Об информативности очень высоких уровней пролактина при пролактинсекретирующих макроаденомах гипофиза (наблюдения из практики)

К.м.н. Л.И. АСТАФЬЕВА*, д.м.н. Б.А. КАДАШЕВ, к.м.н. В.Д. ТЕНЕДИЕВА, к.м.н. А.В. МОШКИН, к.ф.н. М.А. ШИФРИН

About informative value of very high prolactin levels in patients presenting with prolactin-secreting pituitary macroadenomas (clinical observations)

L.I. ASTAFIEVA, B.A. KADASHEV, V.D. TENEDIEVA, A.V. MOSHKIN, M.A. SHIFRIN

НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Средний уровень пролактина (ПРЛ) у пациентов с микропролактиномой обычно составляет 3—4 тыс. мЕд/л, а у больных с макропролактиномой — 10—20 тыс. мЕд/л. При гигантских пролактинсекретирующих аденомах гипофиза уровень пролактина может превышать 1 млн мЕд/л. Для его выявления необходимо значительное разведение плазмы. Несмотря на возможные связанные с высоким разведением ошибки, такие исследования позволяют выявить тенденцию к снижению уровня пролактина, что необходимо для быстрого выбора метода лечения (хирургический, медикаментозный) в критических ситуациях. В работе приведены описания нескольких случаев гигантских пролактином с крайне высоким уровнем ПРЛ и его динамикой на фоне лечения каберголином.

Ключевые слова: макропролактинома, уровень пролактина, гигантская аденома гипофиза.

The mean blood prolactin level in patients with microprolactinomas is usually 3000—4000 mU/l compared with 10 000—20 000 mU/l in cases presenting with macroprolactinomas. It may be as high as 1 mln mU/l and more in patients with a giant tumour. The measurement of prolactin levels requires laboratory studies of strongly diluted plasma samples. Significant dilution is fraught with erroneous prolactin levels: nevertheless, this approach allows a tendency toward decreasing concentration of prolactin to be revealed which may be important for taking rapid decision concerning the choice of the treatment strategy (either surgical or medicamental) especially in critical situations. A few clinical cases of giant prolactinomas with an unusually high blood prolactin level are described with reference to its dynamics during treatment with cabergoline.

Key words: macroprolactinoma, prolactin levels, giant pituitary adenoma.

Лабораторным критерием наличия пролактинсекретирующей аденомы гипофиза принято считать повышение уровня пролактина (ПРЛ) в плазме выше 2—3 тыс. мЕд/л [1]. По данным большинства публикаций, средний уровень ПРЛ у пациентов с микропролактиномой составляет 3—4 тыс. мЕд/л, а при макропролактиноме — около 10—20 тыс. мЕд/л [2—5]. В отдельных работах отмечены очень высокие уровни этого гормона, достигающие 1 млн мЕд/л и более. В частности, находили уровни ПРЛ равные 2 млн 800 тыс. мЕ/л (при гигантской аденоме) и 1 млн 400 тыс. мЕ/л (при гипофизарной карциноме) [6—16].

Материал и методы

В исследование включены 306 пациентов с макроаденомами гипофиза и уровнем ПРЛ от 2333 до 2 млн 210 тыс. мЕд/л (медиана 37 735). Случаи со смешанной гиперпродукцией гормонов гипофиза включены не были.

Среди пациентов мужчин было 178 (58%), женщин — 128 (42%); возраст больных — от 15 до 70 лет (медиана 34 года). Первично оперированы 130 больных, у 176 проведена первичная медикаментозная терапия каберголином.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга проводили до назначения терапии и с необходимой по ситуации периодичностью на фоне терапии. Размер опухоли определяли по данным МРТ. Согласно принятой в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко классификации опухоли были разделены на 3 группы: 1-я группа — 141 (46%) больной с небольшими и средними аденомами гипофиза: максимальный диаметр от 16 до 36 мм (медиана 27 мм); 2-я группа — 102 (33%) больных с большими аденомами гипофиза: максимальный диаметр от 36 до 60 мм (медиана 44 мм); 3-я группа — 63 (21%) больных с гигантскими аденомами гипофиза: максимальный диаметр от 60 до 108 мм (медиана 62 мм).

