

# Эффективность супрессивной терапии каберголином у больных молодого возраста с пролактиномой



О.О. Хижняк, Ю.И. Караченцев,  
Т.Г. Гогитидзе, М.Р. Микитюк

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков

**Цель работы** — изучить клинико-гормональные особенности пролактином (ПРОЛ), манифестирующих у лиц в возрасте до 18 лет, и оценить эффективность супрессивной терапии каберголином (САВ) («Достинекс») за период 12 мес.

**Материалы и методы.** Обследованы 11 пациентов с ПРОЛ, у которых заболевание манифестировало в детском возрасте. Клиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза, антропометрию, объективный осмотр, оценку степени полового созревания по Таннеру, измерение артериального давления (АД), осмотр глазного дна, определение остроты зрения и периметрию на белый и хроматические цвета, консультации окулиста, невролога, кардиолога, у юношей — андролога, у девушек — гинеколога. Образцы крови брали в состоянии натощак для определения уровня пролактина (ПРЛ), соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста-1, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, эстрадиола, тиреотропного гормона, свободных трийодтиронина и тироксина, кортизола. Для определения диапазона значений уровня ПРЛ в крови у здоровых добровольцев и расчета возрастных перцентильных значений для этого показателя обследованы 54 здоровых добровольцев (25 юношей и 29 девушек) в возрасте 15—19 лет. ПРОЛ верифицировали с помощью магнитно-резонансной томографии. МикроПРОЛ регистрировали по диаметру образования  $\leq 10$  мм, макроПРОЛ — 11—30 мм и гигантскую ПРОЛ —  $> 30$  мм. Объем гипофиза ( $\text{см}^3$ ) рассчитывали по формуле Di-Chiro-Nelson с использованием коэффициента 1,33. Оценивали суммарную секреторную активность (ССА), парциальную секреторную активность (ПарСА) ПРОЛ и скорость опухолевого роста (СОПР) по В.С. Пронину. За целевые уровни ПРЛ в крови у пациентов, получающих супрессивную терапию САВ, принимали уровень ПРЛ, соответствующий 5-му перцентилю.

**Результаты и обсуждение.** Определены нормальные значения уровня ПРЛ в крови у здоровых пациентов в возрасте 15—19 лет и построены перцентильные диаграммы. Среди обследованных пациентов с ПРОЛ у 11 заболевание было диагностировано в детском возрасте (Me = 16,0 лет) [Min 12,0 — Max 18,0], из них у 9 девушек и 2 юношей. МикроПРОЛ была у 7 девушек (средний возраст первой диагностики — 17,5 года), макроПРОЛ — у 4 пациентов, из них у 2 девушек и 2 юношей (средний возраст первой диагностики — 16,0 лет), из них у 1 девушки и 1 юноши уже в возрасте 12 и 16 лет была гигантская ПРОЛ. Неврологическая симптоматика отмечалась у 11 (100 %) больных, у 7 была умеренно выраженная артериальная гипотензия, у 8 девушек в возрасте позднего пубертата — нарушения менструального цикла по типу опсоменореи и вторичной аменореи, галакторея II степени выявлена у 3 девушек и 2 юношей, у 3 детей — задержка роста и полового созревания. При первичном обследовании уровень ПРЛ в крови в целом в группе составлял  $(174,8 \pm 49,4)$  нг/мл (Me = 89,6 нг/мл) [Min 27,6 — Max 470,0]; у пациентов с макроПРОЛ Me = 52,3 нг/мл [Min 27,6 — Max 470,0], с микроПРОЛ Me = 200,0 нг/мл [Min 46,4 — Max 480,0]. До лечения ПарСА в группе составила 81,3 нг/мл/ $\text{см}^3$  [Min 6,2 — Max 783,0]; с макро- и с гигантской ПРОЛ Me = 47,1 нг/мл/ $\text{см}^3$  [Min 6,2 — Max 90,8]; с микроПРОЛ Me = 98,9 нг/мл/ $\text{см}^3$  [Min 45,3 — Max 783,3] ( $p < 0,05$ ). СОПР составила в среднем 0,8  $\text{см}^3/\text{год}$  [Min 0,2 — Max 32,0]. Средняя терапевтическая доза САВ — 1,0 мг/нед [Min 0,2 — Max 2,0]; средняя кумулятивная доза — 44,2 мг/год [Min 12 — Max 104,0]. Установлено статистически значимое снижение концентрации ПРЛ в крови уже через 1 мес лечения, однако наиболее стойкий положительный эффект достигнут через 3 мес (у 9 больных). Высокая эффективность применения больших стартовых доз САВ подтверждается данными томографии: у 5 больных через 12 мес терапии отмечено уменьшение объема гипофиза на 50 % и более, у 2 больных — на 30—49 %, у 2 девушек наступила беременность.

**Выводы.** Заболевание у лиц в возрасте до 18 лет характеризуется высокой секреторной активностью, быстрым

Стаття надійшла до редакції 27 січня 2016 р.

Хижняк Оксана Олегівна, зав. відділення вікової ендокринології  
61002, м. Харків, вул. Артема, 10  
Тел. (38057) 315-11-88. E-mail: zenrost@mail.ru

опухолевым ростом, что приводит в короткие сроки к формированию макро- и гигантских ПРОЛ. Назначение высоких стартовых доз САВ является безопасным и эффективным методом лечения ПРОЛ у детей, о чем свидетельствует отсутствие побочных эффектов терапии, нормализация гипофизарно-гонадной и соматотропной функции гипофиза, быстрое стойкое снижение уровня ПРЛ в крови до уровня 5-го перцентилля возрастной нормы у большинства больных (90,1%), статистически значимое снижение ПарСА у всех пациентов, уменьшение объема опухоли гипофиза на 50% и более у 54,5% больных.

**Ключевые слова:** пролактинома, пролактин, дети, подростки, каберголин, терапия.

Пролактинсекретирующие опухоли наиболее часто встречаются среди всех диагностированных гипофизарных опухолей, преимущественно у женщин в возрасте от 24 до 35 лет, что подтверждается и нашими собственными наблюдениями [5]. Распространенность пролактиномы (ПРОЛ) среди детей значительно меньше по сравнению со взрослыми и составляет приблизительно 3% среди всех супраселлярных опухолей, а по данным некоторых авторов, — 2,3–6% всех опухолей гипофиза, которые были подтверждены гистологически после хирургического лечения [15, 23, 24, 26, 30]. Заболеваемость гипофизарными опухолями у подростков в среднем составляет примерно 0,1 случая на 1 миллион детей до 18 лет, и приблизительно в половине случаев это ПРОЛ [8, 26, 32]. Средний возраст детей, в котором диагностируют ПРОЛ, — 14 лет [22]. У детей младшего возраста описаны единичные случаи заболевания [12, 27]. Первичная постановка диагноза у детей, как правило, основана на клинических симптомах, наиболее частыми из которых являются неврологические расстройства, задержка роста и полового созревания [16]. Однако отсутствие типичной симптоматики и недостаточная осведомленность врачей первичного звена об особенностях клинического течения ПРОЛ у детей приводят к поздней диагностике заболевания на стадии нейроофтальмологического синдрома. В дальнейшем верификацию диагноза проводят по результатам гормонального обследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Некоторые авторы считают, что гипофизарные аденомы у детей характеризуются быстрым пролиферативным ростом, заболевание протекает более агрессивно по сравнению с больными старшего возраста, и это приводит к быстрой инвазии опухоли в окружающие отделы мозга, а следовательно, к развитию тяжелой неврологической симптоматики [2, 26, 30].

