

## ПРОЛАКТИНОМИ: ЧИ МОЖЛИВА ХІРУРГІЧНА ГОРМОНАЛЬНА РЕМІСІЯ?



**О.І. Паламар, А.П. Гук, Р.В. Аксьонов, Д.І. Оконський**

*Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ  
Група ендоскопічної та краніофасціальної нейрохірургії*

**Паламар Орест Ігорович**

*канд. мед. наук, лікар-нейрохірург  
04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 32  
Тел.: (050) 419-43-64  
E-mail: p\_orest@ukr.net*

### ВСТУП

Гормональна ремісія пролактином є складною. Рівень пролактину в плазмі крові може сягати >10000 нг/мл і залежить від розміру пухлини [1]. Пролактинемія є невід'ємною частиною і може призводити до значних гормональних розладів, таких як: аменорея, ожиріння, зниження лібідо у чоловіків. Вживання агоністів дофаміну (АД) знижує рівень пролактину у 80–90% хворих [2], але прийом препаратів є тривалим, крім того мають місце побічні ефекти [3].

Розмір пухлин може зменшуватись або залишатись незмінним на фоні прийому АД, а отже, ці препарати не усувають гіпопітуїтарний синдром, який часто спостерігається при цьому [4]. Оптико-хіазмальний та гіпопітуїтарний синдроми супроводжують великі пролактиноми [4, 5].

Пухлини гіпофіза є одними з найпоширеніших пухлин центральної нервової системи й складають 10–15% [6]. Пролактиноми займають перше місце серед усіх гормонально активних аденом гіпофіза і спостерігаються у 45% [7]. Успішне видалення аденом гіпофіза із застосуванням трансфеноїдального доступу вперше описано Schloffer [8] у 1906 р. У 1997 р. Jho и Carrau [9], а також Carrabianca et al. [10] продемонстрували більш досконале освітлення та візуалізацію операційного поля.

У даному дослідженні продемонстровано аналіз хірургічного лікування пролактин-продукуючих аденом гіпофіза з використанням ендоскопічної

ендонозальної трансфеноїдальної (ЕЕТ) методики, можливість гормональної ремісії хірургічним шляхом, а також необхідність проведення декомпресії гіпофіза і зорових нервів для усунення гіпопітуїтарного й оптико-хіазмального синдромів.

**Мета роботи** – визначити ефективність застосування ендоскопічного ендоназального трансфеноїдального методу в лікуванні пролактином.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проаналізовано результати лікування 20 хворих з пролактин-секретуючими аденомами гіпофіза у віці від 24 до 61 року (середній вік – 38,3 року), серед яких 11 (55%) жінок і 9 (45%) чоловіків. ЕЕТ доступ було виконано в усіх спостереженнях.

З метою визначення об'ємного новоутворення всім пацієнтам проводилась магнітно-резонансна томографія (МРТ) з або без внутрішньовенного введення контрастної речовини в доопераційному періоді. Залежно від розміру було виділено: мікроаденоми гіпофіза (до 10 мм) – 6, макроаденоми (10–40 мм) – 12, гігантські аденоми (>40 мм) – 3. Клінічні прояви були представлені у вигляді офтальмологічних порушень у 9 хворих, серед яких: зниження гостроти зору – 6 (66,7%), випадіння полів зору – 3 (33,3%), диплопія – 2 (22,2%); гормональних порушень в 14 випадках, серед яких: порушення менструального циклу – 9 (47,4%), ожиріння – 4 (21%), галакторея – 3 (15,8%) (табл. 1).

Таблиця 1

#### Доопераційні клінічні прояви

Офтальмологічні порушення	N (%)
Гостроти зору	7 (50)
Полей зору	3 (21,4)
Диплопія	4 (28,6)
Ендокринологічні зміни	
Порушення менструацій	9 (56,2)
Ожиріння	4 (25)
Галакторея	3 (18,7)
Гіперпролактинемія	65–1440 нг/мл

Середній рівень пролактину в плазмі крові склав 530 нг/мл, максимальний рівень пролактину – 1440 нг/мл, мінімальний – 65 нг/мл. Результати лікування оцінювались протягом року після операції.

Післяопераційних хірургічних ускладнень не спостерігалось, як і летальних випадків.