Уровни ПРЛ в плазме определяли до и на фоне лечения ежемесячно до нормализации уровня это-

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: last@nsi.ru

го гормона, а далее с периодичностью в 6 мес. В отдельных случаях ПРЛ определяли в первые дни после начала медикаментозного лечения (см. далее). Использовали полностью автоматизированную систему IMMULITE 2000 («Siemens», США). Для количественного измерения высоких концентраций аналитов в приборе предусмотрено автоматическое разведение пробы в 3, 5, 10, 40 и 100 раз. Для ПРЛ в качестве дилюента использовали входящую в набор сыворотку, не содержащую этого гормона, что позволяло свести к минимуму так называемый матрикс-эффект [17, 18]. Если при разведении в 100 раз результат определения ПРЛ превышал 318 тыс. мЕд/л (предел линейности метода), то согласно инструкции пробу дополнительно разводили вручную тем же дилюентом. Таким образом, конечное разведение могло быть существенно больше 100, а результат определения ПРЛ — значительно выше 318 тыс. мЕд/л.

Для анализа результатов использовали методы непараметрической статистики, нечувствительные к большим выбросам в оцениваемых рядах наблюдений. В частности, вместо среднего значения показателя использована медиана.

Результаты и обсуждение

Основные результаты наших наблюдений изложены ранее [19—21]. Отметим лишь, что нами выявлены статистически значимые различия в сроках появления клинических симптомов макропролактином у мужчин и женщин в различных возрастных группах, а также зависимость выраженности гиперпролактинемии от величины опухоли.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время в лабораторной практике нет единого мнения о допустимой, исключающей существенные ошибки, кратности разведения плазмы при сверхвысоких уровнях ПРЛ. Это связано с тем, что при многократном разведении пробы химическое окружение молекул определяемых веществ меняется, что может приводить к существенному искажению результатов измерения. Кроме того, с увеличением кратности разведения могут возрастать ошибки дозирующих систем. Поэтому к количественным результатам, полученным при многократном разведении исходной пробы, следует относиться с осторожностью.

Тем не менее в консенсусе, принятом экспертным советом Европейского гипофизарного общества, при исследовании уровня ПРЛ рекомендуется разведение сыворотки в 100 раз для преодоления ошибки, связанной с «hook»-эффектом [1]. При этом нет указаний на недопустимость дальнейшего разведения. Согласно инструкции к прибору IMMULITE 2000 «hook»-эффект может отмечаться при концентрации уровня ПРЛ>434 600 мЕд/л [18].

Достоверность выводов, сделанных нами в группах, в которые включены случаи с очень высокими уровнями ПРЛ, подтверждается двумя обстоятельствами.

Во-первых, в подавляющем большинстве сравнений (например, при определении частоты различных по размеру пролактином у мужчин и женщин в разных возрастных группах) не использовали уровни ПРЛ. Результаты количественного измерения ПРЛ применялись лишь в единичных случаях (см. таблицу).

Можно видеть, что степень гиперпролактинемии зависит от размера опухоли (достоверность различий при использовании критерия Манна—Уитни — $p<0,01$).

Существенное различие значений (среднего и медианы) сохраняется в группах, включающих случаи с очень высоким уровнем ПРЛ. Именно поэтому для представления результатов мы использовали значение медианы.