Так же, как и у взрослых, первым этапом терапии ПРОЛ у детей является назначение агонистов D<sub>2</sub>-рецепторов дофамина (АгДоф) с целью нормализации уровня пролактина (ПРЛ) в крови и уменьшения размеров опухоли [11, 22]. Хирургическое лечение показано тем больным, у которых имеется резистентность к АгДоф и/или для снижения масс-эффекта при гигантских ПРОЛ. Преимущественным доступом является трансфеноидальный, однако у детей младшего возраста, у которых еще недостаточно выражена пневматизация сфеноидального синуса, операцию проводят

открытым доступом [17]. У детей с ПРОЛ лучевая терапия должна применяться в исключительных случаях и только при стойкой резистентности к медикаментозной терапии из-за последующего развития гипопитуитарного синдрома [31, 35].

В настоящее время в клинической практике используют неселективный АгДоф бромокриптин и селективные агонисты D<sub>2</sub>-рецепторов — каберголин (САВ) («Достинекс») и квинаголид. Если в 80–90-х годах XX века в качестве первичной терапии детям с синдромом гиперпролактинемии (гиперПРЛ) назначали бромокриптин, то высокая частота побочных эффектов при использовании этого препарата, а также высокий риск развития артериальной гипотензии и резистентности к АгДоф при длительном его применении стали основанием для назначения больным младше 18 лет селективного АгДоф САВ [10, 12, 18, 19, 25, 34, 35]. САВ является эрголиновым производным, комплексируется с D<sub>2</sub>-дофаминовыми рецепторами и почти в сто раз эффективнее бромокриптина [27]. С 2002 г. САВ одобрен в некоторых европейских странах и в Японии для применения у детей. Целью терапии у детей являются обеспечение нормального физического и полового развития, восстановление и/или поддержание адекватной гонадной функции, уменьшение размеров опухоли, а также достижение адекватной костной массы и обеспечение будущей фертильности [35]. Учитывая немногочисленность исследований по проблеме клиничко-гормональных особенностей течения и подходов к терапии ПРОЛ у лиц молодого возраста, мы считаем необходимым представить данные собственных наблюдений по этому вопросу.

**Цель работы** — изучить клиничко-гормональные особенности пролактином, манифестирующих у лиц в возрасте до 18 лет, и оценить эффективность супрессивной терапии каберголином за период 12 мес.

## Материалы и методы

Исследования проводили в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины» (ГУ «ИПЭП НАМНУ»), аттестованной на высшую категорию. Обследованы 11 пациентов с ПРОЛ, у которых заболевание манифестировало в детском возрасте. Для определения диапазона значений уровня ПРЛ в крови у здоровых сверстников и расчета возрастных перцентильных значе-

ний для этого показателя обследованы 54 здоровых добровольцев (25 юношей и 29 девушек) в возрасте 15–19 лет. Дизайн исследования, информация для исследуемого и информированное согласие для участия в данном проекте одобрены Комиссией по вопросам медицинской этики ГУ «ИПЭП НАМНУ».

Забор крови из локтевой вены проводили с 8.00 до 9.00 у добровольцев в состоянии покоя после 12-часового голодания, которые на протяжении 5 суток до исследования не принимали фармакологические препараты и находились на диете с ограничением продуктов, стимулирующих секрецию серотонина (бананы, шоколад, кофе и др.).

Для дифференциальной диагностики, подтверждения изолированной гиперПРЛ, а также с целью диагностики нарушений гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-гонадной, соматотропной и глюкокортикоидной функций оценивали состояние клиничко-гормонального контроля заболевания и определяли в крови базальный уровень ПРЛ (нг/мл), соматотропного гормона гипофиза (СТГ) (нг/мл), концентрацию инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) (нг/мл), уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ; мМЕ/мл), общего тестостерона (нмоль/л), эстрадиола (пг/мл), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ; мМЕд/л), свободного тироксина (свободного  $T_4$ ; пмоль/л) и кортизола (нмоль/л). Отбор венозной крови для гормонального исследования проводили натощак. Уровни вышеуказанных гормонов в крови определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) с помощью коммерческих наборов реактивов фирмы Elisa (DRG Diagnostics, США).

Диагноз гиперПРЛ устанавливали по результатам определения уровня ПРЛ в трех пробах сыворотки крови согласно практическим рекомендациям Европейского эндокринологического общества [28]. Подтверждением органической гиперПРЛ служили результаты МРТ гипофиза и заключение радиолога о наличии аденомы гипофиза у обследованных больных.

Критериями исключения СТГ/ПРЛ-секретирующей аденомы гипофиза служили: отсутствие клинических признаков акромегалии или гигантизма, базальный уровень СТГ в крови менее 2,5 нг/мл и концентрация ИРФ-1 в пределах референтных значений для возраста и пола больного [29]. У больных с задержкой роста для оценки соматотропной функции гипофиза проводили стандартную пробу с клонидином из расчета дозы препарата 0,15 мг/м<sup>2</sup>. Уровень СТГ при проведении пробы определяли до, через 60, 90 и 120 мин после медикаментозной нагрузки [1, 21].

Под гиперПРЛ понимали уровень ПРЛ в крови, соответствующий или выше 95-го перцентиля, под гипопролактинемией — уровень ПРЛ, соответ-

ствующий или ниже 5-го перцентиля возрастной нормы для пола пациента. За целевые уровни ПРЛ у пациентов, получающих супрессивную терапию АгДоФ, принимали уровень ПРЛ в крови, соответствующий 5-му перцентилю возрастной нормы.

Клиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни, антропометрию, объективный осмотр с оценкой физического развития и степени полового созревания (по Таннеру), измерение артериального давления (АД), осмотр глазного дна, определение остроты зрения и периметрию на белый и хроматические цвета. Все больные получили консультацию окулиста, невролога, кардиолога, юноши — андролога, девушки — гинеколога.

Объем щитовидной железы и структуру (ЩЖ), количество, размеры и локализацию узловых образований оценивали ультрасонографическим методом на ультразвуковом комплексе Aloka SSD-1100 (Япония) с использованием линейного датчика 7,5 Мгц. Объем долей ЩЖ определяли по J. Brunn [9]. Для оценки объема ЩЖ использовали средние групповые показатели объема ЩЖ (медиана) у здоровых лиц в зависимости от пола и возраста [6].

ПРОЛ верифицировали с помощью МРТ, которую проводили на томографе Siemens Magnetom Impact с напряжением магнитного поля 1 Тл. МикроПРОЛ регистрировали по диаметру образования до 10 мм, макроПРОЛ — 11–30 мм и гигантскую ПРОЛ — более 30 мм. Объем гипофиза (см<sup>3</sup>) рассчитывали по формуле Di-Chiron-Nelson [14] с использованием поправочного коэффициента 1,33 [3]:

$$V_{\text{гипоф}} = ((1/2 \times (H \times W \times L)) \times 1,33) / 1000,$$

где  $V_{\text{гипоф}}$  — объем гипофиза (см<sup>3</sup>),

H — высота гипофиза (краниокаудальный размер) (мм);

W — ширина гипофиза (латеральный размер) (мм);

L — длина гипофиза (переднезадний размер) (мм).

