

Клинический случай успешного консервативного лечения гигантской пролактиномы у пациента с морбидным ожирением

¹Воротникова С.Ю.*, ¹Дзеранова Л.К., ¹Пигарова Е.А., ²Маркина Н.В.

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы
(гл. врач – проф., д.м.н. М.Б. Анциферов)

Резюме. Многочисленные исследования показали взаимосвязь между уровнем пролактина и массой тела с повышением частоты ожирения у пациентов с пролактиномами. Последние публикации указывают на потенциальное положительное влияние терапии каберголином на течение сопутствующих метаболических расстройств у данной категории больных. Описанный клинический случай демонстрирует опыт успешного консервативного лечения пациента с гигантской пролактиномой и морбидным ожирением. *Ключевые слова:* гиперпролактинемия, ожирение, пролактинома, каберголин, метаболические расстройства.

A clinical case of effective treatment of giant prolactinoma in patient with morbid obesity

* Vorotnikova¹ S., Dzeranova¹ L., Pigarova¹ E., Markina² N.

¹Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russia 117036

²Endocrinology Dispenser of Moscow's Department of healthcare; Ul. Prechistenka dom 37, Moscow, Russia 119034

Abstract. Numerous studies showed an association between prolactin levels and body weight, with increased prevalence of obesity in patients with prolactinomas. Recent data indicate potential positive influence of cabergoline treatment to metabolic disorders in these patients. This clinical case demonstrates of a man with morbid obesity and giant prolactinoma which was successfully treated by high-dose cabergoline. *Keywords:* hyperprolactinemia, obesity, prolactinoma, cabergoline, metabolic disorders.

*Автор для переписки/Correspondence author – vorotnikova.s.y@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2014235-39

Изучение физиологических эффектов пролактина продемонстрировало его многоплановое метаболическое влияние: модуляция иммунного статуса, углеводного и жирового обменов путем стимулирующего действия на β -клетки поджелудочной железы с развитием инсулинорезистентности, изменением пищевого поведения, вовлечением в процессы перераспределения и пролиферации предипоцитов и зрелых адипоцитов, регуляция костного метаболизма и др. Пролактинсекретирующие аденомы преобладают среди всех опухолей гипоталамо-гипофизарной области как у женщин, так и у мужчин. Однако, если у женщин проблемы постановки диагноза, особенностей клинической симптоматики и лечения гиперпролактинемии достаточно изучены, у мужчин, в силу субъективности жалоб, диагностика заболевания осуществляется на более поздних этапах, в значительном проценте случаев на стадии зрительных нарушений, инвазивного роста пролактином [6].

Согласно Клиническим рекомендациям Европейского общества эндокринологов по диагностике

и лечению синдрома гиперпролактинемии, методом выбора при лечении пролактином является применение агонистов дофамина. У мужчин пролактиномы имеют более высокую потенцию к росту, чаще диагностируются на стадии больших аденом, сопровождающихся неврологическими нарушениями, требующих хирургического лечения в 30% случаев против 10% у женщин [2]. В этой связи особенно ценным и веским в процессе принятия решения о тактике ведения пациента становится опыт успешного консервативного лечения гигантских пролактином у мужчин.

Мы представляем клинический случай пациента с длительным анамнезом гигантской пролактиномы, с частичной резистентностью к лечению агонистами дофамина, выраженным ожирением и гипогонадизмом, демонстрирующий высокую эффективность терапии агонистами дофамина.

Пациент Х., 1967 г.р., в ноябре 2013 года амбулаторно обратился в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на избыточную массу тела, одышку, боли в коленных суставах при физической нагрузке, практически полную потерю зрения.

