

© Журтова И.Б., Стребкова Н.А., 2010

И.Б. Журтова¹, Н.А. Стребкова²

ПРОЛАКТИНОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

¹ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития РФ, ²ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ, Институт детской эндокринологии, Москва

Вопрос о частоте встречаемости пролактином (ПЛ) в детском возрасте остается до конца неизученным. У девочек чаще диагностируются микроаденомы гипофиза в отличие от мальчиков, у которых в клинической картине заболевания преобладают нейроофтальмологические симптомы, вызванные макроаденомами. В статье подробно освещены вопросы, касающиеся патогенеза развития ПЛ у мальчиков и девочек, а также методы диагностики и лечения ПЛ в детском возрасте.

Ключевые слова: пролактинома, дети, макроаденома гипофиза, нейроофтальмологические симптомы, агонисты дофамина.

Problem of prolactinoma incidence in children is not well studied now. Hypophyseal microadenoma is more frequent in girls at the side of boys, than neurological/ophthalmologic signs due to macroadenoma dominate in clinical presentation. Authors elucidate problems of prolactinoma development and its pathogenesis in boys and girls and describe methods of its diagnosis and treatment in childhood.

Key words: prolactinoma, children, hypophyseal macroadenoma, neurological/ophthalmologic signs, dopamine agonists.

Редкая встречаемость пролактином (ПЛ) у детей и подростков обуславливает наличие множества неосвещенных вопросов, касающихся данной патологии в этом возрасте. Отсутствие типичной симптоматики и недостаточная осведомленность специалистов об особенностях клинического течения ПЛ у детей приводят к запоздалой диагностике болезни, дебютирующей уже на стадии нейроофтальмологических проявлений.

ПЛ – это пролактинсекретирующая аденома гипофиза (ПЛСАГ), встречающаяся у пациентов различных возрастных групп [1], преимущественно у женщин от 2-й до 5-й декады жизни. Предполагаемое распространение ПЛСАГ во взрослой популяции составляет 100 на 1 000 000 населения [2]. В детском возрасте ПЛ являются довольно редкой патологией. По данным различных авторов, они составляют до 50% от всех аденом гипофиза. В свою очередь, среди интракрани-

альных опухолей аденомы гипофиза встречаются приблизительно в 2% случаев [3, 4].

Патогенез и гендерные различия клинических проявлений ПЛ в детском возрасте. У детей и подростков симптоматика ПЛ обычно скудна и обусловлена гормональными изменениями (в результате повышения уровня пролактина – в крови) и/или нейроофтальмологическими симптомами вследствие масс-эффекта опухоли [2]. Клиническая симптоматика ПЛ преимущественно определяется возрастом манифестации болезни (препубертатный, пубертатный периоды) и размерами аденомы гипофиза.

У девочек превалируют микроаденомы гипофиза, что и обуславливает преимущественное преобладание у них симптомов, связанных с гормональными изменениями (первичная или вторичная аменорея, галакторея, ожирение). У мальчиков с ПЛСАГ клинические проявления могут

Контактная информация:

Журтова Инесса Борисовна – к.м.н., докторант ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Ленинский проспект, 117

Тел.: (926) 736-16-05, E-mail: zhin07@mail.ru

Статья поступила 16.11.10, принята к печати 8.06.11.