Оценивали суммарную секреторную активность (ССА), парциальную секреторную активность (ПарСА) ПРОЛ и скорость опухолевого роста (СОпР) по В.С. Пронину [4]. СОпР (см<sup>3</sup>/год) рассчитывали как отношение объема аденомы гипофиза (см<sup>3</sup>) к длительности донозологического периода (ДНП) (годы), ССА — по уровню базального ПРЛ (нг/мл) и ПарСА — по отношению базального уровня ПРЛ к объему аденомы гипофиза (нг/мл/см<sup>3</sup>).

Для изучения параметров центральной и внутренней сердечной гемодинамики проводили эхокардиографическое исследование на аппарате Aloka SSD-3500 SX (Япония) в секторальном, М-модальном и доплеровском импульсном и постоянно-волновом режимах.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программного комплекса Statgraphics Plus for Windows 3.0 (Manugistic Inc., США). Нормальность распределения переменных

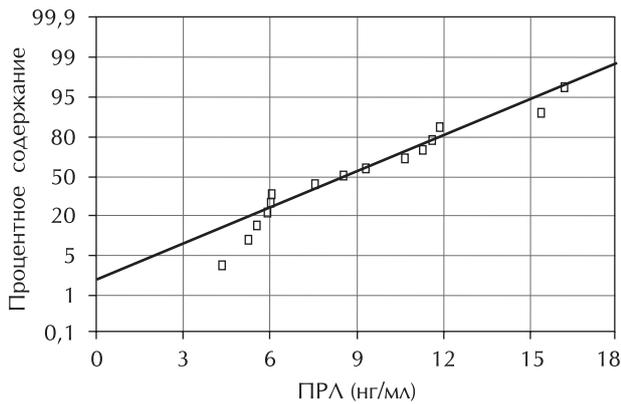


Рис. 1. Уровень ПРЛ в крови здоровых юношей 15–19 лет

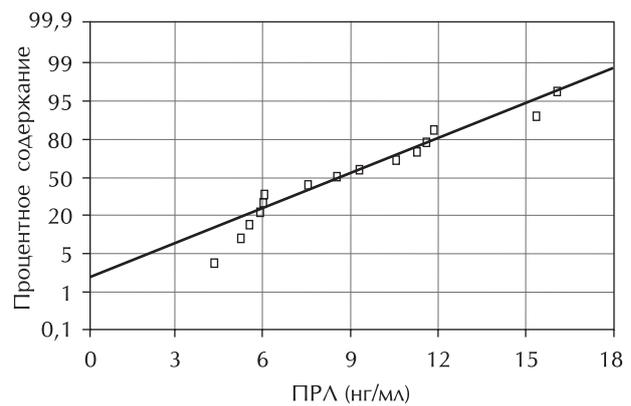


Рис. 2. Уровень ПРЛ в крови здоровых девушек 15–19 лет

определяли с помощью теста Шапиро — Уилка. Для сравнения нескольких групп с ненормальным распределением переменных использовали критерий Краскела — Уоллиса. Для сравнения парных переменных в группах с нормальным распределением переменных использовали критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Для статистической оценки различий между эмпирическими и теоретическими частотами вариационного ряда применяли критерий «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса. Связь между количественными переменными с ненормальным распределением устанавливали с помощью корреляционного анализа по Спирману ( $r_s$ ). Полученные результаты представлены в таблицах в виде  $n$ ;  $M \pm m$ ;  $M \pm SD$ ;  $Me$ ;  $Min-Max$ ;  $L. q.-U. q.$ , где  $n$  — количество наблюдений,  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — среднее отклонение,  $SD$  — стандартное отклонение,  $Me$  — медиана,  $Min$  — минимальное значение показателя в выборке,  $Max$  — максимальное значение показателя в выборке,  $L. q.$  — нижний квартиль [5 %],  $U. q.$  — верхний квартиль [95 %]. Анализировали вариационные ряды значений ПРЛ с учетом возраста и пола добровольцев. Характеристики вариационного ряда представлены в виде перцентильных таблиц и графиков. Информационную значимость клинических признаков определяли методом Байесовой статистики [7].

### Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования с целью адекватной оценки эффективности гормональных показа-

телей были определены нормальные значения уровня ПРЛ в крови у здоровых лиц в возрасте 15–19 лет и построены перцентильные диаграммы с учетом пола, которые могут быть использованы в практической работе врачей-эндокринологов (рис. 1 и 2; табл. 1).

Среди обследованных с ПРОЛ у 11 заболевание было диагностировано в детском возрасте ( $Me = 16,0$  лет) [ $Min 12,0 - Max 18,0$ ], из них 9 девушек и 2 юношей. МикроПРОЛ была у 7 девушек (средний возраст первой диагностики — 17,5 года), макроПРОЛ — у 4 пациентов, из них 2 девушки и 2 юноши (средний возраст первой диагностики — 16,0 лет), из них у 1 девушки и у 1 юноши уже в возрасте 12 и 16 лет была выявлена гигантская ПРОЛ. Одному юноше (пациент № 36, табл. 2), у которого заболевание впервые диагностировали в возрасте 15 на стадии гигантской ПРОЛ, была проведена аденомэктомия трансфеноидальным доступом, и он поступил в клинику через 5 лет в возрасте 20 лет с рецидивом заболевания на стадии макроПРОЛ.

При первичном объективном осмотре установлено, что все пациенты предъявляли жалобы на интенсивные головные боли, которые не купировались стандартными анальгезирующими препаратами, общую слабость, снижение работоспособности. У 7 больных отмечалась артериальная гипотензия и головокружения. Наряду с этим у девушек в возрасте позднего пубертата ведущей жалобой были нарушения менструального цикла по типу опсоменореи и вторичной аменореи.

Таблица 1  
Диапазон нормальных значений уровня ПРЛ у здоровых молодых людей 15–19 лет

Возраст	n	ПРЛ, нг/мл								
		Перцентиль								
		1-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	99-й
Юноши	25	4,36	4,36	5,34	5,92	8,58	11,66	15,31	16,05	16,05
Девушки	29	5,76	6,26	6,62	7,95	12,7	17,28	21,43	21,85	22,93
Всего	54	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблиця 2

Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів молодого віксту с ПРОЛ до початку лічення

Індивідуальний номер пацієнта	Пол	Віксту, роки	Віксту на момент маніфестації, роки	ПРЛ, нг/мл	V гіпофіза, см <sup>3</sup>	Розмер аденоми	Длительність захворювання, роки	СОпР, см <sup>3</sup> /год	ПарСА, нг/мл/см <sup>3</sup>
3	ж	19	16	470,0	0,6	1	2,8	0,21	783,3
16	ж	16	15	66,68	0,9	1	0,8	1,10	72,5
19	ж	35	18	480,0	36,3	3	17,0	2,14	12,9
21	ж	20	18	27,65	0,6	1	1,0	0,61	45,3
32	ж	20	16	246,2	2,7	2	3,8	0,72	90,8
36	м	20	15	200	32,1	3	4,8	6,64	6,2
43	ж	19	18	46,4	0,7	1	0,8	0,88	63,6
52	ж	19	17	39,56	0,4	1	1,8	0,23	98,9
58	ж	19	18	89,59	0,5	1	0,8	0,60	179,2
63	ж	12	12	235,80	0,40	1	0,5	9,60	503,8
64	м	16	16	65,05	0,80	2	0,3	32,00	81,3

Примечание. Розмер аденоми: 1 – мікроПРОЛ; 2 – макроПРОЛ; 3 – гігантська ПРОЛ.