**Хірургічне лікування.** Всім пацієнтам виконувалась ЕЕТ доступ бінострально (в 4 руки) через порожнину носа (середній носовий хід) з обох сторін, із з'єднанням рук хірурга в основній пазусі. Ендоскоп з кутом огляду 0° або 30° (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) розміщувався в основній пазусі через правий носовий хід, інструменти вводились як через правий, так і лівий носові ходи. Всередині основної пазухи визначались кісткові орієнтири, такі як кісткові виступи зорових нервів та параклівальных відділів сонних артерій, оптико-каротидні кишені, турецьке сідло, схил основної кістки. Турецьке сідло розкривалося широко від одного кавернозного синуса до іншого, що забезпечувало максимальну експозицію турецького сідла і його вмісту (пухлина, гіпофіз). Ендоскопічна методика дозволяє чітко візуалізувати тканину гіпофіза, диференціювати новоутворення і виконати безпечну диссекцію пухлини від оточуючих анатомічно важливих структур (кавернозний синус, гіпофіз, стебло гіпофіза). Після видалення пухлини проводилася пластика дна турецького сідла за допомогою вільних клаптів (фрагментами широкої фасції стегна та кісткової перегородки). Ця пластика подеколи посилювалась назосептальним клаптом на ніжці (мобілізована слизова оболонка з перегородки).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед усіх гормон-активних аденом гіпофіза пролактини є найпоширенішими. Як показують останні дослідження, високий рівень пролактину спостерігається як при мікро-, так і при макроаденомах гіпофіза [9, 11–14]. Гігантські пролактини характеризуються вкрай високим рівнем пролактину в плазмі крові, який може перевищувати 10000 нг/мл. У нашій серії середній рівень пролактину в плазмі крові склав 530 нг/мл, максимальний рівень пролактину – 1440 нг/мл, мінімальний – 65 нг/мл. При мікроаденомах гіпофіза середній рівень пролактину склав 573,1 нг/мл, максимальний – 1440 нг/мл, мінімальний – 65 нг/мл. При макроаденомах гіпофіза середній рівень пролактину склав 442,6 нг/мл, максимальний – 850 нг/мл, мінімальний – 236 нг/мл. При гігантських аденомах гіпофіза середній рівень пролактину крові склав 525,2 нг/мл, максимальний – 1036 нг/мл, мінімальний – 426 нг/мл.

У численних публікаціях зазначено, що добрий результат у лікуванні пролактином можна досягти за допомогою медикаментозної терапії каберголіном, бромкриптином. Медикаментозна терапія зменшує рівень пролактину у 40–100%, нормалізує менструальний цикл у 77%, відновлює сексуальну функцію у чоловіків в 60–100%, регрес оптико-хіазмального синдрому в 67–84% [3, 4, 7, 12, 15]. Поряд із цим АД мають побічні ефекти. Як відомо, вони впливають на D2 рецептори гіпофіза, які інгібують активність аденілциклази і, як результат, пригнічують транскрипцію гена та секрецію пролактину. Однак АД мають значний вплив на інші дофамінові, серотонінові андренергічні рецептори, що призводить до появи тяжких неврологічних порушень, таких як постуральна гіпотензія чи дискінезія, психоз чи манія, а також може провокувати компульсивні стани [14, 16, 17]. Хворим з мікроаденомами гіпофіза було запропоновано медикаментозну терапію АД впродовж декількох років з можливою біохімічною ремісією у 40–100% [3] або ЕЕТ видалення пухлини в капсулі, що дає змогу в короткий термін досягти біохімічної та клінічної ремісії. У наших спостереженнях вибір пацієнта виявився на користь хірургічного лікування з метою усунення оптико-хіазмального та гіпопітуїтарного синдромів, досягнення можливої гормональної ремісії. З метою контролю рівня гормону видалення пухлини повинно бути радикальним. Інвазія кавернозного синуса є предиктивним чинником, що впливає на недосяжність хірургічної гормональної ремісії [12, 15, 18]. У наших спостереженнях був виявлений взаємозв'язок гормональної ремісії і ступеня інвазії в кавернозний синус, а також гормональної ремісії і розмірів пухлини. У післяопераційному періоді біохімічної ремісії пролактину вдалося досягти в 5 випадках мікроаденом (100%), в 7 випадках макроаденом (58,3%) без застосування АД. Інвазія кавернозного синуса значно впливає на подальшу гормональну ремісію [12]. Залежно від поширення на кавернозний синус, гормональної ремісії без АД вдалося досягти: Knosp 0–2 у 10 (90%) випадках, Knosp 3 – у 2 (50%). При інвазії кавернозного синуса Knosp 4 хірургічна гормональна ремісія не досягнута в 5 (100%) хворих. Лише на фоні АД гормональної ремісії вдалося досягти незалежно від ступеня видалення (табл. 2).