Из анамнеза заболевания

В 1998 г. пациент обратился к офтальмологу по поводу выраженного снижения остроты зрения на оба глаза. В результате дополнительного обследования на серии МР-томограмм выявлено объемное образование гипоталамо-гипофизарной области размерами 31,3×25,5×25 мм с распространением на основную пазуху и решетчатый лабиринт с компрессией и деформацией хиазмы. При гормональном обследовании верифицирован значимо повышенный уровень пролактина до 12 000 мЕд/л. Пациенту выставлен диагноз макропролактиномы, проведена консультация нейрохирурга, однако вопрос о проведении оперативного лечения был решен отрицательно ввиду высокого интра- и послеоперационного риска. В 2000 г. по данным МРТ

выявлена отрицательная динамика размеров аденомы до 4,3×4,0×2,8 мм. С 2001 по 2005 гг. получал препараты агонистов дофамина (бромкриптин, абергин), однако переносимость терапии оставалась неудовлетворительной, прием препаратов сопровождался тошнотой, головокружениями, сонливостью, что вынуждало пациента периодически самостоятельно прерывать лечение. Уровень пролактина на фоне терапии сохранялся в пределах до 5000 мЕд/л. С 2006 г. инициирован прием каберголина по стандартной схеме с постепенным наращиванием дозы до 4 мг в неделю. Побочных реакций со стороны нервной системы, желудочно-кишечного тракта не отмечалось. При динамическом обследовании значимых изменений в размерах опухоли по данным МРТ 2007, 2008 гг. выявлено не было.

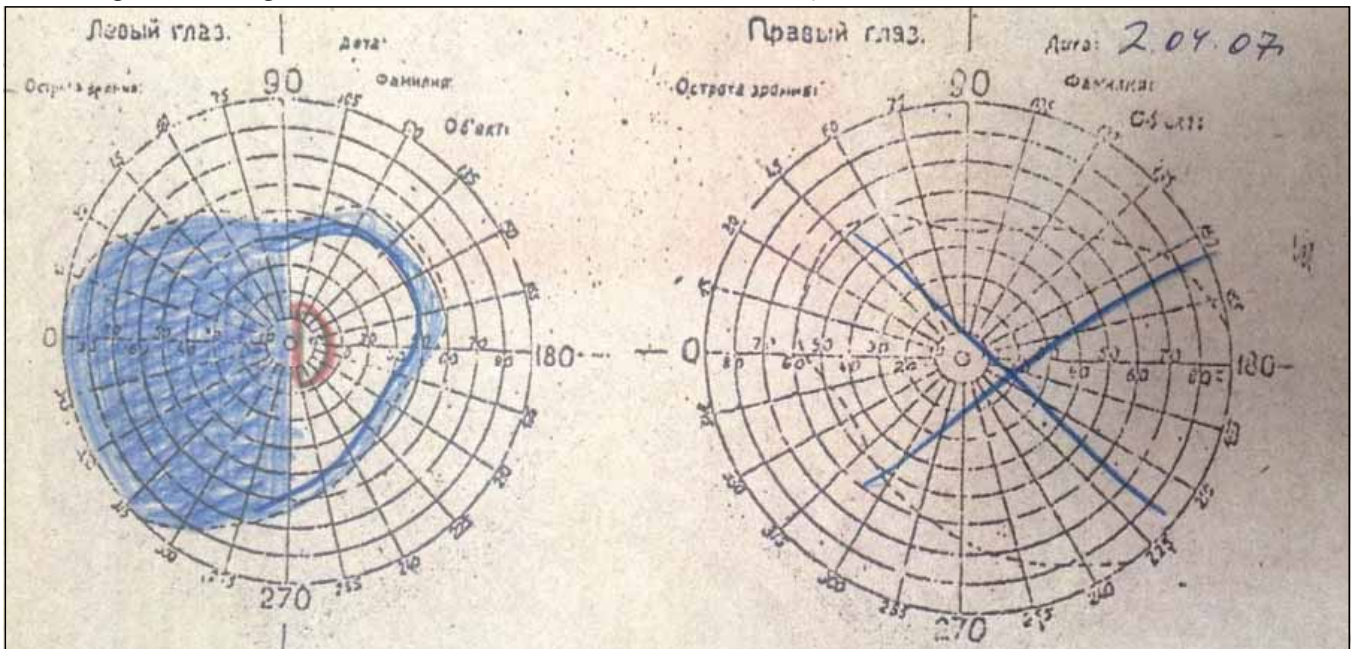


Рис. 1. Периметрия в 2007 г.