У 1 дівочки 12 лет ведучими були неврологічні розлади, затримка полового розвитку та надмірна маса тіла. Галакторею II ступеня виявлено у 3 дівушек та 2 юношей. У 1 юноши 16 лет с макроПРОЛ основною жалобою були затримка росту та полового дозрівання, гінекомастія, галакторея; при первичному обстеженні проводили дифференціальну діагностику с соматотропною недостатністю та навіть на першому етапі обстеження (до остаточної верифікації діагнозу) розглядали питання про призначення замісної терапії соматотропіном.

Рівень ПРЛ в крові при первичному обстеженні в середньому склав  $(174,8 \pm 49,4)$  нг/мл ( $Me = 89,6$  нг/мл). У хворих с макроПРОЛ  $Me = 52,3$  нг/мл [ $Min 27,6 - Max 470,0$ ], с мікроПРОЛ –  $Me = 200,0$  нг/мл [ $Min 46,4 - Max 480,0$ ]. ПарСА у хворих на момент первичного обстеження в цілому по групі склала  $Me = 81,3$  нг/мл/см<sup>3</sup> [ $Min 6,2 - Max 783,0$ ]. У хворих с мікроПРОЛ –  $Me = 98,9$  нг/мл/см<sup>3</sup> [ $Min 45,3 - Max 783,3$ ], с макро- та с гігантської ПРОЛ –  $Me = 47,1$  нг/мл/см<sup>3</sup> [ $Min 6,2 - Max 90,8$ ]; розлики між групами по критерію Манна – Уїтні достовірні ( $p < 0,05$ ). При оцінці проліферативної активності ПРОЛ встановлено, що СОпР у хворих молодого віксту була в середньому  $Me = 0,8$  см<sup>3</sup>/год [ $Min 0,2 - Max 32,0$ ]. Більш висока ПарСА при мікроПРОЛ у дітей при недовгій тривалості ДНП свідчує про те, що ПРОЛ, виникла в дитячому віксту, має агресивне перебіг с швидким розвитком макро- та гігантської аденоми. Така висока проліферативна активність ПРОЛ у осіб дитячого та юношеского віксту потребує інтенсивної супресивної терапії та довготривалого динамічного спостереження.

У двох пацієнтів с макроПРОЛ во время обстеження виявлено дефіцит СТГ, підтверджений

при дослідженні рівня ІРФ-1 та проведенні стандартного медикаментозного тесту с клонидином. Рівень СТГ через 60, 90, 120 хв після прийому клонідину в дозі 0,15 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла не підвищувався більш 10 нг/мл, рівень ІРФ-1 був нижче референтних значень для даного віксту та статі, що може свідчувати про соматотропну недостатність. У цих пацієнтів відзначалась затримка темпів росту при відсутності вираженої затримки кістяного віксту (по даним рентгенологічного дослідження). По нашому мненню, соматотропна недостатність у пацієнтів молодого віксту с макроПРОЛ є транзитною та обумовлена мас-ефектом опухолі. При динамічному спостереженні через 12 міс після початку супресивної терапії АгДоф рівні ІРФ-1 та СТГ нормалізувались та знаходились на нижній границі вікстуної норми. О нормалізації соматотропної функції гіпофіза у пацієнтів молодого віксту с ПРОЛ на фоні застосування високих доз САВ указують та інші автори [13, 20, 33].

Ни у одного хворого с ПРОЛ, маніфестація якої була в дитячому віксту, не виявлено ознак вторичного гіпотиреозу, рівень тиреоїдних гормонів був в межах норми, титр антител к тиреоїдній пероксидазі низький, в призначенні замісної терапії L-тироксінном хворі не потребували. Рівень кортизолу у всіх пацієнтів був в межах норми, клінічних ознак надпочечникової недостатності не відзначалось.

Незважаючи на неоднозначність рекомендацій по призначенню САВ пацієнтам в віксту до 18 лет, особливо в великих дозах, в більшості випадків ( $n = 6$ ) ми використовували режим терапії в високих стартових дозах (режим 2). Підбір дози САВ був індивідуальним.

Критерієм призначення терапії в режимі 1 (режим поступового нарощування дози САВ,

Таблиця 3

Статистические характеристики уровня ПРЛ (нг/мл) в крови больных молодого возраста с ПРОЛ в динамике супрессивной терапии САВ (n = 11)

Сроки наблюдения	Me	M	m	SD	Min	Max	L. q.	Up. q.	p
До лечения	89,6	174,8	49,4	163,8	27,7	470,0	46,4	246,2	
1 мес	43,9	63,5	18,6	61,6	0,8	178,9	6,7	110,1	*
3 мес	6,1	18,2	7,0	23,3	0,6	63,2	3,7	26,3	**
6 мес	4,8	18,7	9,4	31,3	0,3	83,5	2,9	10,5	**
12 мес	4,2	18,8	10,4	34,6	1,6	108,6	2,9	6,6	**

Примечание. \*p < 0,01 по отношению к показателю до начала лечения; #p < 0,01 по отношению к показателю через 1 мес лечения.

начиная с 0,5 мг/нед с последующей титрацией дозы каждые 4 недели до достижения референтных значений уровня ПРЛ) было наличие не менее двух из нижеследующих условий:

1. МикроПРОЛ по данным МРТ.

2. Предшествующее хирургическое лечение, лучевая терапия, лечение АгДоф.

3. Уровень ПРЛ в крови при первичном осмотре, не превышающий более чем в 3 раза значение, соответствующее 95-му перцентилю возрастной нормы.

Критерием назначения терапии в режиме 2 (режим высоких стартовых доз САВ — количество таблеток «Достинекса» (0,5 мг) кратно повышению исходного уровня ПРЛ в крови, но не более 4 таблеток в неделю) было наличие не менее трех из нижеследующих условий:

1. Макро- или гигантская ПРОЛ по данным МРТ.

2. Уровень ПРЛ в крови при первичном осмотре, превышающий более чем в 3 раза значение, соответствующее 95-му перцентилю возрастной нормы.

3. Высокая ПарСА и СОпР.

4. Отсутствие предшествующего лечения АгДоф и/или хирургического лечения и лучевой терапии.

5. Выраженная клиническая симптоматика.

