути початкова доза каберголіну, як довго потрібно проводити лікування АД аби попередити ризик рецидиву гіперпрولاктинемії та прогресування аденоми, які рівні ПРЛ у крові є цільовими та чи є безпечною для хворого тривала терапія високими дозами каберголіну з огляду на ризик виникнення уражень клапанного апарату серця [84, 85, 86, 87]. Сьогодні відсутні уніфіковані критерії прогнозування ефективності терапії АД і рецидиву гіперпрولاктинемії після її припинення. Крім того, залишається невирішеною проблема здолання нестерпності високим дозам АД і резистентності до них.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Prolactin* (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knock out mice [Text] / C. Bole-Feysot, V. Goffin, M. Ederly [et al.] // *Endocr. Rev.* – 1998. – №19. – P. 225-268.
2. *Prolactin* enhances CCAAT enhancer-binding pro-

- tein-beta (C/EBP beta) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) messenger RNA expression and stimulates adipogenic conversion of NIH-3T3 cells [Text] / R. Nanbu-Wakao, Y. Fujitani, Y. Masuho [et al.] // *Molec. Endocrinol.* – 2000. – №14. – P. 307-316.
3. *Horseman, N.D. Prolactin* [Text] / N.D. Horseman. – Boston: Kluwer Acad. Publ., 2001. – 184 p.
  4. *Kooijman R. Prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-1 in the immune system* [Text] / R. Kooijman, E.L. Hooghe-Peters, R. Hooghe // *Adv. Immunol.* – 1996. – №63. – P. 377-454.
  5. *Yu-Lee, L.Y. Prolactin Modulation of Immune and Inflammatory Responses* [Text] / L.Y. Yu-Lee // *Recent. Prog. Horm. Res.* – 2002. – №57. – P. 435-455.
  6. *Вознюк Н.Е. Пролактиномы и гиперпролактинемия: обзор* [Текст] / Н.Е. Вознюк, Л.Г. Старикова, В.А.Хоружая // *Вестн. новых мед. технологий.* – 2000. – №2. – С. 97-100.
  7. *Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists* [Text] / V. Goffin, S. Bernichtein, P. Touraine, P.A. Kelly // *Endocr. Rev.* – 2005. – №26. – P. 400-422.
  8. *Дедов И.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения* [Текст]: пособие для врачей / И.И. Дедов, Н.Н. Молитвословова, Е.И. Марова; под ред. И.И. Дедова. – Тверь: ООО "Издательство "Триада", 2003. – 40 с.
  9. *BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists* [Электронный ресурс] / С.М. Dos Santos Silva [et al.] // *Obesity.* – 2010. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559294>.
  10. *Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy* [Электронный ресурс] / K. Berinder, T. Nystrom, C. Hojbye [et al.] // *Pituitary.* – 2010. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21128120>.
  11. *Insulin sensitivity and hyperprolactinemia* [Text] / A. Tuzcu, M. Bahceci, M. Dursun [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – Vol. 26, №4. – P. 341-346.
  12. *Пивоварова С.В. Менопаузальный синдром у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом (клиника, диагностика, возможности применения заместительной гормональной терапии)* [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / Пивоварова С.В. – М., 2002. – 20 с.
  13. *Осипова А.А. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом* [Текст] / А.А. Осипова, В.П. Сметник // *Пробл. репрод.* – 2002. – №1. – С. 12-17.
  14. *Verhelst J. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management* [Text] / J. Verhelst, R. Abs // *Treat. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 2, №1. – P. 23-32.
  15. *Корнеева И.Е. Клиника, диагностика и лечение бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией* [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Корнеева И.Е.; Науч. Центр акушерства, гинекологии и перинатологии. – М., 2003. – 20 с.
  16. *Shibli-Rahhal A., Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility* [Text] / *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 837-846.
  17. *Дедов И.И. Персистирующая галакторея-аменоорея* [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
  18. *Марова Е.И. Нейроэндокринология* [Текст] / Е.И. Марова. – Ярославль: [б.и.], 1999. – 506 с.
  19. *Кравчун Н.А. Гиперпролактинемические состояния* [Текст] / Н.А. Кравчун / 100 избранных лекций по эндокринологии / под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Х., 2009. – С. 842-847.
  20. *Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia* [Text] / M. Kars [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – Vol. 94, №8. – P. 2729-2734.
  21. *Update in prolactinomas* [Text] / M. Kars [et al.] // *Netheland J. Med.* – 2010. – Vol. 68, №3. – P. 104-112.
  22. *Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience* [Text] / S. Ahmed, M. Elsheikh, B.C.X. Page [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1999. – №50. – P. 561-567.
  23. *Beckers A. Approaching the true prevalence of pituitary tumors* [Text] / A. Beckers, C. Adam, A. Ciccarelli [et al.] // *ENEA abstr. Congress, Sorrento (Naples), 24-27 apr. 2004.* – Sorrento, 2004. – P. 23.
  24. *Vance M.L. Hyperprolactinemic syndromes and management* [Text] / M.L. Vance, M.O. Thorner. – 2nd ed. – Philadelphia, [etc.]: WB Saunders Company, 1989. – P. 408-418.
  25. *Colao A. Growth-hormone and prolactin excess* [Text] / A. Colao, G. Lombardi // *Lancet.* – 1998. – №352. – P. 1455-1461.
  26. *Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемические состояния: клиника, диагностика, лечение* [Текст] / Г.А. Мельниченко, Т.Н. Романцова // *Врач.* – 1999. – №1. – С. 10-14.
  27. *Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин* [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.03 / Овсянникова Т.В.; Центр репродуктивного здоровья. – М., 1990. – 40 с.
  28. *Вакс В.В. Гипогонадотропный гипогонадизм у мужчин* [Текст] / В.В. Вакс // *Актуальные проблемы нейроэндокринологии: материалы II Всерос. науч.-практ. конф.*, – М., 2001. – С. 73-84.