Клінічні ендокринологічні прояви були виявлені у 13 (70%) хворих, серед яких: порушення менструального циклу – 12 (60%), ожиріння – 4 (20%), галакторея – 5 (25%). Біохімічну ремісію хірургічно вдалося досягти в 12 (60%) випадках, в 8 (40%) випадках біохімічна ремісія досягалась на фоні прийому АД

Результати лікування пролактином залежно від поширення на кавернозний синус

Knosp Grade	Тотальність видалення			Гормональна ремісія	
	100%	99–90%	70–90%	БЕЗ АД	З АД
0–2	11	–	–	10	1
3	3	1	–	2	2
4	1	1	3	–	5
Всього (%)	15	2	3	12	8

післяопераційно протягом року. Регрес клінічних ендокринологічних проявів хірургічно було досягнуто у 10 (76,9%) випадках: відновлення менструального циклу у 10 (83,3%), зниження маси тіла у 4 (100%), регрес галактореї у 2 (40%) хворих. У 6 (30%) випадках гормональних порушень не виявлено.

Оптико-хізмальний синдром є провідним клінічним проявом великих аденом гіпофіза, який було виявлено в 9 пацієнтів: зниження гостроти зору – 6 (66,7%), випадання полів зору – 3 (33,3%), диплопія – 2 (22,2%). Регрес офтальмологічних порушень відзначався в усіх випадках.

У нашій серії спостережень післяопераційних ускладнень, таких як лікворея, менінгіт, додаткові окорухові порушення або наростання порушень гостроти і полів зору, не виявлено. Летальних випадків не було.

Хірургічні випадки. Хвора 1, 30 років, звернулася зі скаргами на порушення менструального циклу, ожиріння, постійний головний біль. За даними МРТ виявлено мікроаденому гіпофіза 7x5x6 мм (рис. 1А, В). Тривалість захворювання склала 2 роки, протягом яких хвора отримувала АД (достинекс). За декілька місяців до операції хвора самостійно відмовилась від прийому препарату. При госпіталізації аналіз крові виявив значне підвищення рівня пролактину – 1164 нг/мл. Хворій було проведено ЕЕТ видалення пухлини. Післяопераційне МРТ показало тотальне видалення пухлини (рис. 1С, D). Біохімічна ремісія була досягнута протягом 3 місяців з відновленням менструального циклу, зниженням маси тіла, регресом цефалгії, відновленням рівня ПРЛ – 9,4 нг/мл.

Хвора 2, 28 років, госпіталізована зі скаргами на головний біль, порушення менструального циклу, ожиріння. Після проведення МРТ дослідження виявлено макроаденому гіпофіза 18x12x16 мм (рис. 2Е, F). Рівень пролактину крові склав 663 нг/мл. Хворій проведено ЕЕТ видалення аденоми гіпофіза. Пухлина видалена тотально (рис. 2G, H), біохімічна ремісія досягнута протягом 3 місяців з повним регресом клінічної симптоматики. Рівень пролактину через 6 місяців склав 23 нг/мл.