отсутствовать, и в ряде случаев опухоль выявляется случайно при проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга по другим показаниям [5]. В некоторых случаях единственным проявлением синдрома гиперпролактинемии у мальчиков пубертатного возраста может быть задержка полового созревания. Длительно существующая гиперпролактинемия нарушает секрецию гонадотропинов, что сопровождается уменьшением частоты и амплитуды секреторных пиков лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижает влияние гонадотропинов на половые железы, способствуя формированию синдрома гипогонадизма, который является составной частью синдрома гиперпролактинемии [6]. Гипогонадизм у мальчиков пубертатного возраста с ПЛСАГ выявляется приблизительно в 25% случаев. Очевидно, именно поэтому у мальчиков в подавляющем большинстве случаев диагностируются макропролактиномы, при этом на первый план выступают нейрофтальмологические симптомы (головная боль, нарушение зрения). Размеры ПЛ у мальчиков на момент диагностики достоверно больше, чем у девочек [7]. Большая частота встречаемости макроаденом у мальчиков по сравнению с девочками сравнивалась с аналогичными данными, полученными у взрослых, у которых этот факт также объяснялся отсроченным развитием симптомов у мужчин по сравнению с женщинами. Однако исследования ряда ученых не выявили значимых временных различий в сроках диагностики ПЛ в зависимости от пола пациента. Так, в исследовании Н.Л. Fideleff и соавт. [8] сроки между проявлением первых симптомов и установлением диагноза были практически одинаковыми у обоих полов (у девочек – 2,4 года, у мальчиков – 2,6 лет). Таким образом, некоторые авторы предполагают, что преобладание макропролактином гипофиза у мальчиков может быть обусловлено гендерным различием в строении опухоли. I. Stefanescu и соавт. [9] высказали мнение, что различие в строении ПЛ может быть объяснено тем, что опухоли у мужчин экспрессируют больше эстрогеновых рецепторов, чем у женщин, несмотря на то, что у мужчин уровень эстрогенов ниже. С другой стороны, фермент ароматаза, представленный в гипофизе человека, обеспечивает местную конверсию тестостерона в эстроген. Эта конверсия может быть одним из возможных паракринных факторов, принимающих участие в развитии и степени выраженности инфильтративного роста ПЛ [10]. Напротив, в недавнем исследовании J.A. Burdman и соавт. [11] показали, что в наиболее агрессивных ПЛ отсутствуют эстрогеновые рецепторы. Возможно, по этой причине в определенных опухолях эстрогеновые рецепторы не могли влиять на регуляцию уровня пролактина. Таким образом, отсутствие рецепторов к эстроге-

нам в ПЛ может являться признаком анаплазии и более агрессивного поведения пролактин-секретирующей опухоли [12].

В отличие от ряда других гипоталамо-гипофизарных опухолей ПЛ редко ассоциируются с низким ростом у детей [13]. Задержка роста отмечается лишь в 12% случаев, а избыточная масса тела – в 5% [7]. По данным литературы, гиперпролактинемия часто сочетается с базальной гиперинсулинемией и нормогликемией, а на фоне глюкозотолерантного теста отмечается более выраженный по сравнению с нормой выброс инсулина [14]. В последнее время получены данные, свидетельствующие о том, что повышенный уровень пролактина напрямую стимулирует пролиферативные и метаболические процессы в адипоцитах. В результате этого происходит перераспределение соотношения тощей и жировой массы, независимо от индекса массы тела, как это было показано у больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза. Эти изменения коррелируют со степенью секреции пролактина опухолью. При нормализации уровня пролактина с помощью агонистов дофамина наблюдается снижение активности и количества жировой ткани [15].

Галакторея не является частым симптомом у детей и подростков с ПЛ. Этот симптом представлен у 80% женщин и лишь у 30–40% девочек [8, 13]. У мужчин с ПЛСАГ процент встречаемости гинекомастии близок к 50% и в ряде случаев сочетается с галактореей [8, 13]. Галакторея у мальчиков встречается крайне редко, вероятно, в связи с отсутствием предварительной стимуляции грудных желез эстрогенами [16]. Тем не менее, пубертатная гинекомастия является главной находкой у здоровых подростков (до 60%). Именно по этой причине у юношей с ПЛ и наличием гинекомастии трудно подтвердить взаимосвязь между этими явлениями. Существуют отдельные сообщения, посвященные гинекомастии у юношей и обоснованием ее развития на фоне повышенного уровня пролактина [13].

Головная боль – наиболее распространенный симптом у детей и подростков с ПЛ (у 64–77% мальчиков и у 17–30% девочек). Однако истинной корреляции между частотой этих симптомов и размерами опухоли и уровнем пролактина в крови нет [17]. В свою очередь, дефекты полей зрения зависят от размера ПЛСАГ. В исследовании Н.Л. Fideleff и соавт. [12] дефекты полей зрения были представлены у 7% девочек и 64% мальчиков, что указывает на преобладание макропролактином у последних. В схожем исследовании A. Colaio и соавт. [13] сообщили о дефектах полей зрения у 2/17 девочек и у 5/9 мальчиков. В крайне редких случаях тяжесть офтальмологической патологии может приводить к экзофтальму [18], потере зрения [19] и ассоциироваться с синдромом внутричерепной гипертензии [13]. Развитие этих

симптомов связано с анатомическим расположением опухоли, ее размерами и выраженностью инфильтративного роста. Механизмы агрессивного поведения некоторых пролактин-секретирующих опухолей до сих пор остаются неясными. Специфические маркеры агрессивности ПЛ включают факторы пролиферации, белки, связанные с клеточным циклом, молекулы адгезии, компоненты внеклеточного матрикса, местные факторы роста и развитие сосудов в опухоли, не принимая во внимание некоторые специфические генетические заболевания [20].

