

Утвержден
протоколом заседания Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения МЗ РК
№23 от «12» декабря 2013 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРОЛАКТИНОМ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Диагностика и лечение пролактином

2. Код протокола:

3. Код МКБ-10: E22.1

4. Сокращения, используемые в протоколе:

ПРЛ – пролактин

ГП – Гиперпролактинемия

ОГТТ – оральная тест толерантности к глюкозе

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

АКТГ – адренокортикотропный гормон

Са- кальций

Na - натрий

Cl - хлор

5. Дата разработки протокола: 19.04.2013

6. Категория пациентов: пациенты с различными формами гиперпролактинемии

7. Пользователи протокола: врачи-эндокринологи поликлиник и стационаров, нейрохирурги, врачи ПМСП, гинекологи, невропатологи, окулисты, врачи других специальностей, выявившие гиперпролактинемии впервые

8. Указание на конфликт интересов – отсутствует

9. Определение

Пролактинома – опухоль гипофиза, вырабатывающая пролактин [2].

II МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

10. Клиническая классификация.

Классификация [2]

1. Пролактиномы
 - 1.1. Макроаденомы (более 10 мм.)
 - 1.2. Микроаденомы (менее 10 мм.)

11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации

1. Оперативное лечение в учреждениях, оказывающих ВСМП: плановая госпитализация в профильные нейрохирургические отделения для трансназальной аденомэктомии под контролем нейронавигации
2. Подозрение на прогрессирующий рост пролактиномы: плановая госпитализация в специализированное региональное нейрохирургическое отделение*
3. Необходимость изменения схемы лечения: плановая госпитализация в специализированное региональное эндокринологическое отделение*
4. Кровоизлияние в аденому гипофиза: экстренная госпитализация в региональное нейрохирургическое отделение

**Для пациентов, проживающих в региональных центрах, где имеются оснащенные медицинские диагностические центры, возможно обследование и консервативное лечение в амбулаторных условиях.*

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Основные диагностические мероприятия

Амбулаторно

- Определение ПРЛ в сыворотке крови производится трижды в отдельных или объединенных порциях крови, особенно при пограничных его уровнях (для исключения спонтанных или связанных со стрессом колебаний уровня ПРЛ) В случаях резкого увеличения уровня гормона целесообразно провести его определение с разведением.

У женщин с сохраненными menses пролактин исследуется на 5-7 дни менструального цикла.

Забор крови следует производить с 9 до 11 часов утра.

Концентрацию пролактина выражают в нг/мл или в мкЕд/мл (1нг/мл соответствует 30,3 мкЕд/мл). Уровень ПРЛ в сыворотке крови здоровых женщин репродуктивного возраста не превышает 20 нг/мл (600 мкЕд/мл), у - мужчин - 15 нг/мл (450 мкЕд/мл).

При повышенной концентрацией ПРЛ без клинических проявлений гиперпролактинемии, при резистентности к агонистам дофамина необходимо определение молекулярной гетерогенности ПРЛ методом гель-фильтрации для исключения Big-пролактинемии (преобладание в крови неактивного ПРЛ с большим молекулярным весом – от 50 до 100 кДа).

- Определение в крови уровней ТТГ, св. Т₄.

- КТ или МРТ гипофиза, головного мозга с контрастным усилением
- УЗИ молочных желез
- Ультразвуковое исследование яичников и матки у женщин; предстательной железы у мужчин

В стационаре

- Определение в крови уровня ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола.

Дополнительные исследования

Амбулаторно

- Общий анализ крови
- Общий анализ мочи
- Коагулограмма
- Липидный спектр крови (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП)
- Время свертывания крови

Исследование:

- гликемия натощак
- кровь на ВИЧ
- кровь на маркеры гепатита «В» и «С»
- кровь на RW
- креатинин крови
- АЛТ, АСТ

В стационаре

- ОГТТ (по показаниям)
- Определение уровня Ca⁺⁺, Na⁺, Cl⁻, фосфора, щелочной фосфатазы
- МРТ или КТ грудной клетки, легких, органов брюшной полости при подозрении на эктопическую секрецию пролактина

13. Диагностические критерии пролактином

- Уровень Пролактина в крови выше 2000 мкМЕ/мл
- Наличие микро- или макроаденомы гипофиза

13.1 Жалобы и анамнез

Жалобы: на нарушение menses, прибавку веса, головные боли, рост волос на теле.