29. *Kleinberg D.L.* Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors [Text] / D.L. Kleinberg, G.L. Noel, A.G. Frantz // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – №296. – P. 589-600.
30. *Schlechte J.A.* Long-Term Management of Prolactinomas [Text] / J.A. Schlechte // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2007. – Vol. 92, №8. – P. 2861-2865.
31. *Guidelines of the pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas* [Text] / F. Casanueva, M. Molitch, J. Schlechte [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – №65. – P. 265-273.
32. *Drug insight: cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women* [Text] / A. Colao, A. Di Sarno, E. Guerra [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 2, №4. – P. 200-210.
33. *St-Jean E.* High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas [Text] / E. St-Jean, F. Blain, R. Comtois // *Clin. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 44, №3. – P. 305.
34. *Schlechte J.A.* Prolactinoma [Text] / J.A. Schlechte // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 2035-2041.
35. *Whitehead S., Miell J.* *Clinical Endocrinology* [Text] / Whitehead S., Miell J. – Scion Publishing, 2013. – P. 49-107.
36. *Mindermann T.* Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas [Text] / T. Mindermann, C.B. Wilson // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1994. – Vol. 41, №3. – P. 359-364.
37. *Acromegaly. A handbook of history, current therapy and future prospects* [Text] / Ed. J. Wass. – [S.l.]: BioScientifica, 2009. – P. 137-153.
38. *Dusek T.* Transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: indications and outcomes [Text] / Dusek T., Melada A., Paladino J., Kastelan D. / *Croat. Med. J.* – 2012. – Vol. 53, № 6. – P. 639-640.
39. *Molitch M.E.* Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas [Text] / M.E. Molitch // *Pituitary.* – 2002. – №5. – P. 55-65.
40. *Hardy J.* Transsphenoidal microsurgery of prolactinomas: report on 355 cases [Text] / J. Hardy // *Prolactin Prolactinomas* / Ed. by G. Tolis, C. Stefanis, T. Mountokalakis [et al.]. – New York, 1983. – P. 431-440.
41. *Dolenc V.V.* Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella [Text] / V.V. Dolenc // *Neurosurgery.* – 1997. – Vol. 41. – P. 542-552.
42. *Jane J.A.* The surgical management of pituitary adenomas in series of 3093 patients [Text] / J.A. Jane, E.R. Laws // *J. Amer. Coll. Surg.* – 2001. – Vol. 193. – P. 651-659.
43. *Laws E.R.* Pituitary surgery [Text] / E.R. Laws, K. Thapar // *Endocrinol. Metabol. Clin. N. Amer.* – 1999. – №28. – P. 119-131.
44. *Drug insight: cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women* [Text] / A. Colao, A. Di Sarno, E. Guerra [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 2, №4. – P. 200-210.
45. *Mann W.A.* Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach [Text] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 41, № 3. – P. 334-342.
46. *Melmed S.* Mechanisms for pituitary tumor genesis: the plastic pituitary [Text] / S. Melmed // *J. Clin. Invest.* – 2003. – №112. – P. 1603-1618.
47. *Crosignani P.G.* Current treatment issues in female hyperprolactinaemia [Text]: Review / P.G. Crosignani // *Europ. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – №4. – P. 13.
48. *Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas* [Text] / F. Casanueva, M. Molitch, J. Schlechte [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2006. – №65. – P. 265-273.
49. *Aboud C.H.* Prolactinomas [Text] / C.H. Aboud, M. Ebersold // *Diagnosis and Management Pituitary Tumors.* – 2001. – P. 279-294.
50. *Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* [Text] / S. Melmed, F. Casanueva, R. Andrew [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2011. – Vol. 96, №2. – P. 273-288.
51. *Individualized High-Dose Cabergoline Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas* [Text] / O. Masami, M. Nobuhiro, A. Kosaku [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, №6. – P. 2672-2679.
52. *Бондаренко Л.И.* Достигекс: консервативное лечение пролактином гипофиза [Текст] / Л.И. Бондаренко, Е.В. Иващенко // *Здоровье женщины.* – 2005. – №1. – С. 121-126.
53. *Sandret I.* Treatment of Acromegaly with Cabergoline [Text] / I. Sandretet [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, №5. – P. 1327-1335.
54. *Shimon I.* Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men [Text] / I. Shimon, C. Benbassat, M. Hadani // *Europ. J. Endocrinol.* – 2007. – №156. – P. 225-231.
55. *Cabergoline therapy of growth hormone, growth hormone / prolactin secreting pituitary tumors* [Text] / P. Freda, C. Reyes, A. Nuruzzaman [et al.] // *Pituitary.* – 2004. – №7. – P. 21-30.
56. *Outcome of Cabergoline treatment in men with prolactinoma: Effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis* [Text] / A. Colao, G. Vitale, P. Cappabianca [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2004. – Vol. 89, №4. – P. 1704-1711.
57. *Guitelman M.* Long-term follow-up of prolactinomas: should dopamine agonist treatment be lifelong? [Text] / Guitelman, M. // *Front. Horm. Res.* – 2006. – №35. – P. 88-101.