Оценивая эффективность проводимой терапии согласно предложенной балльной системе [5] по общесоматическому, неврологическому и гормональному статусам на фоне терапии САВ, установили, что уже через 1 мес лечения у 5 больных независимо от размеров ПРОЛ была отмечена положительная динамика, через 3 мес — у 10 (90,9%). У пациентов молодого возраста как с микро-, так и с макроПРОЛ наибольший положительный эффект супрессивной терапии отмечался со стороны общесоматического и неврологического статусов: через 3 мес все пациенты не предъявляли жалоб общего характера и у всех больных отсутствовали неврологические симптомы. Прекращение галактореи отмечено у всех больных через 3 мес лечения высокими дозами САВ, нормализация менструальной функции — у 2 девушек через 1 мес терапии и у 8 — через 6 мес.

У 2 пациенток через 9 мес терапии САВ наступила плановая беременность, которая завершилась рождением здоровых детей. Учитывая отягощенный нейроэндокринологический анамнез, роды проведены в плановом порядке путем кесарева сечения. На фоне беременности САВ был отменен.

Уровень ПРЛ в крови в динамике наблюдения на фоне терапии САВ представлен на рис. 3 и в табл. 3. Отмечается статистически значимое снижение уровня ПРЛ в крови уже через 1 мес лечения, однако наиболее стойкий положительный эффект достигнут через 3 мес терапии (у 9 больных). Через 6 и 12 мес лечения только у одной девочки 13 лет не удалось достигнуть нормального уровня ПРЛ в крови даже при использовании средней терапевтической дозы 2 мг/нед (пациентка № 63, табл. 4).

При применении высоких стартовых доз САВ у 5 больных по данным МРТ через 12 мес терапии отмечено уменьшение объема гипофиза на 50% и более, у 2 больных — на 30–49%, у 2 девушек наступила беременность. У 3 больных, находившихся на режиме терапии с постепенным увеличением дозы САВ, не зарегистрировано значимого уменьшения объема гипофиза. Отмечено статистически значимое уменьшение ПарСА в динамике терапии (рис. 4), что также свидетельствует о высокой эффективности режима высоких стартовых доз САВ (см. табл. 4).

Следует подчеркнуть, что ни у одного больного, получавшего высокие дозы САВ, не зарегистрировано побочных эффектов при приеме препарата. При детальном исследовании установлена статистически значимая линейная регрессионная зависимость между кумулятивной дозой и объемом гипофиза через 12 мес после лечения (F-ratio = 5,99; p = 0,03), средней терапевтической дозой и объемом гипофиза через 12 мес после лечения (F-ratio = 5,87; p = 0,03). Медиана средней терапевтической дозы у больных, манифестация заболевания у которых началась в детском возрасте, составила 1,0 мг/нед [Min 0,2 — Max 2,0]; средней кумулятивной дозы — 44,2 мг/год [Min 12 — Max 104,0]. У одной девочки 12 лет через

Таблиця 4

## Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів молодого віку з ПРОЛ в динаміці терапії САВ

Індивідуальний номер пацієнта	Пол	Вік на момент манифестації, роки	ПРЛ, нг/мл			Розмір аденоми	ПарСА, нг/мл/см <sup>3</sup>	V гіпофіза, см <sup>3</sup>		Середня доза САВ, мг/нед	Кумулятивна доза САВ, мг/год
			До лікування	1 мес	12 мес			До лікування	12 мес		
3	ж	16	470	6,7	12,9	1	783,3	0,6	0,4	1,8	93,6
16	ж	15	66,68	0,79	2,95	1	72,5	0,9	0,8	0,65	33,8
19	ж	18	470	26,3	6,64	3	12,9	36,3	14,5	2,0	104,0
21	ж	18	27,65	110,1	5,7	1	45,3	0,6	0,5	0,25	12,0
32	ж	16	246,2	43,9	3,6	2	90,8	2,7	2,1	1,25	66,0
36	м	15	200	10,4	4,2	3	6,2	32,1	22,6	1,6	84,2
43	ж	18	46,4	179,8	1,55	1	63,6	0,7	0,7	0,4	17,7
52	ж	17	39,56	102,5	4,2	1	98,9	0,4	0,4	0,4	17,7
58	ж	18	89,59	78,6	2,66	1	179,2	0,5	0,4	0,7	36,4
63	ж	12	235,8	136,8	108,6	1	503,8	0,40	0,1	1,8	93,6
64	м	16	65,05	3,8	1,55	2	81,3	0,80	0,3	0,7	36,4

Примечание. Размер аденомы: 1 — микроПРОЛ; 2 — макроПРОЛ; 3 — гигантская ПРОЛ.

12 мес лікування високими дозами САВ (4 мг/нед) не удалось досягти нормального рівня ПРЛ в крові, незважаючи на зменшення об'єму гіпофіза на 50 %, по даним МРТ. В даному випадку можна говорити про частинну резистентність к САВ у цієї хворої, однак, урахувавши позитивний ефект (зменшення об'єму гіпофіза), лікування було продовжено з використанням САВ в дозі 1,0 мг/нед.

#### Клінічне спостереження

*Хворої Г., 19 років.* З анамнезу: в віці 16 років обстежена в дитячому ендокринологічному стаціонарі по приводу соматотропної недостатності, яка була підтверджена в ході планового обстеження згідно клінічному протоколу. Було рекомендовано лікування препаратами гормону росту. Урахувавши супутні неврологічні скарги хворого (на постійні головні болі, загальну слабкість, швидку втомлю-

ємість), при наступному обстеженні в клініці ГУ «ІПЭП НАМНУ» проведено МРТ головного мозку, визначено рівень ПРЛ в крові і вперше діагностовано аденома гіпофіза. Довготривалість ДНП складала 3 міс.

На МРТ головного мозку виявлено макроаденома гіпофіза: гіпофіз асиметричний. Має розміри: вертикальний — 17 мм, поперечний — 15 мм, передзадний — 10 мм, об'єм — 0,8 см<sup>3</sup>. Воронка гіпофіза розташована по середній лінії. Перехрест зрительних нервів не залучено, середні структури головного мозку не зміщені. Характер росту аденоми параселлярний.

Об'єктивно: галакторея відсутня, ЩЗ нормальних розмірів (по даним ультразвукового дослідження (УЗИ) ехоструктура однорідна), в соматичному статусі без особливостей, систолічне АД при динамічному спостереженні

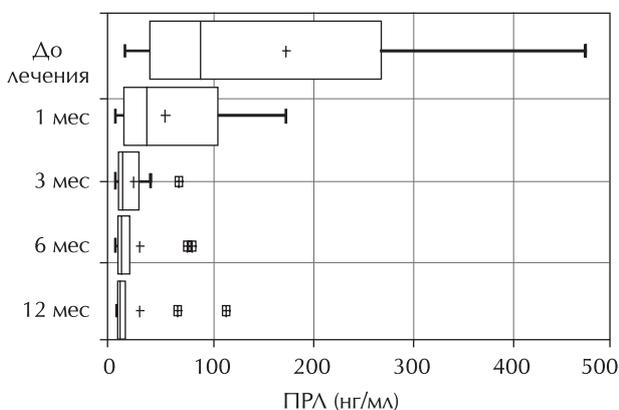


Рис. 3. Середні рівні ПРЛ (нг/мл) в крові у хворих молодого віку з ПРОЛ в динаміці терапії САВ впродовж 12 міс