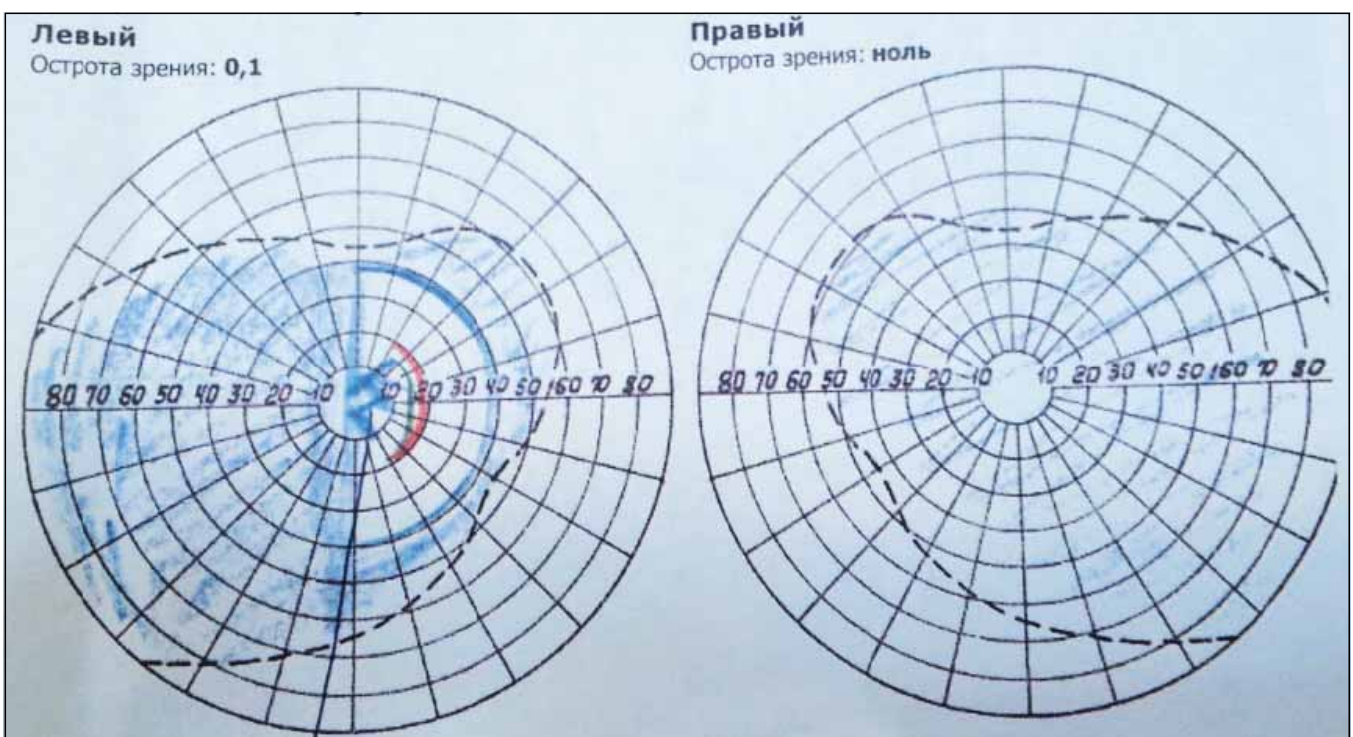


Рис. 2. Периметрия в 2008 г.



Рис. 3. Внешний вид пациента.

Однако в связи с длительной компрессией хиазмы зрительных нервов прогрессировали офтальмологические осложнения. При осмотре нейроофтальмолога в 2008 г. зафиксирована полная потеря зрения на правый глаз, OS=0,1 с сохранением поля зрения только в носовой половине и наличием центральной скотомы (рис. 1, 2).

На протяжении всего периода заболевания полной компенсации гиперпролактинемии на фоне приема каберголина достичь не удалось, уровень пролактина при динамическом обследовании варьировал в пределах 1500–2500 мЕд/л.

С 2011 г. пациент на уровне поликлинического звена обеспечивался дженерическим аналогом каберголина (Берголак), медикаментозная эффективность и переносимость которого сопоставимы с оригинальным препаратом.

Со слов пациента, увеличение массы тела отметил с 1991 г., когда после отказа от курения прибавил в течение полугода более 26 кг (с 79 до 105 кг). В дальнейшем нарастание веса носило постепенно-прогрессивный характер. Неоднократные самостоятельные попытки снижения веса не увенчались успехом, медикаментозную терапию не применял. Кроме того, с 2010 г. диагностирован двусторонний артроз коленных суставов, что в совокупности с выраженным снижением зрения еще более способствовало ограничению физических нагрузок и благоприятствовало прогрессированию ожирения. Масса тела к 2013 г. достигла 157 кг, ИМТ 50,8 кг/м².