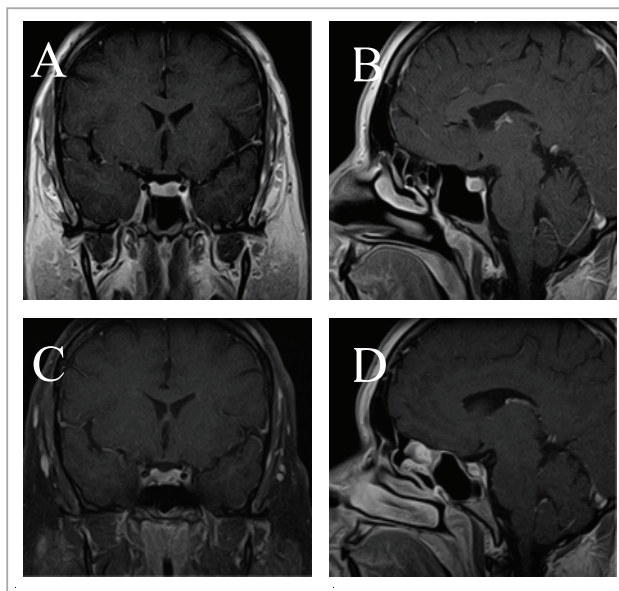


Рис. 1. МРТ мікроаденоми гіпофіза: А, В – стан до операції; С, D – тотальне видалення після операції.

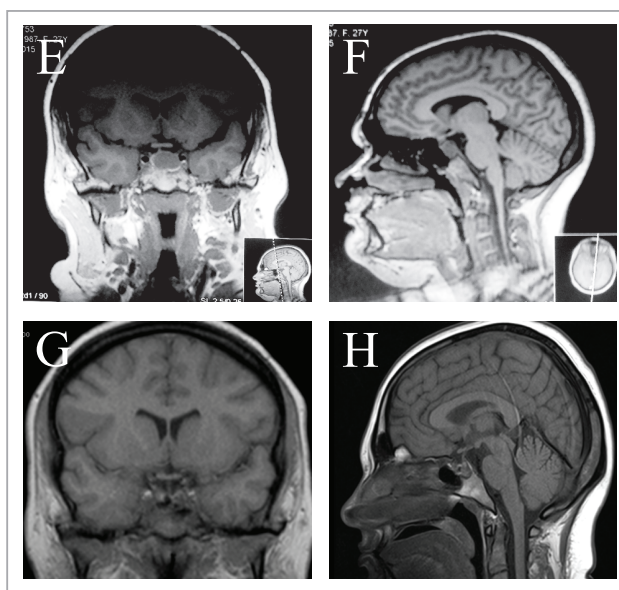


Рис. 2. МРТ макроаденоми гіпофіза: Е, F – стан до операції; G, H – тотальне видалення після операції.

## ВИСНОВКИ

Ендоскопічна ендоназальна методика дає змогу досягти офтальмологічного регресу у 100% хворих з макро- та велетенськими аденомами гіпофіза.

Ендоскопічна ендоназальна трансфеноїдальна методика усуває гіперпролактинемію у 60% випадків, за допомогою АД – у 40%.

Хірургічно біохімічна ремісія пролактину плазми крові досягається в 60% випадків, з яких при мікроаденомах гіпофіза – в 100%, при макроаденомах – у 58,3% хворих, з поширенням на кавернозний синус Кносп 0–2 – у 90% випадків, макро- та велетенських аденомах гіпофіза з Кносп 3 – у 50% та Кносп 4 – 0% відповідно.

