

Успешное лечение пролактиномы каберголином: нейроэндокринные и метаболические аспекты

Л.К. Дзеранова, Е.Н. Гиниятуллина, А.Д. Добрачева, Е.А. Пигарова

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Известно, что пролактин (ПРЛ) обладает более широким, чем все остальные гипофизарные гормоны в совокупности, спектром биологических действий [10]. Он участвует в регуляции водно-солевого обмена, иммунного ответа, оказывает выраженное влияние на поведенческие реакции [6]. Если в ранних описаниях гиперпролактинемических состояний подчеркивалось истощение больных на фоне обильной галактореи (так называемая «молочная сухотка»), то в современных работах, напротив, нередко подчеркивается наличие у пациентов умеренного ожирения. Данные литературы о преобладании конституциональной принадлежности и росто-весовых показателей больных с гиперпролактинемией разноречивы [3, 11]. Одни авторы отмечают различную степень ожирения у 50–60% пациенток [2], повышение уровня ПРЛ у женщин с прибавкой массы тела в течение последнего года [4], другие исследователи отрицают взаимосвязь повышения массы тела и уровня ПРЛ [9]. Возможные механизмы развития ожирения у пациенток с гиперпролактинемией изучаются. Взаимодействие между гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой и лептином, возможно, служит объяснением развития ожирения [1, 3, 6].

Селективный агонист дофамина каберголин часто используется в лечении гиперпролактинемии. Исследования показали, что препарат обладает высокой аффинностью к D₂- и более низкой к D₁-дофаминовым рецепторам, α₁- и α₂-адренергическим рецепторам, 5-HT₁- и 5-HT₂ серотониновым рецепторам [15]. Влияние дофаминергической системы на регуляцию веса изучено недостаточно, так как существуют многочисленные подтипы рецепторов и эффекты дофамина на моторную активность.

Исследования ряда авторов показали достоверную потерю веса у мышей с ожирением после введения дофамина и увеличение массы тела у тех же мышей после прекращения введения препарата [5, 7, 14].

Существуют несколько путей увеличения потребления пищи при гиперпролактинемии: через стимуляцию липогенеза; путем снижения дофаминергического тонуса центральной нервной системы; путем нарушения циркадной нейроэндокринной регуляции в гипоталамусе, которая контролирует дофаминергический тонус и, следовательно, пропорции тела [12].

Применение агонистов дофамина, по мнению некоторых авторов, приводит к достоверному уменьшению массы тела и ИМТ у больных с гиперпролактинемией, страдающих ожирением [8, 13].

Напротив, в других исследованиях [16, 17] у мышей с дефицитом дофамина наблюдалась гипофагия, и для

повышения аппетита потребовалось введение дофамина. Противоречивые данные свидетельствуют о сложном влиянии дофамина на пищевое поведение.

В связи с этим представляет интерес история болезни пациентки X., 1973 года рождения.

При обращении в Эндокринологический научный центр больная предъявляла жалобы на избыточную массу тела, головные боли, головокружение, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, повышенную утомляемость, выраженную слабость.

Наследственность по ожирению, сахарному диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена.

Избыточный вес – с детского возраста. В 13 лет при росте 158 см, масса тела – 76 кг (ИМТ – 30,4 кг/м²). В период менархе (14 лет) вес увеличился до 81 кг, появились розовые стрии на коже бедер. С 20 лет отмечает нарушение менструального цикла по типу олигоменореи. При обследовании был выявлен повышенный уровень ПРЛ до 1050 мЕд/л (90–540), по поводу чего принимала парлодел по 2 таб. в день в течение 2 месяцев. На фоне лечения менструальный цикл нормализовался, но в связи с плохой



Рис. 1. Пациентка X.
а – до лечения.

б – после лечения.