В июле 2013 г., в связи с длительным анамнезом некомпенсированной гиперпролактинемии, выполнена рентгеновская остеоденситометрия, по результатам которой выявлены признаки остеопении со снижением минеральной плотности костной ткани до -1,2 SD по Z-критерию в L1, до -1,9 SD в области большого вертела бедренной кости. Данный факт в совокупности с выраженным дефицитом витамина D 9,0 нг/мл (30,0–100,0) и наличием микролитов в обеих почках обусловили назначение препаратов активного витамина D в дозе 1 мкг и 1000 мг кальция в сутки. Патогенетической терапии потребовало и верифицированное в тот же период нарушение липидного обмена с выраженной гиперхолестеринемией, коррекция которого проводилась препаратами статинов в дозе 20 мг в сутки.

Таблица 1

Параметры гормонального анализа крови больного			
Т4 свободный	11,71	пмоль/л	11,0–22,0
Тиреотропный гормон	1,879	мМЕ/л	0,465–4,680
Кортизол (утро)	169	нмоль/л	138,0–690,0
Инсулин	12,9	мкЕд/мл	2,6–24,9
С-пептид	4,2	нг/мл	1,1–4,4
Тестостерон	1,88	нмоль/л	8,64–29,0
ГСПГ	21,5	нмоль/л	14,5–48,4
АКТГ	41,9	пг/мл	7,2–63,3
Пролактин	694	мМЕ/л	90–450
ПСА общ.	0,32	нг/мл	0,0–4,0

Таблица 2

Параметры биохимического анализа крови больного			
Кальций общ.	2,34	ммоль/л	2,15–2,57
Кальций ион.	1,25	ммоль/л	1,02–1,30
Фосфор	1,23	ммоль/л	0,87–1,45
Калий	4,3	ммоль/л	3,5–5,1
Натрий	142,6	ммоль/л	135,0–145,0
Глюкоза	4,75	ммоль/л	4,1–6,2
Холестерин общий	7,07	ммоль/л	3,5–5,2
Триглицериды	2,43	ммоль/л	0,5–2,3
ЛПВП	0,7	ммоль/л	0,9–1,89
ЛПНП	5,27	ммоль/л	1,7–3,37
Индекс атерогенности	9,1	ммоль/л	2,0–3,5
АЛТ	25,1	Ед/л	5,0–40,0
АСТ	18,0	Ед/л	5,0–40,0
Мочевина	6,0	ммоль/л	1,7–8,3
Креатинин	85,0	мкмоль/л	59,0–104,0
Мочевая кислота	382,0	мкмоль/л	210,0–420,0

При осмотре

Состояние удовлетворительное. Рост 176 см, вес 155 кг, ИМТ 50 кг/м². Подкожная жировая клетчатка выражена избыточно, преимущественно по абдоминальному типу. Кожные покровы смуглые, сухие, обращает на себя внимание цианоз губ, узкие бледные стрии в области живота, спины, выраженная гинекомастия. Тоны сердца приглушены, ритмичны, одышка при минимальной физической нагрузке. Умеренные отеки ног (рис. 3).

При обследовании

В общем анализе крови – повышение СОЭ до 59 мм/ч (2–10). В биохимическом анализе крови – гиперхолестеринемия. В гормональном анализе крови ПРЛ общий 694 мМЕ/л (90–450), ПРЛ биоактивный 605 мМЕ/л (74–385), витамин D 7,8 нг/мл (30–100), тестостерон 1,88 нмоль/л (8,64–29,0) (табл. 1, 2). При проведении орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы данных за нарушение углеводного обмена получено не было: глюкоза до пробы 4,75 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки 4,65 ммоль/л, НОМА-IR 2,7.

По данным МРТ головного мозга на сериях МР-томограмм в режимах T1 и T2 турецкое седло не определяется (ранее разрушено). Остатков опухоли в его бывшей проекции, основной пазухе нет, ткань гипофиза четко не визуализируется, других патологических изменений не выявлено (рис. 4).