Диагностика ПЛ основывается как на лабораторных, так и на радиологических методах исследований. Выявление устойчивой гиперпролактинемии при исключении других потенциальных причин вторичной гиперпролактинемии свидетельствует в пользу ПЛ. Учитывая пульсирующий характер секреции пролактина и его высокую чувствительность к стрессовым ситуациям, необходимо его повторное определение при первичном выявлении гиперпролактинемии. По данным международного консенсуса «Pituitary society», у пациента с гиперпролактинемией исследуются 2–3 образца крови с промежутком времени 15–20 мин для исключения погрешностей исследования из-за пульсирующей секреции пролактина [1].

Как правило, уровень пролактина в крови коррелирует с размером аденомы гипофиза (ПЛ). Тем не менее, умеренно повышенный уровень пролактина не исключает наличие ПЛ у пациента. Незначительное повышение уровня пролактина в отсутствии клинических симптомов и МРТ-признаков аденомы гипофиза может свидетельствовать о наличии различных изоформ пролактина с незначительной биологической активностью [21, 22]. Обнаружение гликозилированного пролактина и высокомолекулярных его форм у здоровых детей и подростков обоих полов не должно рассматриваться как патологическое отклонение.

До внедрения современных методов визуализации (МРТ) с целью дифференциальной диагностики опухолевой секреции пролактина от вторичных гиперпролактинемий применялись различные фармакологические тесты. В качестве лекарственных препаратов для проведения тестов на стимуляцию секреции пролактина применялись сульпирид, метоклопрамид, TRH и домперидон [23]. Все эти тесты являются неспецифическими и не позволяют достоверно дифференцировать гиперпролактинемии при ПЛ, других опухолях гипоталамуса и прочих эндокринных заболеваниях. Кроме того, у некоторых пациентов с ПЛ в ответ на фармакологическую стимуляцию секреции пролактина может определяться нормопролактинемия. По этим причинам считается, что провокационные пробы на выявление патологической секреции пролактина не являются высокоинформативными в дифференциальной диагностике гиперпролак-

тинемии. Эти фармакологические тесты длительны по времени проведения, требуют финансовых затрат и не дают большего объема информации для врача, чем доступное измерение базального уровня пролактина в крови [24].

Аденома гипофиза (ПЛ), приводящая к развитию устойчивой гиперпролактинемии, может быть выявлена проведением МРТ или КТ-исследований головного мозга. МРТ является методом выбора при диагностике ПЛ, так как позволяет получить наиболее полную информацию о внутренней структуре аденомы, состоянии окружающих опухоль тканей, соотношении опухоли с хиазмой. КТ головного мозга может быть информативной лишь в случае макроаденомы гипофиза. Следует отметить, что любой масс-эффект сжатия стебля гипофиза может вызвать повышение уровня пролактина в крови. Кроме того, примерно у 10% пациентов от общего населения возможно бессимптомное наличие микроаденомы гипофиза (инциденталомы) [1]. Таким образом, выявление на МРТ или КТ-снимках косвенных признаков аденомы гипофиза при умеренной гиперпролактинемии не является подтверждением диагноза ПЛ. Безусловно, диагноз ПЛСАГ должен быть подтвержден гистологически, но, так как эти опухоли редко подвергаются оперативному лечению, такое заключение возможно лишь в редких случаях. В таких ситуациях подтверждение диагноза ПЛ может основываться на положительном ответе на лекарственную терапию. Нормализация уровня пролактина в крови и/или значительное уменьшение размеров опухоли (50–75%) на фоне медикаментозной терапии подтверждают диагноз ПЛ. Следует помнить, что у здоровых подростков в период полового созревания, особенно у девочек, может выявляться увеличение размеров гипофиза. В этих случаях верхний край гипофиза принимает форму «шатра» и, как правило, при этом не определяется повышенный уровень пролактина в крови [12].