Данные гормонального анализа крови		
Гормон	Содержание	Норма
Пролактин, мЕд/л	3474	90–540
Биологически-активный пролактин, мЕд/л	3258	74–390
ТТГ, мЕд/л	1,9	0,25–3,5
свТ4, пмоль/л	17,7	9,0–20,0
ИРИ 0 мин, мЕд/л	24,4	2,3–26,4
ИРИ после орального глюкозотолерантного теста (75 г глюкозы натощак), мЕд/л	25,2	2,3–26,4
ЛГ, Ед/л	2,1	2,5–12,0
ФСГ, Ед/л	2,6	1,9–11,6

переносимостью (тошнота, рвота) препарат был отменен. Дальнейшего обследования и лечения по поводу избыточной массы тела и нарушения менструального цикла не проводилось. Обратилась в ЭНЦ для обследования.

Объективно: рост 160 см, вес 93 кг (ИМТ — 36,3 кг/м²). Внешний вид пациентки при обращении представлен на рисунке 1(а). Кожные покровы чистые, голени пастозны. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Окружность талии 116 см, окружность бедер 135 см (ОТ/ОБ — 0,85). В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 88 ударов в минуту. АД — 135/85 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги. Щитовидная железа не увеличена. Выделений из молочных желез нет. Менструальный цикл нарушен по типу олигоменореи, по 1–3 дня через 60–80 дней. Ректальная температура монофазная.

Данные лабораторных методов исследования

Клинический анализ крови, общий анализ мочи — без патологии.

В биохимическом анализе крови — триглицериды (ТГ) — 205 мг/дл (50–150), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — 45 мг/дл (10–30). Уровень гликемии натощак 4,8 ммоль/л, после орального глюкозотолерантного теста (75 г глюкозы) — 6,0 ммоль/л (3,3–6,8). Данные гормонального анализа крови представлены в таблице.

МРТ-исследование головного мозга: размеры гипофиза: вертикальный — 6 мм, поперечный — 15 мм, переднезадний — 10 мм. Структура аденогипофиза неоднородна: в его левой части имеется округлый очаг с четкими границами, 5х6 мм, гипоинтенсивный на T1-взвешанных изображениях. Воронка расположена по средней линии. Краниовертебральный переход и ствольные структуры без особенностей. Заключение: эндоселлярная микроаденома гипофиза.

По результатам клинико-лабораторно-инструментальных методов обследования пациентке был поставлен диагноз. Эндоселлярная микроаденома гипофиза, пролактинома. Олигоменорея. Ожирение III ст.

Назначен каберголин 0,5 мг по 1/2 таб. 2 раза в неделю, на фоне которого уровень ПРЛ нормализовался — 378 мЕд/л. На протяжении всего периода лечения пищевой режим и физическая активность пациентки не изменялись.

Через 8 мес лечения восстановился регулярный менструальный цикл, по 5–7 дней через 30–35 дней. Ректальная температура — двухфазная.

Рост — 160 см, вес — 67 кг (ИМТ — 26,1 кг/м²). Окружность талии — 71 см, окружность бедер — 101 см (ОТ/ОБ — 0,7). Внешний вид больной через 8 месяцев лечения каберголином представлен на рисунке 1(б).

В биохимическом анализе крови: ТГ — 140 мг/дл (50–150), ЛПНП — 17 мг/дл (10–30).

В гормональном анализе крови: ПРЛ — 213 мЕд/л. ТТГ — 1,9 мЕд/л (0,25 — 3,5), свТ4 — 17,7 пмоль/л (9,0–20,0), ИРИ — 16,6 мЕд/л (2,3–26,4), ИРИ после орального глюкозотолерантного теста (75 г глюкозы натощак) — 18,2 мЕд/л, ЛГ — 3,7 Ед/л (2,5–12,0), ФСГ — 2,9 Ед/л (1,9–11,6).