В связи с выявленным гипогонадизмом пациент консультирован андрологом. Учитывая выраженный андрогенный дефицит на фоне морбидного ожирения

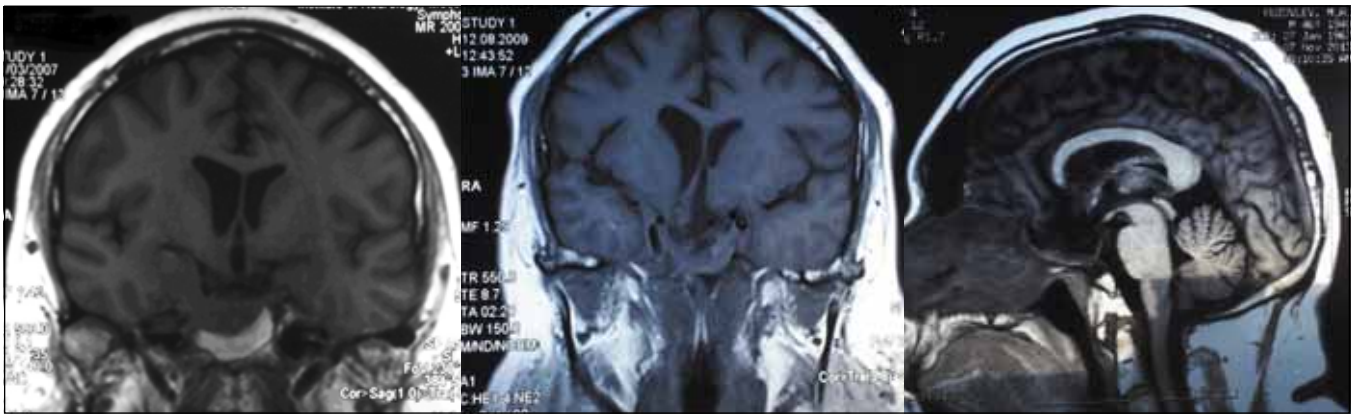


Рис. 4. Динамика МРТ 2007, 2009, 2013 гг. (слева направо)

и отсутствие противопоказаний принято решение о назначении терапии тестостероном с дальнейшим динамическим контролем (Омнадрен-250 внутримышечно по 1 инъекции 1 раз в 3 недели).

Учитывая сохраняющийся дефицит витамина D, продолжена терапия активными его метаболитами с временной отменой препаратов кальция.

Доза каберголина (Берголака) на фоне относительной компенсации пролактина увеличена до максимально разрешенной у пациентов с гормонально-активными опухолями гипофиза 4,5 мг в неделю.

Пациент также инструктирован о принципах рационального питания, необходимости соблюдения диетических рекомендаций.

Данный клинический случай затрагивает несколько проблем в диагностике, течении гиперпролактинемии, тактике ведения пациентов с макроаденомами и гигантскими пролактиномами.

Во-первых, вышеописанный пример ярко демонстрирует высокую эффективность консервативной терапии в лечении пролактин-секретирующих опухолей не только оригинальными препаратами, но и дженериками, что особенно ценно в условиях современной экономической ситуации и необходимости получения такими пациентами значительных доз агонистов дофамина для достижения клинического результата. В литературе опубликовано значительное количество данных об успешном применении каберголина как альтернативного оперативному вмешательству метода лечения [9, 10].

Во-вторых, вышеизложенная клиническая ситуация поднимает вопросы взаимосвязи ожирения и гиперпролактинемии. В данном случае у пациента значимый набор веса наблюдался непосредственно в период «скрытого», но, без сомнения, уже развившегося синдрома гиперпролактинемии. Однозначно судить о механизме нарушения жирового обмена сложно, однако многочисленные литературные источники указывают на потенциальную роль гиперпролактинемии в развитии ожирения. Пролактин способен модулировать функциональную активность ряда ферментов и транспортеров в жировой ткани и островках Лангерганса, чем, вероятно, обусловлена его возможность влиять на метаболизм жировой ткани. По мнению ряда авторов, пролактин способен приводить к нарушению пищевого поведения ввиду дисфункции