Анамнез

Выяснить наличие:

- нарушения менструальной функции; возраст в котором оно возникло, связь заболевания с началом половой жизни, беременностью, абортами, приемом комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, циклической гормонотерапией
- Нарушения репродуктивной функции
- Головных болей, не прекращающихся при приеме анальгетиков
- Нарушений сна, раздражительности, слабости, утомляемости
- Снижение либидо

- Изменения массы тела, особенно после начала половой жизни
- Выделений из молочных желез
- Зрительных нарушений.

Основные клинические проявления гиперпролактинемии

Клинические проявления ГП широко варьируют, начиная от отсутствия каких-либо клинических нарушений и жалоб, когда гиперпролактинемия выявляется случайно, до наличия всех симптомов заболевания.

- Позднее менархе
- Первичная или вторичная аменорея, опсоменорея, олигоменорея, ановуляция укорочение лютеиновой фазы
- Гипоплазия матки, поликистоз яичников
- Бесплодие, как у женщин, так и у мужчин
- Галакторея у женщин и мужчин различной степени выраженности:
 - (+) - единичные капли при сильном надавливании
 - (++) – обильные капли при сильном надавливании
 - (+++)- спонтанное отделение молока
- Снижение либидо у женщин и мужчин
- Снижение потенции у мужчин
- Гинекомастия у мужчин

Эндокринно-обменные нарушения

- Нарушение жирового и углеводного обмена, часто ожирение
- Патология метаболизма костной ткани
- Гирсутизм различной степени выраженности у женщин

Психоземональные расстройства

- Астения
- Частые изменения настроения, склонность к депрессии
- Сужение круга интересов
- Нарушения внимания и памяти

Неврологическая симптоматика (при наличии аденомы гипофиза).

- Головные боли, частые, реже постоянные
- Битемпоральная гемианопсия
- Паралич III, IV, V, VI пар черепно-мозговых нервов
- Назальная ликворея

13.2 Физикальное обследование

Ожирение, нечистота кожи, гирсутизм у женщин и рост волос по женскому типу у мужчин, гинекомастия у мужчин, галакторея у мужчин и женщин.

13.3 Лабораторные исследования

Для опухолей гипофиза характерно повышение концентрации пролактина - выше 2000 - 3000 мкЕд/мл. При значениях ниже 2000 мкЕд/мл более вероятна функциональная ГП.

- Исследование гормонов щитовидной железы – свободного Т4 и ТТГ.
- ЛГ, ФСГ
- по показаниям - тестостерон, эстрадиол в сыворотке крови.

13.4 Инструментальные исследования

- Косвенные признаки аденомы гипофиза при обзорной боковой рентгенография черепа
- Визуализация аденомы при КТ или МРТ гипофиза, головного мозга с контрастным усилением
- Признаки поликистоза яичников, гипоплазия матки при ультразвуковом исследовании у женщин, изменения в предстательной железе у мужчин.
- Признаки мастопатии при УЗИ молочных желез.

13.5 Показания для консультации специалистов

- Офтальмолог - проведение офтальмоскопии и периметрии
- Гинеколог - для исключения СПКЯ
- Нейрохирург - для подтверждения наличия опухоли и определения тактики лечения

13.6 Дифференциальный диагноз

В начале обследования следует исключить физиологическую и симптоматическую гиперпролактинемия, вызванную соматическими заболеваниями. Алгоритм диагностики опухолей гипоталамо- гипофизарной области предстален ниже [3], стр. 8.

Физиологические причины гиперпролактинемии [2]

- Медицинские манипуляции
- Физические упражнения
- Сон
- Гипогликемия
- Психологический стресс
- Период беременности
- Кормление грудью (акт сосания)
- Раздражение соска молочной железы
- Половой акт (у женщин)
- Прием белковой пищи

Причины патологической симптоматической гиперпролактинемии [2]

Заболевания гипоталамуса

- Опухоли (краниофарингиома, герминома, гамартома, глиома, опухоль III желудочка мозга, метастазы)
- Инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулез)
- Псевдоопухоль мозга
- Артерио венозные пороки
- Облучение гипоталамической области
- Повреждение ножки гипофиза (синдром перерезки ножки гипофиза)

Заболевания гипофиза

- Смешанная аденома (СТГ, ПРЛ-секретирующая)
- Аденомы гипофиза (СТГ- или АКТГ- или 1 I Г- или гона-дотропин-секретирующая, клинически гормонально-неактивная аденома)
- Синдром «пустого» турецкого седла

- Краниофарингиома
- Интраселлярная киста
- Киста кармана Ратке
- Интраселлярная герминома
- Интраселлярная менингиома