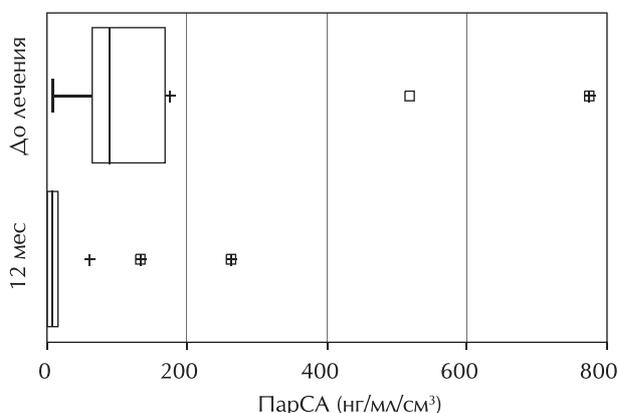


Рис. 4. Динаміка ПарСА (нг/мл/см<sup>3</sup>) у хворих молодого віку з ПРОЛ на фоні терапії САВ впродовж 12 міс

нии — [Min 90 — Max 95] мм рт. ст., диастолическое — [Min 60 — Max 65] мм рт. ст. Данные биохимического обследования в пределах референтных величин; оральный тест толерантности к глюкозе — нарушение углеводного обмена не выявлено. Гормональное обследование: ↑ПРЛ — 65,05 нг/мл (норма — 4,7–16,7); ТТГ — 1,43 мкМЕ/мл (норма — 0,27–4,2); свободный Т<sub>4</sub> — 1,2 нг/дл (норма — 0,93–1,7); ↓тестостерон — 1,68 нг/мл (норма — 8,69–29,0); ↓ЛГ — 1,1 мМЕ/мл (норма — 1,7–8,6); ФСГ — 3,3 мМЕ/мл (норма — 1,5–12,4); СТГ менее 10 нг/мл во всех пробах при проведении теста с нагрузкой клоидином; ↓ИФР — 165 нг/мл. ПарСА — 67,8 нг/мл/см<sup>3</sup>; СОПР — 32,0 см<sup>3</sup>/год. УЗИ сердца — без патологии.

Учитывая манифестацию заболевания в детском возрасте, наличие макроаденомы гипофиза в сочетании с симптомами вторичного гипогонадизма и соматотропной недостаточности, умеренно повышенный уровень ПРЛ в крови при первичном обследовании, терапия САВ была назначена в режиме 2 со стартовой дозы 1 мг/нед (2 таблетки в неделю) с постепенным снижением недельной дозы до 0,5 мг (1 таблетка в неделю). Средняя терапевтическая доза САВ составила 0,7 мг/нед, кумулятивная доза — 36,4 мг/год. Через 1 мес после начала терапии уровень ПРЛ снизился до 3,8 нг/мл, через 12 мес был ниже 5-го перцентиля для нормальных значений для данного возраста и пола (0,79 нг/мл). При биохимическом обследовании через 12 мес: углеводный и липидный обмен, тиреоидный статус — в пределах нормы. По данным МРТ головного мозга в динамике: очаговой патологии вещества головного мозга и наличия интракраниальных объемов не выявлено. Гипофиз обычных размеров. Через 12 мес полностью нормализовалось состояние гипофизарно-гонадной и соматотропной функций. Лечение продолжено в поддерживающей дозе — 0,25 мг/нед.

В данном случае назначение адекватных высоких доз САВ было оправданным и привело к полной ремиссии заболевания и восстановлению секреции других тропных гормонов гипофиза.

## Выводы

1. В отличие от взрослых, течение заболевания у детей и подростков имеет некоторые особенности, а именно: преобладание выраженной неврологической симптоматики и общесоматических жалоб на этапе манифестации.

2. У детей в период пубертата отмечается замедление темпов роста и полового созревания, что сопровождается снижением соматотропной функции гипофиза, которая нормализуется параллельно со снижением уровня пролактина в крови на фоне терапии каберголином.

3. Заболевание у лиц в возрасте до 18 лет характеризуется высокой секреторной активностью, быстрым опухолевым ростом, что приводит к формированию макро- и гигантских пролактином в короткие сроки.

4. Назначение высоких стартовых доз каберголина является безопасным и эффективным методом лечения пролактиномы у пациентов молодого возраста, о чем свидетельствует отсутствие побочных эффектов при применении препарата, нормализация гипофизарно-гонадной и соматотропной функций гипофиза, быстрое стойкое снижение концентрации пролактина в крови до уровня 5-го перцентиля возрастной нормы у большинства больных (90,9%), статистически значимое снижение парциальной секреторной активности у всех пациентов, уменьшение объема опухоли гипофиза на 50% и более у 54,5% больных.

5. Снижение высокого пролиферативного эффекта у пациентов молодого возраста с микропролактиномой и высокой скоростью опухолевого роста достигается при применении средней терапевтической дозы каберголина 1,0 мг/нед и средней кумулятивной дозе 44,2 мг/год [Min 36,1 — Max 84,2].

6. Наличие положительной корреляционной связи между суммарной кумулятивной и средней терапевтической дозой каберголина с объемом гипофиза в течение всего периода лечения указывает на целесообразность назначения высоких стартовых доз препарата у больных не только с макро- и гигантской пролактиномой, но и с микропролактиномой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М.: ИндексПринт, 1998. — 312 с.
2. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.03. — М., 2007. — 258 с.
3. Лукьяненко П.И., Дубровин А.В., Гудкова Т.К., Бородин О.Ю. Определение объема гипофиза по данным сагиттальных срезов при низкопольной магнитно-резонансной томографии // Мед. визуализация. — 2007. — № 3. — С. 29–36.
4. Пронин В.С., Агаджанян С.Э., Гитель Е.П. и др. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания // Пробл. эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 3. — С. 33–40.
5. Хижняк О.О., Гогитидзе Т.Г., Микитюк М.Р. Клинико-гормональные критерии оценки эффективности супрессивной терапии каберголином у больных с органической гиперпролактинемией // Междунар. эндокринолог. журн. — 2015. — № 7 (71). — С. 13–21.
6. Эпштейн Е.В., Матяшук С.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: атлас-руководство. — К.: КВІІІ, 2004. — 78 с.
7. Armitage P., Berry G. Statistical Methods in Medical Research. — Cambridge: University Press, 1994. — 620 p.
8. Beckers A., Adam C., Ciccarella A. et al. Approaching the true prevalence of pituitary tumors // ENEA abstr. Congress, Sorrento, 24–27 apr. 2004. — Sorrento, 2004. — P. 23.
9. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound // Dtsch. Med. Wschr. — 1981. — Bd. 106. — S. 1338.
10. Cannavo S., Venturino M., Curto L. et al. Clinical presentation and