У пациентов с макропролактиномой должна проводиться оценка полей зрения из-за возможного вовлечения в опухолевый процесс перекреста зрительных нервов. По рекомендациям «Pituitary society», исследование полей зрения у больных с микроаденомами не является обязательным [1].

Лечение ПЛ у детей и подростков. Достижения науки в изучении патогенеза развития ПЛ, прогресс молекулярной биологии и длительное последующее наблюдение пациентов позволили разработать новые подходы в лечении больных с данной патологией. Агонисты дофамина являются препаратами выбора в лечении детей и подростков с ПЛ, как и у взрослых, так как они отличаются высокой эффективностью и хорошей переносимостью [25]. Целью терапии являются обеспечение нормального полового развития, восстановление и/или поддержание адекватной гонадной

функции, уменьшение размеров опухоли, а также достижение адекватной костной массы и обеспечение будущей фертильности.

Первым из применяющихся агонистов дофамина является бромокриптин, который используется в лечении ПЛ с 1972 г. Несмотря на значительный положительный опыт применения и его доступность, бромокриптин имеет и ряд негативных аспектов использования. Ввиду короткого периода полувыведения препарата частота его приема составляет 2–3 раза в сутки. Отмечается достаточная частота развития побочных эффектов (29%), в связи с чем пациенты вынуждены прерывать лечение препаратом; а также развитие резистентности к терапии у 5–17% пациентов [26, 27].

В последние годы предпочтение в лечении ПЛ преимущественно отдается дофаминовым агонистам, обладающим пролонгированным действием: хинаголид (норпролак) и каберголин (достинекс).

Хинаголид (норпролак) является высокоэффективным препаратом у больных с ПЛ, вызывая нарушение кровоснабжения опухоли. Несмотря на высокий аффинитет к D_2 -рецепторам, хинаголид обладает рядом побочных эффектов. Они проявляются в основном в первые дни лечения, выражены незначительно и, как правило, не требуют отмены препарата. Наиболее часто пациентов беспокоят тошнота, рвота, ощущение голода, дрожь, головокружение, слабость, бессонница, заложенность носа, головные боли; реже – снижение аппетита, боли в животе, запор или диарея. В отличие от других агонистов дофамина хинаголид практически не влияет на сердечно-сосудистую систему, обычно не вызывает артериальной гипотензии [28].

При лечении ПЛ у детей до недавнего времени наиболее часто применялись парлодел и норпролак, однако в литературе стало появляться все больше сообщений о положительных результатах медикаментозной терапии достинексом в детском возрасте. Каберголин (достинекс) является эрголиновым производным, комплексируется с D_2 -дофаминовыми рецепторами и почти в 100 раз эффективнее бромокриптина [29]. В отличие от других агонистов дофамина, каберголин имеет длительный период полураспада до 115 ч, что позволяет его применять один или два раза в неделю. Длительное действие каберголина связано с его низким клиренсом и медленной элиминацией из гипофизарной ткани, а также его высоким аффинитетом к D_2 -рецепторам. У детей и подростков

медикаментозная терапия препаратом достинекс (каберголин) эффективно снижает уровень пролактина до нормальных значений в средней поддерживающей дозе 1,0–3,0 мг в неделю и приводит к восстановлению гонадотропной функции [12]. Частота развития побочных эффектов на фоне приема каберголина также ниже, в сравнении с бромокриптином. Наиболее часто пациенты отмечают жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), на слабость, головокружение, головную боль. Когда необходимая доза составляет менее 1 мг в неделю, возможен однократный прием препарата. При назначении дозы 1 мг каберголина и выше прием следует разделять на 2 раза в неделю и более. Необходимость приема каберголина чаще, чем 2 раза в неделю связана не с изменением эффективности препарата, его фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями, а с его переносимостью. На фоне одномоментного введения больших доз каберголина повышается риск развития побочных эффектов, прежде всего артериальной гипотензии. В случае хорошей переносимости лечения разделять прием более чем на 2 раза в неделю нецелесообразно [30].

У пациентов с ПЛ критерием эффективности медикаментозной терапии является уменьшение объема аденомы на 50% и более и/или нормализация уровня пролактина в крови. Лишь при невозможности достижения этих критериев можно предположить наличие резистентности к препарату [31]. В отношении нормализации уровня пролактина терапия бромокриптином оказывается неэффективной до $1/3$ случаев. При оценке эффективности карбегалина резистентность к терапии отмечается у 10–15% пациентов. Более того согласно ряду исследований замена бромокриптина у резистентных к нему пациентов на другой препарат позволяла достичь эффекта [32].