Определения ПРЛ при очень большом разведении плазмы могут вызывать обоснованные сомнения. Однако в ряде случаев мы были вынуждены делать это. К нам обращались больные с гигантскими пролактиномами, которые вследствие значительного снижения зрения или наличия окклюзионных симптомов имели прямые показания к срочному хирургическому вмешательству. В то же время из-за высокого риска операций и потенциальной эффективности консервативной терапии мы проводили пробное лечение агонистами дофамина. Обычно оно начиналось в условиях нейрохирургического стационара, так как не исключалась необходимость срочной операции (в частности, шунтирование для разгрузки ликворной системы и снятия симптомов внутричерепной гипертензии). При улучшении общего состояния и/или зрения мы выписывали больных для продолжения медикаментозного лечения в

Исходные уровни ПРЛ (в мЕД/л) у 176 больных с макропролактиномами различного размера, первично леченных каберголином

Уровень ПРЛ	Размер макропролактиномы		
	небольшой и средний (n=85)	большой (n=62)*	гигантский (n=29)**
Min-max	2333—269 000	12 990—582 460	18 500—2 210 000
Медиана	9500	87 500	284 000
Среднее±SD	23 698±37 196	121 249±118 357	436 185±511 000

Примечание. Количество опухолей с уровнем ПРЛ>318 000: * — 3 (5%); ** — 11 (38%).

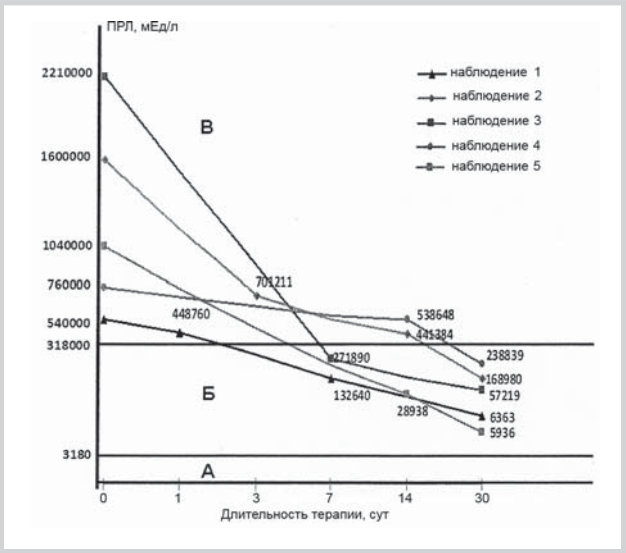


Рис. 1. **Динамика ПРЛ у больных с гигантскими пролактиномами с очень высокими уровнями ПРЛ под влиянием терапии каберголином.**

амбулаторных условиях. Обычно на это требовалось 10—14 дней. Одним из основных условий для принятия такого решения являлась высокая чувствительность опухоли к препарату, о чем можно было судить по снижению уровня ПРЛ.

На рис. 1 представлены все наблюдения, в которых исходно отмечены очень высокие уровни ПРЛ, для определения которых потребовалось не только «штатное» (заложенное в конструкцию прибора) 100-кратное разведение, но и дополнительное «ручное» разведение плазмы с последующим анализом. Во всех случаях отмечено только снижение уровня ПРЛ, нашедшее подтверждение при дальнейшем наблюдении за больными.

Если допустить, что значительное разведение плазмы искажает истинный результат, то представленные наблюдения позволяют усомниться в случайном характере ошибки, и при сравнении значений, полученных в одинаковых условиях, все же можно правильно оценить динамику их изменений. Для практикующих врачей важно не столько знание истинного уровня ПРЛ при его сверхвысоких концентрациях, сколько своевременное выявление его динамики под влиянием терапии.

Данные, приведенные на рис. 1, показывают также, что если исследовать ПРЛ без разведения плазмы, то при использовании сертифицированного прибора и методик, которые были в нашем распоряжении, работать можно только в зоне «А» с верхним пределом определения до 3180 мЕд/л., т.е. на стадии уже практически достигнутой биохимической ремиссии. Так, лишь в трех случаях (наблюдения 1, 3 и 5) в сроки от 4 до 6 мес после начала лечения уровень ПРЛ снизился до 111, 293 и 483 мЕд/л соответственно. При использовании штатного автоматического разведения, заложенного в конструкцию прибора, этот уровень повышается лишь до 318 тыс. мЕд/л (зона «Б»). Только дополнительное «ручное» разведение позволило нам своевременно получить важную с практической точки зрения информацию выше этого предела (зона «В», наблюдения 1, 2 и 4).