Введення АД в післяопераційному періоді підвищує рівень біохімічної ремісії до 100%.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Espinosa E., Sosa E., Mendoza V., Ramírez C., Melgar V., Mercado M.: Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine*. 2015 Nov. 11.
2. Glezer A., Bronstein M.D., Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Mar; 44(1):71-8. doi: 10.1016/j.ecl.2014.11.003. Epub 2014 Nov. 6.
3. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline, 2011.
4. Chacko G., Chacko A.G., Lombardero M., Mani S., Seshadri M.S., Kovacs K., Scheithauer B.W. Clinicopathologic correlates of giant pituitary adenomas. *J. Clin Neurosci*. 2009 May; 16(5):660–5.
5. Shousen Wang, Shun'an Lin, Liangfeng Wei, Lin Zhao, Yinxing Huang. Analysis of operative efficacy for giant pituitary adenoma. *BMC Surg*. 2014; 14: 59. Published online 2014 Aug 28. doi: 10.1186/1471-2482-14-59.
6. Jho H.D., Carrau R.L., Ko Y., Daly M.A.: Endoscopic pituitary surgery: an early experience. *Surg. Neurol*. 1997, 47:213–222.
7. Ciccarella A., Daly A.F., Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005; 8(1):3–6.
8. Schloffer H. (1906) Zur frage der Operationen an der Hypophyse. *Beitr Klin Chir* 50:767–817.
9. Jho H.D., Carrau R.L. (1997) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg* 87:44–51.
10. Cappabianca P., Cavallo L.M., Colao A., Del Basso De Caro M., Esposito F., Cirillo S., Lombardi G., de Divittis E. (2002) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 45:193–200.
11. Gondim J.A., Schops M., de Almeida J.P., de Albuquerque L.A., Gomes E., Ferraz T., Barroso F.A. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary*. 2010;13:68–77. doi: 10.1007/s11102-009-0195-x.
12. Choe J.H., Lee K.S., Jeun S.S., Cho J.H., Hong Y.K. Endocrine outcome of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in functioning pituitary adenomas. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;44:151–155. doi: 10.3340/jkns.2008.44.3.151.
13. Macchia E., Gasperi M., Lombardi M., Morselli L., Pinchera A., Acerbi G., Rossi G., Martino E. Clinical aspects and therapeutic outcome in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single center experience. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:773–779. doi: 10.1007/BF03346535.
14. Noronha S., Stokes V., Karavitaki N. & Grossman A. 2010. Treating prolactinomas with dopamine agonists: always worth the gamble?. *Endocrine In press* 10.1007/s12020-015-0727-2.
15. Ceylan S., Koc K., Anik I. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the cavernous sinus. *J Neurosurg*. 2010;112:99–107. doi: 10.3171/2009.4.JNS09182.
16. Ali S., Klahr K. & Freudenreich O. 2015. Management of psychosis associated with a prolactinoma: case and review of the literature. *Psychosomatics* 51 2010. 370–376. 10.1016/S0033-3182(10)70718-0.
17. Kvernmo T., Houben J. & Sylte I. 2008. Receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopaminergic agonists. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 8 1049–1067. 10.2174/156802608785161457.
18. Campbell P.G., Kenning E., Andrews D.W., Yadla S., Rosen M., Evans J.J. Outcomes after a purely endoscopic transsphenoidal resection of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2010;29:E5. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10153.

## РЕЗЮМЕ

**Пролактиноми: чи можлива хірургічна гормональна ремісія?**

*О.І. Паламар, А.П. Гук, Р.В. Аксьонов,  
Д.І. Оконський*

**Мета дослідження** – визначити ефективність застосування ендоскопічного ендоназального трансфеноїдального методу при лікуванні пролактином.

**Матеріали та методи.** Проаналізовані результати лікування 20 хворих з пролактин-секретуючими аденомами гіпофіза. Ендоскопічний ендоназальний трансфеноїдальний (ЕЕТ) доступ був виконаний в усіх спостереженнях. Залежно від розміру було виділено: мікроаденоми гіпофіза (до 10 мм) – 6, макроаденоми (10–40 мм) – 12, гігантські аденоми (>40 мм) – 3. Клінічні прояви були представлені у вигляді офтальмологічних порушень у 9 хворих, серед яких: зниження гостроти зору – 6, випадання полів зору – 3, диплопія – 2; гормональних порушень в 14 випадках, серед яких: порушення менструального циклу – 9, ожиріння – 4, галакторея – 3.

**Результати та обговорення.** Середній рівень пролактину в плазмі крові склав 530 нг/мл, максимальний рівень пролактину – 1440 нг/мл, мінімальний – 65 нг/мл. Гормональної ремісії вдалося досягти в 5 випадках мікроаденом (100%) та 7 (58,3%) випадках макроаденом без застосування агоністів дофаміну (АТ). Гормональну ремісію хірургічно вдалося досягти в 12 (60%) випадках, у 8 (40%) випадках гормональна ремісія досягалася на тлі прийняття АТ післяопераційно протягом року. Регрес клінічних ендокринологічних проявів хірургічно був досягнутий в 10 (76,9%) випадках. У 6 (30%) випадках гормональних порушень не виявлено. Регрес офтальмологічних порушень був відзначений у всіх випадках. У нашій серії спостережень післяопераційних ускладнень, таких як ликворея, менингіт, додаткові окоорухові порушення або наростання порушень гостроти та полів зору не виявлено. Летальних випадків не було.