- outcome of pituitary adenomas in teenagers // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2003. — Vol. 58. — P. 519–527.
11. Casanueva F., Molitch M., Schlechte J. et al. Guidelines of the pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 65. — P. 265–273.
  12. Colao A., Loche S., Cappa M. et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long term follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1998. — Vol. 83. — P. 2777–2780.
  13. Colao A., Vitale G., Cappabianca P. et al. 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 // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 89. — P. 1704–1711.
  14. Di Chiro G., Nelson K.B. The volume of the sella turcica // *Am. J. Radiol.* — 1962. — Vol. 87. — P. 989–1008.
  15. Dyer E.H., Civit T., Visot A. et al. Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas in children // *Neurosurgery*. — 1994. — Vol. 34. — P. 207–212.
  16. Eren E., Yarıç Ş., Çakır E.D. Clinical Course of Hyperprolactinemia in Children and Adolescents: A Review of 21 Cases // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 3 (2). — P. 65–69.
  17. Fideleff H.L., Boquete H.R., Sequera A. et al. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and longterm outcome with different therapeutic approaches // *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 13. — P. 261–267.
  18. Fraioli B., Ferrante L., Celli P. Pituitary adenomas with onset during puberty // *J. Neurosurg.* — 1983. — Vol. 59. — P. 590–595.
  19. Gan H.W., Bulwer C., Jeelani O. et al. Treatment-resistant pediatric giant prolactinoma and multiple endocrine neoplasia type 1 // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 1. — P. 15.
  20. George L.D., Nicolau N., Scanlon F., Davies J.S. Recovery of growth hormone secretion following cabergoline treatment of macroprolactinoma // *Clin. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 53. — P. 595–599.
  21. GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3990–3993.
  22. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // *Endocrinol. Rev.* — 2006. — Vol. 27 (5). — P. 485–534.
  23. Haddad S.F., VanGilder J.C., Menezes A.H. Pediatric pituitary tumors // *Neurosurgery*. — 1991. — Vol. 29. — P. 509–514.
  24. Harrington M.H., Casella S.J. Pituitary tumors in childhood // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2012. — Vol. 19 (1). — P. 63–67.
  25. Lee A.G., Sforza P.D., Fard A.K. et al. Pituitary adenoma in children // *J. Neuroophthalmol.* — 1998. — Vol. 18. — P. 102–105.
  26. Lüdecke D.K., Hermann H.D., Schulte F.J. Special problems with neurosurgical treatment of hormone-secreting pituitary adenomas in children // *Prog. Exp. Tumor Res.* — 1987. — Vol. 30. — P. 362–370.
  27. Maira G., Anile C. Pituitary adenomas in childhood and adolescence // *Can. J. Neurol. Sci.* — 1990. — Vol. 17. — P. 83–87.
  28. Melmed S., Casanueva F., Andrew R. et al. Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2011. — Vol. 96, N 2. — P. 273–288.
  29. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. Guidelines for acromegaly management: An Update // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2009. — Vol. 94, N 5. — P. 1509–1517.
  30. Mindermann T., Wilson C.B. Pediatric pituitary adenomas // *Neurosurgery*. — 1995. — Vol. 36. — P. 259–269.
  31. Moraes A.B., Silva C.M., Neto Vieira L., Gadelha M.R. Giant prolactinomas: the therapeutic approach // *Clin. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 79 (4). — P. 447–456.
  32. Partington M.D., Davis D.H., Laws E.R. Jr., Scheithauer B.W. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery // *J. Neurosurg.* — 1994. — Vol. 80. — P. 209–216.
  33. Sakazume S., Obata K., Takahashi E. et al. Bromocriptine treatment of prolactinoma restores growth hormone secretion and causes catch-up growth in a prepubertal child // *Eur. J. Pediatr.* — 2004. — Vol. 163. — P. 472–474.
  34. Salenave S., Ancelle D., Bahouge T. et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100 (3). — P. 1177–1186.
  35. Steele C.A., MacFarlane I.A., Blair J. et al. Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 163 (4). — P. 515–522.

## Ефективність супресивної терапії каберголіном у хворих молодого віку із пролактиномою

О.О. Хижняк, Ю.І. Караченцев, Т.Г. Гогітідзе, М.Р. Микитюк

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», Харків

**Мета роботи** — вивчити клініко-гормональні особливості пролактином (ПРОЛ) в осіб з маніфестацією хвороби у віці до 18 років і оцінити ефективність супресивної терапії каберголіном (САВ) («Достінекс») за період 12 міс.

**Матеріали та методи.** Обстежено 11 хворих із ПРОЛ з маніфестацією хвороби в дитячому віці. Клінічне обстеження охоплювало аналіз скарг, анамнезу, антропометрію, об'єктивний огляд, оцінку ступеня статевого дозрівання за Таннером, вимірювання артеріального тиску (АТ), огляд очного дна, визначення гостроти зору й периметрію на білий і хроматичні кольори, консультації окуліста, невролога, кардіолога, андролога (для осіб чоловічої статі), гінеколога (для осіб жіночої статі). Зразки крові отримували натще для визначення рівня пролактину (ПРЛ), соматотропного гормона, інсуліноподібного фактора росту-1, лютеїнізуючого гормона, фолікулостимулюючого гормона, тестостерону, естрадіолу, тиреоїдного гормону, вільних трийодтироніну й тироксину, кортизолу. Для визначення діапазону значень рівня ПРЛ в крові у здорових осіб і розрахунку вікових перцентильних значень для цього показника обстежено 54 здорових добровольців (25 юнаків і 29 дівчат) віком 15–19 років. ПРОЛ верифікували за допомогою магнітно-резонансної томографії. МікроПРОЛ реєстрували за діаметром утворення  $\leq 10$  мм, макроПРОЛ — 11–30 мм і гігантську ПРОЛ —  $> 30$  мм. Об'єм гіпофіза (см<sup>3</sup>) розраховували за формулою Di-Chiro-Nelson з використанням коефіцієнта 1,33. Оцінювали сумарну секреторну активність (ССА), парціальну секреторну активність (ПарСА) ПРОЛ і швидкість пухлинного росту (ШПР) за В.С. Проніним. За цільові рівні ПРЛ в крові у хворих, які отримували супресивну терапію САВ, приймали рівень ПРЛ, що відповідав 5-му перцентилу.

**Результати та обговорення.** Визначено нормальні значення рівня ПРЛ в крові у здорових пацієнтів віком 15–19 років і побудовано перцентильні діаграми. Серед обстежених хворих із ПРОЛ у 11 захворювання було діагностовано в дитячому віці (Me = 16,0 років) [Min 12,0 — Max 18,0], з них у 9 дівчат і 2 юнаків. МікроПРОЛ була у 7 дівчат (середній вік першої діагностики — 17,5 року), макроПРОЛ — у 4 хворих, з них у 2 дівчат і 2 юнаків (середній вік першої діагностики — 16,0 року), з них у 1 дівчини і 1 юнака вже у віці 12 і 16 років була гігантська ПРОЛ. Неврологічна симптоматика спостерігалася в 11 (100 %) хворих, у 7 була помірна артеріальна гіпотензія, у 8 дівчат у віці пізнього пубертату — порушення менструального циклу за типом опсоменореї і вторинної аменореї, галакторею II ступеня виявлено у 3 дівчат і 2 юнаків, у 3 дітей — затримку росту і статевого дозрівання. При первинному обстеженні рівень ПРЛ у крові в цілому в групі становив (174,8  $\pm$  49,4) нг/мл (Me = 89,6 нг/мл) [Min 27,6 — Max 470,0]; у хворих із макроПРОЛ Me = 52,3 нг/мл [Min 27,6 — Max 470,0], із мікроПРОЛ Me = 200,0 нг/мл [Min 46,4 — Max 480,0]. До лікування ПарСА в групі становила 81,3 нг/мл/см<sup>3</sup> [Min 6,2 — Max 783,0]; із макро- і гігантською ПРОЛ Me = 47,1 нг/мл/см<sup>3</sup> [Min 6,2 — Max 90,8]; із мікроПРОЛ Me = 98,9 нг/мл/см<sup>3</sup> [Min 45,3 — Max 783,3] ( $p < 0,05$ ). ШПР складала в середньому 0,8 см<sup>3</sup>/рік [Min 0,2 —