Другие заболевания

- Первичный гипотиреоз
- Синдром поликистозных яичников
- Хронический простатит
- Хроническая почечная недостаточность
- Цирроз печени
- Недостаточность коры надпочечников
- Врожденная дисфункция коры надпочечников
- Опухоли, продуцирующие эстрогены
- Повреждения грудной клетки: herpes zoster и пр.
- Эктопированная секреция гормонов (аудомами, лимфоцитами, эндометрием)
- Идиопатическая гиперпролактинемия

Медикаментозная гиперпролактинемия

- Анестетики
- Противосудорожные
- Антидепрессанты
- Антигистаминные
- Холинергические агонисты
- Блокаторы дофаминовых рецепторов
- Эстрогены, оральные контрацептивы
- Опиаты и антагонисты опиатов

14. Цели лечения

- 1) Нормализация уровня пролактина в сыворотке крови, направленная на ликвидацию основных клинических симптомов заболевания
- 2) Уменьшение опухолевой массы и предотвращение дальнейшего роста аденомы
- 3) Борьба с последствиями ГП: бесплодием, гипогонадизмом, гипопитуитаризмом, нарушением зрения, остеопорозом и др. [2].

15. Тактика лечения

Выбор тактики лечения зависит от размеров опухоли, особенностей ее строения, состояния зрения, чувствительности к медикаментозному лечению. Лечение пролактином может быть длительным с применением всех методов лечения [2].

15.1 Немедикаментозные методы лечения

- Диета общая (стол 15) или гипокалорийная (стол 8) для больных с избыточным весом

- Больным с аденомами гипофиза противопоказано пребывание на солнце, избыточные физические нагрузки

15.2 Медикаментозное лечение

Основной метод лечения ГП - медикаментозный, который при наличии пролактиномы, конкурирует с хирургическим, лучевым и комбинированным методами терапии.

Препараты, снижающие секрецию ПРЛ

Агонисты дофамина

- 2-бром-а-эргокриптин – 2,5 – 7,5 – 10,0 мг/сутки

- Каберголин - 0,5 – 1,0 мг 2 раза в неделю

Продолжительность медикаментозного лечения 2, реже - более лет. Часть пациентов с пролактиномами резистентна к действию обоих препаратов [1,2, 4.5,6].

15.3 Лучевая терапия

Поскольку положительные эффекты после облучения аденомы гипофиза развиваются постепенно, и до развития полного эффекта проходит 12-18 месяцев, лучевая терапия пролактином применяется в исключительных случаях [1,2].

Показания к лучевой терапии при пролактиномах [1,2,3]

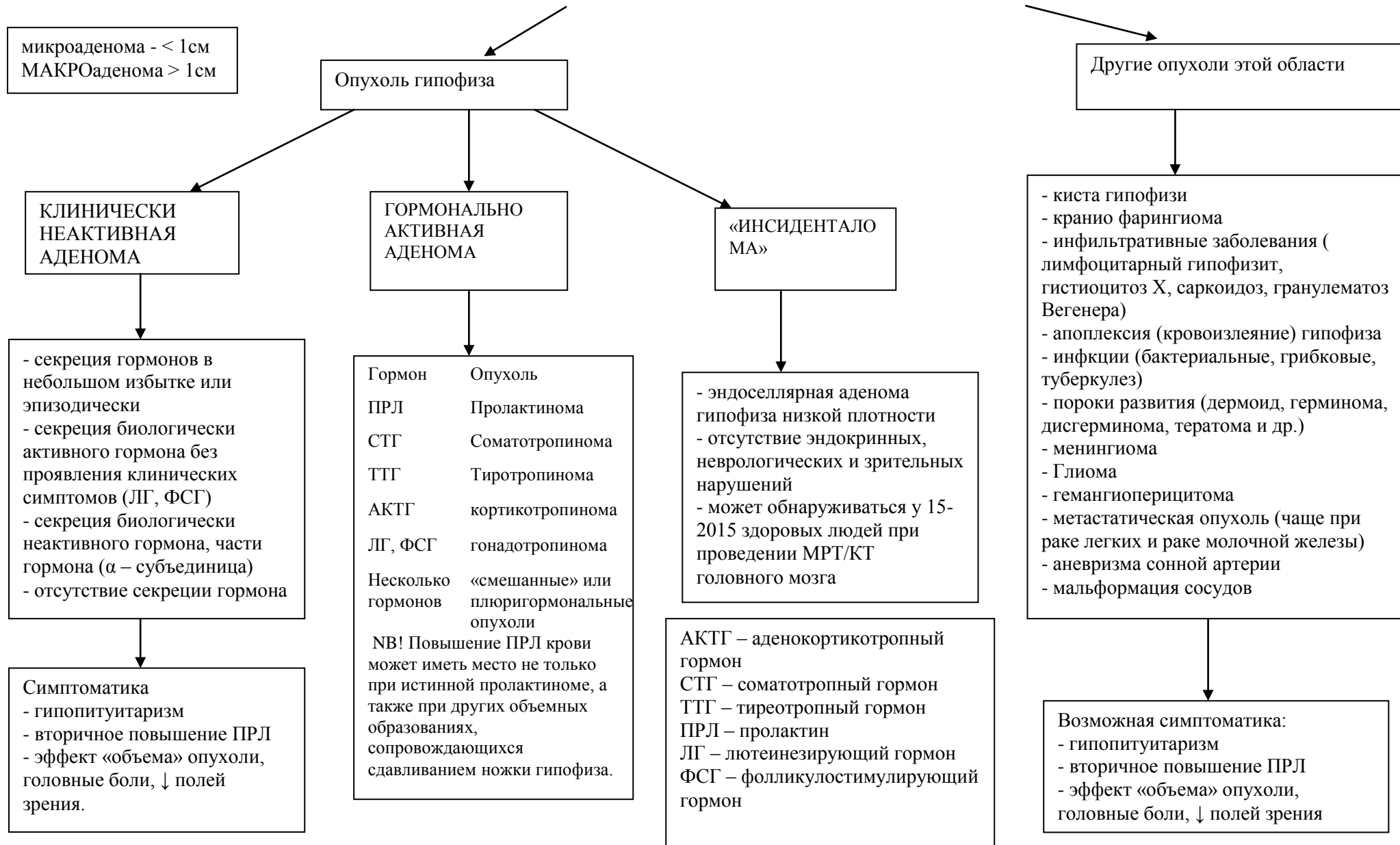
- В качестве дополнительного воздействия после операции у больных с оставшимся большим объемом опухолевой ткани