дофаминергической регуляции центральной нервной системы. Так, при проведении ПЭТ у тучных пациентов отмечалось снижение концентрации дофаминовых рецепторов в стриопалидарной системе обратно пропорционально весу тела. Пролактин в норме является регулятором обратной положительной связи гипоталамической секреции дофамина. Повышение уровня пролактина приводит к активации гипоталамических нейронов и, соответственно, к стимуляции синтеза и секреции дофамина. У пациентов с пролактиномами развивается рефрактерность центральных дофаминергических нейронов к пролактину, приводя к угасанию дофаминового тонуса [11]. Частота ожирения среди пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза достигает 20–25%, у женщин – 68% [1], при этом в 25% случаев достигая ИМТ более 30 кг/м² при макропролактинеме, что было существенно выше данного показателя среди пациентов с болезнью Иценко-Кушинга (22%) или акромегалией (21%) [3].

Следует отметить отсутствие у пациента инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена, которые, с большей вероятностью, должны были развиваться при столь выраженном ожирении в рамках метаболического синдрома. Данный феномен возможно объяснить протективным действием длительного приема значительных доз агонистов дофамина. В последнее время накапливается все больше сведений о благотворном влиянии препаратов каберголина на параметры углеводного и липидного обменов. Так, на фоне консервативного лечения гиперпролактинемии от 1 года до 5 лет у пациентов отмечалось достоверное улучшение ряда метаболических параметров: снижение атерогенных показателей липидного спектра, индекса инсулинорезистентности, массы тела, уровня гомоцистеина, а также уменьшение комплекса интима-медиа сонных артерий вне зависимости от темпов и выраженности снижения уровня пролактина [4, 5, 7].

В условиях смешанного гипогонадизма – гиперпролактинемического и на фоне морбидного ожирения, комплексный подход к лечению данного пациента потребовал назначения андрогенной терапии. В настоящее время показано, что в ряде случаев назначение препаратов тестостерона в сочетании с диетическими рекомендациями оправдано и результативно при лечении ожирения различного генеза [8].

Таким образом, приведенный пример из клинической практики эндокринолога еще раз показывает

важность комплексного подхода в лечении пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза при наличии множественных метаболических на-

рушений, развившихся или усугубившихся ввиду мультинаправленного пагубного влияния избытка пролактина.

Литература

1. Марова Е.И., Мокрышева Н.Г., Дзеранова Л.К., Панков Ю.А., Кеда Ю.М. Влияние гиперпролактинемии опухолевого генеза на состояние жирового обмена. Ожирение и метаболизм. 2005;3:33–38.
2. Насыбулина Ф.А., Вагапова Г.Р., Пашаев Б.Ю., Бочкарев Д.В. Гендерные особенности клинического течения пролактин-секретирующих аденом гипофиза. Практическая медицина. 2012;9 (65):120–123.
3. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. Метаболизм и ожирение. 2014; 1.
4. Auriemma R.S., Granieri L., Galdiero M., Simeoli C., Perone Y., Vitale P., Pivonello C., Negri M., Mannarino T., Giordano C., Gasperi M., Colao A., Pivonello R. Effect of Cabergoline on Metabolism in Prolactinomas. Neuroendocrinology. 2013 [Epub ahead of print].
5. Ciresi A., Amato M.C., Guarnotta V., Lo Castro F., Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; Mar 18.
6. De Rosa M., Zarrilli S., Di Sarno A., Milano N., Gaccione M., Boggia B., Lombardi G., Colao A. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. Endocrine. 2003;20 (1–2):75–82.
7. Inancli S., Usluogullari A., Ustu Y., Caner S., Tam A., Ersoy R., Cakir B. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. Endocrine 2013;44 (1):193–199.
8. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. J Endocrinol. 2013;217(3):25–45.
9. Maiter D., Delgrange E. The challenges in managing giant prolactinomas. Eur J Endocrinol. 2014 [Epub ahead of print].
10. Moraes A.B., Silva C.M., Vieira Neto L., Gadelha M.R. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(4):447–56.
11. Shibli-Rahhal A., Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. Pituitary. 2009;12:96–104.

Воротникова С.Ю.	ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ E-mail: bra_svetix@list.ru
Дзеранова Л.К.	ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ E-mail: dzeranovalk@yandex.ru
Пигарова Е.А.	ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ E-mail: kpigarova@gmail.com
Маркина Н.В.	Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы E-mail: vorotnikova.s.y@gmail.com