Мах 32,0]. Середня терапевтична доза САВ — 1,0 мг/тиж [Min 0,2 — Мах 2,0]; середня кумулятивна доза — 44,2 мг/рік [Min 12,0 — Мах 104,0]. Встановлено статистично значуще зниження рівня ПРЛ у крові вже через 1 міс лікування, проте найбільш стійкого позитивного ефекту було досягнуто через 3 міс терапії (у 9 хворих). Висока ефективність застосування великих стартових доз САВ підтверджується даними томографії: у 5 хворих через 12 міс терапії спостерігалось зменшення об'єму гіпофіза на 50 % і більше, у 2 хворих — на 30–49 %, у 2 пацієнток настала вагітність.

**Висновки.** Захворювання в осіб віком до 18 років характеризується високою секреторною активністю, швидким пухлинним ростом, що призводить у короткі строки до формування макро- і гігантських ПРОЛ. Призначення високих стартових доз САВ є безпечним і ефективним методом лікування ПРОЛ у дітей, про що свідчить відсутність сторонніх ефектів терапії, нормалізація гіпофізарно-гонадної і соматотропної функції гіпофіза, швидке стійке зниження рівня ПРЛ у крові до рівня 5-го перцентилу вікової норми в більшості хворих (90,1 %), значуще зниження ПарСА у всіх хворих, зменшення об'єму пухлини гіпофізу на 50 % і більше у 54,5 % пацієнтів.

**Ключові слова:** пролактинома, пролактин, діти, підлітки, каберголін, терапія.

## Efficiency of cabergoline suppressive therapy in young patients with prolactinoma

O.O. Khyzhnyak, Yu.I. Karachentsev, T.G. Gogitidze, M.R. Mikityk

SI «V. Danilevsky' Institute of Endocrine Pathology Problems Ukrainian National Academy of Medical Science», Kharkiv

**The aim** — to study the clinical and hormonal features of PROL (prolactinoma), manifesting in people under the age of 18 y. o. and to evaluate the effectiveness of suppressive CAB (Cabergoline, Dostinex) therapy during 12 months period.

**Materials and methods.** The study included 11 patients with PROL, manifesting in childhood. The clinical examination included: medical history, anthropometry, evaluation of physical and pubertal development (Tanner stage), blood pressure measurement, objective examination (including consultations of ophthalmologist, neurologist, cardiologist, gynecologist etc). Blood samples for PRL (prolactin), GH (Growth hormone), IGF-1 (insulin-like growth factor-1), LH (luteinizing hormone), FSH (follicle stimulating hormone), T (total testosterone), E2 (estradiol), TSH (thyrotropin), fT4 (free thyroxine), cortisol were taken fasting. There were also examined 54 healthy volunteers (25 males and 29 females) aged 15–19 y. o. to determine the range of normal PRL blood values. Pituitary adenoma was verified by MRI. Microadenoma diagnosed in case of pituitary tumor diameter  $\leq 10$  mm; macroadenoma — 11–30 mm and giant adenoma  $> 30$  mm. Pituitary volume ( $\text{cm}^3$ ) was calculated according to Di-Chiro-Nelson formula, using the correction coefficient as 1.33. We evaluated total secretory activity (TSA, ng/ml), partial secretory activity (PaSA, ng/ml/ $\text{cm}^3$ ) and the speed of tumor growth (SpTG,  $\text{cm}^3/\text{yr}$ ) by V. Pronin. Target PRL levels in patients receiving suppressive therapy with CAB corresponded to 5th percentile.

**Results and discussion.** Normal values of the PRL blood levels in healthy children of both sex aged 15–19 y. o. were determined and percentile diagrams were plotted. Among the 11 patients with PROL diagnosed in childhood (Me = 16.0 yrs) [Min. 12.0 — Max. 18.0] there were 9 girls and 2 boys. MikroPROL was diagnosed in 7 girls (average age of manifestation: ME = 17.5 yrs), makroPROL had 4 patients (2 girls and 2 boys) (average age of manifestation: ME = 16.0 yrs), among them 1 girl and 1 boy (12 and 16 years old accordingly) had a gigantic PROL. Neurological symptoms were observed in 11 patients (100 %); 7 had moderate hypotension, 8 girls in late puberty had menstrual disorders (opsomenorrhea and secondary amenorrhea); galactorrhea of II stage was found in 3 girls and 2 boys; 3 children had delay of growth and puberty. At primary examination a level of PRL was ( $174.8 \pm 49.4$ ) ng/ml (Me = 89.6 ng/ml) [Min. 27.6 — Max. 470.0]; macroPROL — Me = 52.3 ng/ml [Min. 27.6 — Max. 470.0]; microPROL — Me = 200.0 ng/ml [Min. 46.4 — Max. 480.0]. Before treatment PaSA was Me 81.3 ng/ml/ $\text{cm}^3$  [Min. 6.2 — Max. 783.0] (in group with macro- and giant PROL Me = 47.1 ng/ml/ $\text{cm}^3$  [Min. 6.2 — Max. 90.8]; with microPROL — Me = 98.9 ng/ml/ $\text{cm}^3$  [Min. 45.3 — Max. 783.3] ( $p < 0,05$ ). SpTG was 0.8  $\text{cm}^3/\text{yr}$  [Min. 0.2 — Max. 32.0]. Univariate regression analysis showed that the average therapeutic CAB dose was: Me = 1.0 mg/week [Min. 0.2 — Max. 2.0] mg/week; the average cumulative dose — Me = 44.2 mg/yr [Min. 12 — Max. 104.0] mg/yr. It was found a statistically significant decrease of PRL level after 1 month of therapy, but the most positive effect was achieved after 3 months therapy ( $n = 9$ ). The high efficiency of high start doses of CAB was confirmed by MRI: after 12 months of therapy the decreasing of the pituitary volume by 50 % or more was marked in 5 patients, in 2 patients — by 30–49 %, and 2 girls became pregnant.

**Conclusions.** It was found that clinical and hormonal features of PROL in patients under the age of 18 y.o. are the rapid tumor growth and formation of a macro and giant adenoma in a short term. Prescription of high start doses of CAB is a safe and effective in treatment of PROL in children, as evidenced by the absence of side effects, the normalization of the pituitary-gonadal axis and growth hormone function, rapid sustained reduction of PRL level to 5th percentile in most patients (90.1 %), statistically significant reduction of PaSA in all patients, decrease of pituitary tumor by 50 % or more — in 54.5 % patients.

**Key words:** prolactinoma, prolactin, children, adolescents, cabergoline (Dostinex) therapy.