- При неэффективности и непереносимости медикаментозной терапии;

- При наличии противопоказаний к аденомэктомии или отказе пациента от оперативного лечения.

За 2 месяца до проведения лучевой терапии агонисты дофамина отменяются.

ОБЪЕМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ [3]



15.4 Хирургическое лечение

Показания к оперативному лечению ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза [1,2,3]:

- Микроаденомы и макроаденомы, рефрактерные к терапии агонистами дофамина (доза бромокриптина более 20 мг/сут, каберголина более 3,5 мг)
- Непереносимость агонистов дофамина
- Опухоли, прорастающие в сфеноидальный синус или сопровождающиеся ликвореей
- Аденомы со значительным супраселлярным распространением и признаками компрессии хиазмы зрительных нервов.

При подготовке к оперативному лечению при макроаденомах можно назначить агонисты дофамина.

Возможны рецидивы после оперативного лечения.

15.5 Профилактические мероприятия

- Методы первичной профилактики неизвестны
- Для раннего выявления пролактином всем пациентам с нарушениями репродуктивной системы и с зафиксированными повторными повышениями ПРЛ показана МРТ головного мозга.

15.6 Дальнейшее ведение

Ведение больного должно осуществляться бригадой врачей: эндокринолог, окулист, гинеколог, нейрохирург. Показателем долговременного эффекта операции служит снижение или нормализация ПРЛ (через 10-15 дней после операции). В случае отсутствия положительной динамики, можно думать о неполном удалении аденомы или возможности рецидива в будущем.

В случае частичного удаления аденомы показано комбинированное лечение: назначение агонистов дофамина, либо лучевой терапии.

При *микроаденомах*: контроль ПРЛ в сыворотке крови в период подбора дозы препарата 1 раз в месяц, затем 2 - 4 раза в год, контрольная МРТ гипофиза с контрастированием 1 раз в год.

В случаях эффективного медикаментозного лечения *макроаденомах* - *ня*: контроль ПРЛ в сыворотке крови в период подбора дозы препарата 1 раз в месяц, затем каждые 3 месяца. Контрольная МРТ гипофиза с контрастированием 1-2 раза в год.

При *макроаденомах с неконтролируемым уровнем ПРЛ*: контроль ПРЛ в сыворотке крови в период подбора дозы препарата 1 раз в месяц. Контрольная МРТ гипофиза с контрастированием - 1 раз в 3 месяца.

- После лучевой терапии и/или хирургического лечения - обследование 1 раз в год на предмет выявления гипопитуитаризма. При необходимости проведение заместительной гормональной терапии.

- При аденомах гипофиза - 1 раз в год консультация нейрохирурга и МРТ области гипофиза.