Следует подчеркнуть, что все представленные случаи с очень высокими уровнями ПРЛ относятся к категории гигантских аденом, редко встречающихся в обычной эндокринологической практике (рис. 2).

Выводы

1. При пролактинсекретирующих аденомах гипофиза, особенно гигантских размеров, возможно наличие очень высоких уровней ПРЛ.

2. Для их выявления необходимо проведение лабораторных исследований со значительным разведением плазмы.



Рис. 2. **МРТ пациентов с гигантскими пролактиномами (фронтальные проекции).**

А — наблюдение 1; Б — наблюдение 3; В — наблюдение 5.

3. Хотя при высокой степени разведения возможны ошибки в определении истинных уровней ПРЛ, такие исследования позволяют выявить тенденцию к снижению уровня гормона, что бывает необходимо для быстрого выбора метода лечения (хирургический, медикаментозный) в критических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al.* Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65: 2: 265—273.
2. *Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P.* Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. N Engl J Med 2003; 20: 349: 21: 2023—2033.
3. *Colao A., Sarno A.D., Cappabianca P.* Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol 2003; 148: 3: 325—331.
4. *Kars M., Pereira A.M., Smit J.W., Romijn J.A.* Long-term outcome of patients with macroprolactinomas initially treated with dopamine agonists. Eur J Intern Med 2009; 20: 4: 387—393. Epub 2008 Dec 30.
5. *Schlechte J.A.* Prolactinoma. N Engl J Med 2003; 349: 2035—2041.
6. *Acharya S.V., Gopal R.A., Menon P.S., Bandgar T.R.* Giant prolactinoma and effectiveness of medical management. Endocr Pract 2010; 16: 1: 42—46.
7. *Batrinos M.L.* Extensive personal experience. Validation of prolactin levels in menstrual disorders and in prolactinomas. Hormones (Athens) 2009; 8: 4: 258—266.
8. *Beckers A.* CD «Pituitary adenomas» 2007, Graph Med Ltd.
9. *Cho E.H., Lee S.A., Chung J.Y., Koh E.H.* Efficacy and safety of cabergoline as first line treatment for invasive giant prolactinoma. J Korean Med Sci 2009; 24: 5: 874—878.
10. *Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A.* Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev 2006; 27: 5: 485—534. Epub 2006 May 26.
11. *Kawabata Y., Ueno Y., Horikawa F., Miyake H.* Remarkable effects of cabergoline in a patient with huge prolactinoma resistant to high-dose bromocriptine: case report. Surg Neurol 2008; 69: 1: 85—88.
12. *Petrossians P., de Herder W., Kwekkeboom D.* Malignant prolactinoma discovered by D2 receptor imaging. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1: 398—401.
13. *Schöfl C., Schöfl-Siegert B., Karstens J.H.* Falsely low serum prolactin in two cases of invasive macroprolactinoma. Pituitary 2002; 5: 4: 261—265.
14. *Shimon I., Benbassat C., Hadani M.* Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. Eur J Endocrinol 2007; 156: 2: 225—231.
15. *Shrivastava R.K., Arginteanu M.S., King W.A.* Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. J Neurosurg 2002; 97: 299—306.
16. *Yang M.Y., Shen C.C., Ho W.L.* Treatments of multi-invasive giant prolactinoma. J Clin Neurosci 2004; 11: 1: 70—75.
17. Инструкция к анализатору IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).
18. Инструкция к набору реагента MMULITE 2000 PROLACTIN (PIL2KPR-15, 2006-12-29) (Siemens Medical Solutions Diagnostics).
19. *Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л. и др.* Клиническая картина, диагностика и результаты первичной медикаментозной терапии больших и гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Вопросы нейрохирургии 2008; 4: 36—39.
20. *Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л. и др.* Выбор тактики лечения гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Вопросы нейрохирургии 2009; 2: 23—29.
21. *Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Кутин М.А.* Изменение размеров пролактинсекретирующих макроаденом гипофиза на фоне терапии агонистами дофамина. «Вестник Российского Научного Центра рентгенрадиологии». 30 сентября 2010 года http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/astafieva_v10.htm.