58. *Colao A., Savastano S.* Medical treatment to prolactinomas [Text] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. 267-278.
59. *Delgrange E.* Influence of parasellar extension of macrolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy [Text] / E. Delgrange, T. Duprez, D. Maiter // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – № 64. – P. 456-462.
60. *Fusco A.* Prognostic Significance of the Ki-67 Labeling Index in Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas [Text] / A. Fusco, M. Zatelli, A. Bianchi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – Vol. 93, №7. – P. 2746-2750.
61. *Clemmons D.* Hot topic in pituitary tumor management. Perspectives [Text] / D. Clemmons, L. Nieman, J. Schlechte // *Endocr. News.* – 2006. – №7. – P. 17-21.
62. *Sedda A.* Management of prolactinomas: what's new in 2010? [Text] / A. Sedda, P. Meyer // *Rev. Med. Suisse.* – 2011. – Vol. 12, №7 (277). – P. 20-24.
63. *PRL* secreting adenomas in male patients [Text] / A. Ciccarelli, E. Guerra, M. De Rosa [et al.] // *Pituitary.* – 2005. – №8. – P. 39-42.
64. *Pinero A.* Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation [Text] / A. Pinero, P. Marcos-Alberca, J. Fortes // *N. Engl. J.* – 2005. – №12. – P. 1976-1977.
65. *Cabergoline* and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required [Text] / M. Kars, A. Pereira, J. Bax, J. Romijn // *Europ. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 363-367.
66. *Molitch M.E.* Pharmacologic Resistance in Prolactinoma Patients [Text] / M. Molitch // *Pituitary.* – 2005. – №8. – P. 43-52.
67. *Delgrange E.* Influence of parasellar extension of macrolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy [Text] / E. Delgrange, T. Duprez, D. Maiter // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – №64. – P. 456-462.
68. *Alteration* of G alpha subunits mRNA levels in bromocriptine resistant prolactinomas [Text] / L. Caccavelli, P. Jaquet, C. Kordon [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 1996. – Vol. 10, №10. – P. 737-746.
69. *Resistance* to Cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy [Text] / A. Di Sarno, M. Landi, P. Cappabianca [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2001. – Vol. 86, №11. – P. 5256-5261.
70. *Delgrange E.* Influence of parasellar extension of macrolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopamine agonist therapy [Text] / E. Delgrange, T. Duprez, D. Maiter // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – №64. – P. 456-462.
71. *Differences* in the interaction between dopamine and estradiol on prolactin release by cultured normal and tumorous human pituitary cells [Text] / S. Lamberts, T. Verleun, L. Hofland, R. Oosterom // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1986. – Vol. 63, №6. – P. 1342-1347.
72. *Individualized* High-Dose Cabergoline Therapy for Hyperprolactinemic Infertility in Women with Micro- and Macroprolactinomas [Text] / O. Masami, M. Nobuhiro, A. Kosaku [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, №6. – P. 2672-2679.
73. *Frequent* Misdiagnosis and Mismanagement of Hyperprolactinemic Patients before the Introduction of Macroprolactin Screening: Application of a New Strict Laboratory Definition of Macroprolactinemia [Text] / A. Suliman, T. Smith, J. Gibney [et al.] // *Clin. Chemistr.* – 2003. – Vol. 49, №9. – P. 1504-1509.
74. *Macroprolactinoma* Shrinkage during Cabergoline Treatment Is Greater in Naive Patients Than in Patients Pretreated with Other Dopamine Agonists: A Prospective Study in 110 Patients [Text] / A. Colao, A. Di Sarno, M. Landi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2000. – Vol. 85, №6. – P. 2247-2252.
75. *Surgical* outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists [Text] / D. Hamilton, M. Vance, P. Boulos [et al.] // *Pituitary.* – 2005. – Vol. 8, №1. – P. 53-60.
76. *Lamberts S.W.* Effect of tamoxifen administration on prolactin release by invasive prolactin-secreting pituitary adenomas [Text] / S. Lamberts, T. Verleun, R. Oosterom // *Neuroendocrinol.* – 1982. – Vol. 34, №5. – P. 339-342.
77. *Effects* of raloxifene, one of the selective estrogen receptor modulators, on pituitary-ovary axis and prolactin in postmenopausal women [Text] / W. Cheng, M. Yen, S. Hsu [et al.] // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 23, №2-3. – P. 215-218.
78. *Development* and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists [Text] / V. Goffm, S. Bernichtein, P. Touraine, P. Kelly // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26, №3. – P. 400-422.
79. *SOM230:* a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile [Text] / C. Bruns, I. Lewis, U. Briner [et al.] // *Europ. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 146. – P. 707-716.
80. *Role* of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas [Text] / R. Tsang, J. Brierley, T. Panzarella [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 1996. – Vol. 41. – P. 45-53.
81. *A comparative* evaluation of effectiveness of medical and surgical therapy in patients with macroprolactinoma [Text] / S. Acquati [et al.] // *J. Neurosurg. Sci.* – 2001. – Vol. 45, №2. – P. 65-69.
82. *Oh M.C.* Medical versus surgical management of prolactinomas [Text] / Oh M.C., Kunwar S., Ble-