Оперативное лечение ПЛ является приоритетным лишь в тяжелых случаях, зависящих от типа опухоли и клинического состояния больного. В случае неэффективности медикаментозной терапии, ее непереносимости и прогрессии нейроофтальмологических симптомов показано хирургическое лечение [12].

Лучевая терапия крайне редко используется для лечения ПЛ у детей. Ее применение требуется в отдельных случаях у пациентов с неудачным исходом оперативного лечения и/или медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the pituitary of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin. Endocrinol. 2006; 65: 265–273.
2. Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. Lancet. 1998; 352: 1455–1461.
3. De Menis E, Visentin A, Billeci D, et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Clinical analysis of 10 cases. J. Endocrinol. Invest. 2001; 24: 92–97.
4. Partington MD, Davis DH, Laws ERJ, Scheifhauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescents. Results of transphenoidal surgery. J. Neurosurg. 1994; 80: 209–216.
5. Panidis D, Rousso D, Skiadopoulos S, et al. Evaluation of semen parameters in man with hyperprolactinemia induced by metoclopramide. Arch. Androl. 1997; 39 (3): 237–242.
6. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии и успехи медикаментозной терапии. В кн.: Нейроэндокринология. Под

ред. Е.И. Маровой. Ярославль: ДИА-пресс, 1999: 201–240.

7. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М: Универсум Паблишинг, 2006: 125–127.

8. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, et al. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000; 13: 261–267.

9. Stefaneanu L, Kovacs K, Horvath E, et al. In situ hybridization study of estrogen receptor messenger ribonucleic acid in human adenohypophysial cells and pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 83–88.

10. Kadioglu P, Oral G, Sayitoglu M, et al. Aromatase cytochrome P450 enzyme expression in human pituitary. *Pituitary.* 2008; 11: 29–35.

11. Burdman JA, Pauni M, Heredia Sereno GM, Bordin AE. Estrogen receptors in human pituitary tumors. *Horm. Metab. Res.* 2008; 40: 524–527.

12. Fideleff HL, Boquette HR, Suarez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Hormone reseach.* 2009; 72: 197–205.

13. Colao A, Loche S, Cappa M, et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2777–2780.

14. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary.* 2009; 12: 96–104.

15. Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.

16. Tomasi PA, Giuseppe FI, Tiziana C, Giuseppe D. Persistent Hyperprolactinemia and Bilateral Galactoceles in a Male Infant. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2009; 124–125.

17. Kane LA, Leinung MC, Scheithauer BW, et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 1135–1140.

18. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T. Giant prolactinoma presented as unilateral exophthalmos in a prepubertal boy: response to cabergoline. *Horm. Res.* 1999; 52: 45–48.

19. Semple P, Fieggen G, Parkes J, Levitt N. Giant prolactinomas in adolescence: an uncommon cause of blindness. *Childs Nerv. Syst.* 2007; 23: 213–217.

20. Gurlek A, Karavitaki N, Ansorge O, Wass JA. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 156: 143–153.

21. Fabre-Brue C, Roth E, Simonin G, et al. Macroprolactinemia: a cause of hyperprolactinemia in childhood. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1997; 10: 411–417.

22. Fideleff HL, Ruibal G, Boquete H, et al. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: a cause of asymptomatic hyperprolactinemia. *Horm. Res.* 2000; 53: 16–19.

23. Fideleff HL, Azaretzky M, Boquete HR, et al. Tumoral versus non-tumoral hyperprolactinemia in children and adolescents: possible usefulness of the domperidone test. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003; 16: 163–167.

24. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2008; 11: 141–146.

25. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr. Rev.* 2006; 7: 485–534.

26. Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2009; 1: 1–7.

27. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3578–3582.

28. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М: Триада, 2004: 252–257.

29. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицина, 2002: 94–107.

30. Fideleff HL, Holland ME, Chervin A, et al. Treatment of hyperprolactinemic amenorrhea with cabergoline. *Medicina (B Aires).* 1997; 57 (6): 657–661.

31. Molitch ME. Pharmacological resistance in prolactinoma patients. *Pituitary.* 2005; 8 (1): 43–52.

32. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2001; 86 (6): 5256–5261.