При МРТ — исследовании головного мозга — размеры гипофиза: вертикальный — 5 мм, поперечный — 15 мм, переднезадний — 11 мм. Структура аденогипофиза неоднородна: в его левой части имеется округлый очаг размерами 4х4 мм. Воронка расположена по средней линии. Краниовертебральный переход и ствольные структуры без особенностей. Заключение: эндоселлярная микроаденома гипофиза. По сравнению с предыдущим исследованием — положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли.

На фоне терапии агонистом дофамина каберголином в течение 8 мес у пациентки с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза была достигнута нормопрولاктинемия, отмечилось уменьшение размеров микроаденомы гипофиза и нормализация уровней ТГ и ЛПНП, восстановился овуляторный менструальный цикл, вес уменьшился на 26 кг. Терапия агонистом дофамина, на фоне нормопрولاктинемии, способствовала уменьшению массы тела, основных показателей атерогенных фракций липидов и ИМТ, что, возможно, снизило риск развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, патогенетическая терапия агонистом дофамина каберголином у пациентки с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза привела к снижению массы тела. Это действие агонистов дофамина является дополнением к основному — нормализации уровня пролактина. Представленный случай и ряд других исследований связи гиперпрولاктинемии и влияния агонистов дофамина на энергетический обмен диктуют необходимость дальнейшего изучения данной тематики.

Литература

1. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпрولاктинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. Pharmacia and Upjohn.
2. Мокрышева Н.Г. Состояние жирового обмена и костного метаболизма у пациенток репродуктивного возраста с гиперпрولاктинемией опухолевого генеза. Автореферат дисс. к.м.н. М. 2003, 10-12.
3. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпрولاктинемии у женщин: Дис. д-р мед. наук. М 1990; 316.
4. Осипова А. А., Сметник В.П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпрولاктинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом. Проблемы репродукции №1 2002,12-17.
5. Allison, DB, Casey, DE (2001) Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature J Clin Psychiatry 62,22-31
6. Barash I., Cheung C., Weigle D. et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. Endocrinology 1996; 137: 3144-3147.
7. Bina, KG, Cincotta, AH (2000) Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice Neuroendocrinology 71,68-78
8. Breckwoldt M., Crosignani P. A new treatment Option for Hyperprolactinemic Disorders. XI Ann. Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 1995.
9. Campfield A., Smith F., Burn P. The OB protein (Leptin) pathway - A link between adipose tissue mass and central neural networks. Horm Metab Res 1996; 28: 619-632.
10. Goffin V. et al. From the molecular biology of prolactin and its receptor to the lessons learned from knockout mice models. Genetic Analysis. Biomolecular Engineering 1999; 15: 189-201
11. Greenman Y., Tordjman K., Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. Clin Endocrinol Oxford 1998; 48(5): 547-553
12. Doknic M., Pecis S., Zarcovic M. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. European Journal of Endocrinology 2002, 147, 77-84
13. Korner Judith, Janet Lo, Pamela U. Freda and Sharon L. Wardlaw. Treatment with Cabergoline Is Associated with Weight Loss in Patients with Hyperprolactinemia. Clin Endocrinol July 11, 2002
14. Lacruz, A, Baptista, T, de Mendoza, S, Mendoza-Guillen, JM, Hernandez, L (2000) Antipsychotic drug-induced obesity in rats: correlation between leptin, insulin and body weight during sulpiride treatment Mol Psychiatry 5,70-6
15. Meier A. Temporal synergism of corticosterone and prolactin controlling seasonal conditions in the white throated sparrow, Zonotrichia albicollis. The history of clinical endocrinology. V. Medvei. London: Parthenon Publishing Group 1993.
16. Szczypka, MS, Rainey, MA, Kim, DS, et al (1999) Feeding behavior in dopamine-deficient mice Proc Natl Acad Sci USA 96,12138-43
17. Szczypka, MS, Rainey, MA, Palmiter, RD (2000) Dopamine is required for hyperphagia in Lep ob/ob mice Nat Genet 25,102-4