- vins L., Aghi M.K. / *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 669-678.
83. *Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction* [Text] / G. Corona [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2009. – Vol. 6, № 5. – P. 1457-1466.
84. *Antonini A.* Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease [Text] / A. Antonini, W. Poewe // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6, №9. – P. 826-829.
85. *Cabergoline* and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required [Text] / M. Kars, A. M. Pereira, J.J. Bax, J.A. Romijn // *Europ. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159, №4. – P. 363-367.
86. *Vallette S.* Cabergoline therapy for prolactinomas: is valvular heart disease a real safety concern? [Text] / S. Vallette, K. Serri, O. Serri // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2010. – Vol. 8, №1. – P. 49-54.
87. *Landberg E.* Serum prolactin and macroprolactin in heart failure: no relation to established laboratory or clinical parameters [Text] / E. Landberg, U. Dahlstrom, U. Alehagen // *Ann. Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 48 (Pt 1). – P. 51-56.

## РЕЗЮМЕ

**Современные взгляды на диагностику и лечение пролактином****О.О. Хижняк, М.Р. Микитюк, Т.Г. Гогитидзе**

В обзоре рассматриваются современные тенденции в диагностике и лечении пролактином. Обговариваются

преимущества и недостатки хирургического и медикаментозного методов лечения и место лучевой терапии в комплексной терапии пролактином. Показано, что высокая эффективность селективных агонистов дофамина позволяет рассматривать их как альтернативу хирургическому лечению. Обсуждаются перспективные лекарственные препараты в лечении органической гиперпролактинемии (аналоги соматостатина, модуляторы эстрогеновых рецепторов, антагонисты рецепторов пролактина), проблемы преодоления непереносимости высоких доз агонистов дофамина и резистентности к ним.

**Ключевые слова:** пролактин, пролактинома, агонисты дофамина, каберголин.

## SUMMARY

**Modern trends in diagnostics and treatment of prolactinomas****O. Khyzhnyak, M. Mykytyuk, T. Gogitidze**

Recent trends in diagnostics and treatment of prolactinomas were reviewed. The advantages and disadvantages of surgical and pharmaceutical methods in treatment as well as the rate of radiotherapy in complex therapy of prolactinomas were discussed. High efficiency of selective agonist dopamine allows considering it as alternative to surgical treatment. The new remedies for organic hyperprolactinemia: somatostatin analogues, estrogen receptors modulators, prolactin receptor antagonists were under exploration. The ways of high dose dopamine agonists intolerance and resistance overcoming were under discussion.

**Key words:** prolactin, prolactinoma, dopamine agonists, cabergoline.

Дата надходження до редакції 05.08.2013 р.