**Висновки.** Ендоскопічна ендоназальна трансфеноїдальна методика є ефективною в лікуванні пролактином і дозволяє в 60% випадків досягти хірургічної гормональної ремісії. При мікроаденомах гіпофіза гормональна ремісія, а також регрес гормональних порушень можливі в 100% без застосування АД.

**Ключові слова:** пролактиноми, аденома гіпофіза, нейроендоскопія, гормональна ремісія.

## РЕЗЮМЕ

**Пролактиномы: возможна ли хирургическая гормональная ремиссия?**

*О.И. Паламар, А.П. Гук, Р.В. Аксенов,  
Д.И. Оконский*

**Цель исследования** – определить эффективность применения эндоскопического эндоназального трансфеноидального метода при лечении пролактином.

**Материалы и методы.** Нами проанализированы результаты лечения 20 больных с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза. Эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный (ЭЭТ) доступ был выполнен во всех наблюдениях. В зависимости от размера мы выделяли: микроаденомы гипофиза (до 10 мм) – 6, макроаденомы (10–40 мм) – 12, гигантские аденомы (>40 мм) – 3. Клинические проявления были представлены в виде офтальмологических нарушений у 9 больных, среди которых: снижение остроты зрения – 6, выпадение полей зрения – 3, диплопия – 2; гормональных нарушений в 14 случаях, среди которых: нарушение менструального цикла – 9, ожирение – 4, галакторея – 3.

**Результаты и обсуждение.** Средний уровень пролактина в плазме крови составил 530 нг/мл, максимальный уровень пролактина – 1440 нг/мл, минимальный – 65 нг/мл. Гормональная ремиссия была достижима в 5 случаях микроаденом (100%) и 7 (58,3%) случаях макроаденом без применения агонистов дофамина (АД). Гормональную ремиссию хирургически удалось достичь в 12 (60%) случаях, в 8 (40%) случаях гормональная ремиссия достигалась на фоне принятия АД послеоперационно в течение года. Регресс клинических эндокринологических проявлений хирургически был достигнут в 10 (76,9%) случаях. В 6 (30%) случаях гормональных нарушений не выявлено. Регресс офтальмологических нарушений был отмечен во всех случаях. В нашей серии наблюдений послеоперационных осложнений, таких как ликворея, менингит, дополнительные глазодвигательные нарушения или нарастание нарушений остроты и полей зрения не выявлено. Летальных исходов не было.

**Выводы.** Эндоскопическая эндоназальная трансфеноидальная методика является эффективной в лечении пролактином и позволяет в 60% случаев достичь хирургической гормональной ремиссии. При микроаденомах гипофиза гормональная ремиссия, а также регресс гормональных нарушений возможны в 100% без применения АД.

**Ключевые слова:** пролактиномы, аденома гипофиза, нейроэндоскопия, гормональная ремиссия.

### SUMMARY

#### **Prolactinomas: is it possible to achieve hormonal remission surgically?**

**O.I. Palamar, A.P. Huk, R.V. Aksyonov, D.I. Okonskiy**

**Purpose.** To determine the efficacy of endoscopic endonasal transsphenoidal method for the treatment of prolactinomas.

**Materials and methods.** Endoscopic endonasal transsphenoidal (EET) access was performed in all cases. Depending on the size, we were isolated: the pituitary microadenomas (up to 10mm) – 6 macroadenomas (10–40 mm) – 12 giant adenomas (>40 mm) – 3. Clinical manifestations were presented in: visual disorders – 9 patients, including: visual acuity – 6, visual field disorders – 3, diplopia – 2; hormonal disorders – 14 patients, including: menstruation disorders – 9, obesity – 4 galactorrhea – 3.

**Results and discussion.** The average serum prolactin was 530 ng/ml, the maximum levels was – 1440 ng/

ml, the minimum was – 65 ng/ml. Normal prolactin level was achieved postoperatively in 5 (100%) cases of microadenomas, and in 7 (58,3%) cases of macroadenomas without DA. After EET surgery normoprolactinemia was achieved in 12 (60%) patients, 8 (40%) cases required DA therapy within a year.

Hormonal disorders' remission after surgery was achieved in 10 (76,9%) cases. In 6 (30%) cases, any hormonal disorders were identified. Visual acuity was improved in all cases. Any postoperative complications like CSF leak, meningitis, additional oculomotor disorders or any other visual disorders were identified. No mortality was observed in our research.

**Conclusions.** Endoscopic endonasal transsphenoidal technique is effective for prolactinomas treatment and allows to improve rate of hormone level in 60%. In case of microprolactinomas improving hormone level and hormonal disorders is possible in 100% without DA therapy.

**Key words:** prolactinoma, pituitary adenoma, neuroendoscopy, hormonal remission, dopamine agonist.

*Дата надходження до редакції 27.11.2015 р.*

#### **Коментар редакції**

Авторами статті представлено власне бачення проблеми лікування пролактином. Тактика щодо **макро**пролактином відповідає Клінічним настановам Міжнародного ендокринологічного товариства 2011 р. (Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline).

Разом з тим, ці настанови стверджують (з високим рівнем доказовості), що хірургічне видалення **мікро**пролактином має відбуватись лише у разі «неефективності консервативної терапії препаратами – агоністами дофаміну, тобто відсутності зниження рівня пролактину, зменшення розмірів пухлини, відновлення функції статевих залоз у пацієнтів із симптоматичними пролактин-секретуючими мікроаденомами або навіть макроаденомами (рівень доказовості 1; ⊕⊕⊕⊕)».

Також настанови вказують на високий рівень доказовості (1; ⊕⊕⊕⊕) первинного **консервативного** «лікування пацієнтів, що мають клінічні прояви гіперпролактинемії, у яких за допомогою стандартних доз агоністів дофаміну не вдається домогтись нормалізації рівня пролактину і скорочення розмірів пухлини (резистентні до медикаментів пролактиноми)». Для них «рекомендується підвищення дози препаратів до максимально переносимих, **перш ніж розглядати можливість хірургічного втручання**», про що в статті навіть не згадується.

На жаль, автори не використовували для діагностування гіперпролактинемії визначення молекулярних форм пролактину (ПРЛ), що нині здійснюється в лабораторіях України. На сьогодні відомі різні ізоформи циркулюючого ПРЛ: «малий» ПРЛ (низькомолекулярний, одновимірний, біоактивний); глікозильований ПРЛ; «великий» ПРЛ; «великий-великий» ПРЛ (високомолекулярний). Основні біологічні ефекти ПРЛ пов'язують з активністю саме мономірної низькомолекулярної ізоформи; високомолекулярні ізоформи мають більш низьку спорідненість до рецепторів і незначну біологічну активність. У більшості осіб загальної популяції (до 80–85%) в сироватці крові переважає мономірна низькомолекулярна, біологічно активна фракція ПРЛ, яка становить від 60 до 95% усього циркулюючого ПРЛ. У таких випадках існує чітка кореляція між рівнем ПРЛ і біологічною активністю сироватки крові, при цьому підвищення рівня ПРЛ відображає надмірні біологічні ефекти ПРЛ. Однак у деяких людей (до 10–20%) переважає високомолекулярна, біологічно неактивна фракція ПРЛ. У таких випадках рівень мономірного ПРЛ може бути нормальним, але загальний його вміст буде підвищеним (за рахунок макропролактину) і не відобразатиме біологічну активність сироватки крові. Клінічно це проявляється відсутністю симптомів ГПЛ у жінок або чоловіків із стійким підвищенням рівня ПРЛ (до 3000–3500 мкОД/мл).

Якщо переважаючою фракцією є мономірний ПРЛ і спостерігається підвищення його рівня в сироватці крові, то використовуються стандартні методи діагностики та лікування гіперпролактинемії. Якщо макропролактин є переважаючою фракцією і рівень мономірного ПРЛ не підвищений, то корекція рівня ПРЛ не проводиться, в разі репродуктивної дисфункції здійснюється пошук інших причин захворювання. Якщо макропролактин є переважаючою фракцією і при цьому має місце підвищення рівня мономірного ПРЛ, то проводиться стандартний пошук причин ГПЛ, але надалі при призначенні лікування визначається рівень не загального, а тільки мономірного ПРЛ.

У разі виявлення нефізіологічної гіперпролактинемії (тобто підвищення вмісту біоактивного ПРЛ) настійно рекомендується виключити медикаментозні причини, ниркову недостатність, гіпотиреоз, пухлини хізмально-селярної ділянки.