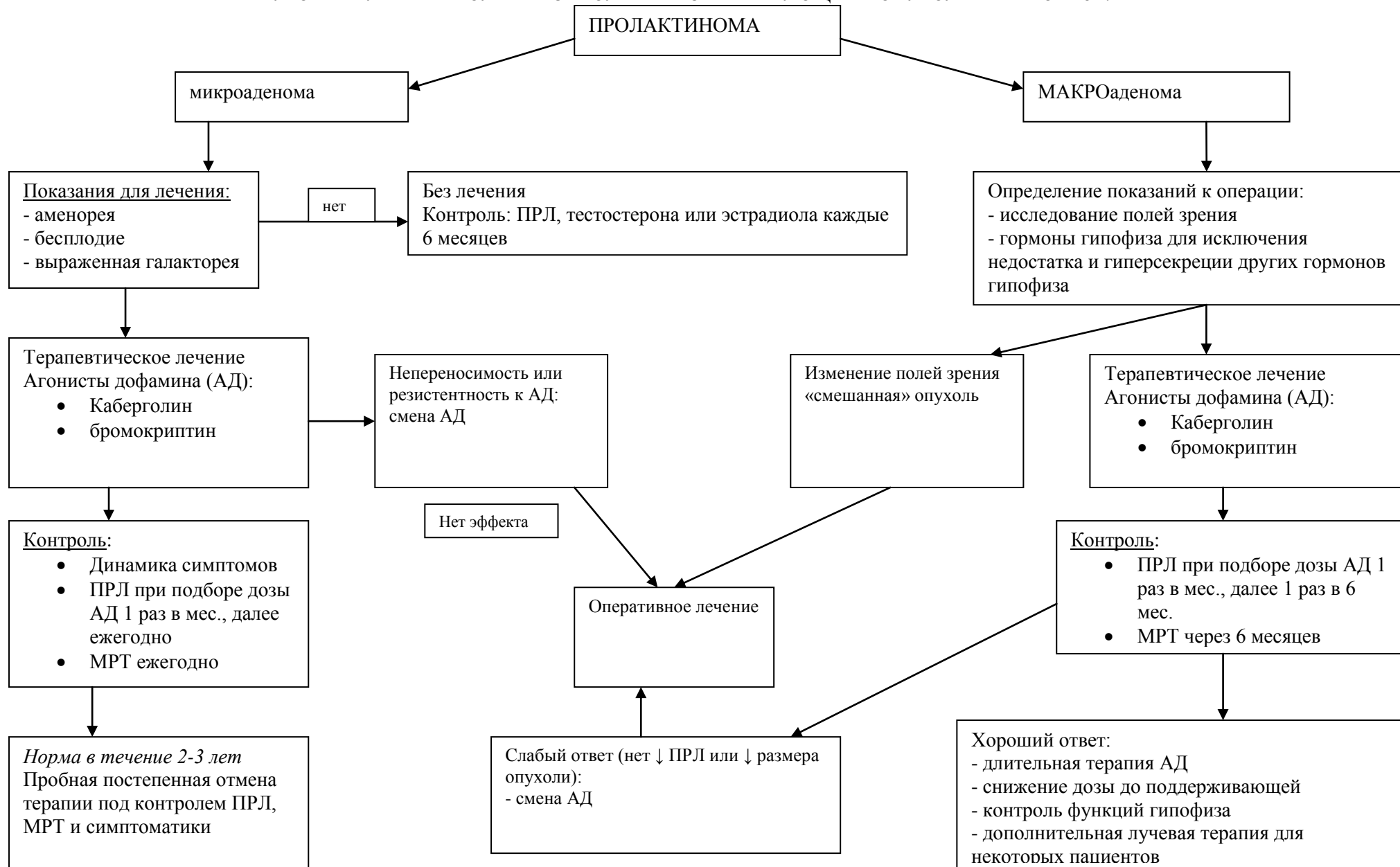
- При микро- и макропролактиномах в случаях нормализации уровня ПРЛ в крови - 1 раз в год контроль полей зрения, картины глазного дна и

хиазмальных нарушений. При макропролактиномах и сохранении повышенного содержания пролактина на фоне терапии - каждые 3 – 6 месяцев.

- Осмотр гинекологом 1 раз в год

- Для подтверждения ремиссии заболевания следует прервать лечение на 1-2 месяца, после чего определить уровень ПРЛ в крови. В случае повышения уровня ПРЛ – лечение продолжить. При наступлении ремиссии – наблюдение 2-3 года (контроль пролактина каждые пол года).

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩИМИ ОПУХОЛЯМИ ГИПОФИЗА.



16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

-Наступление ремиссии.

- Уменьшение опухолевой массы и/или без дальнейшего роста аденом.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

17. Список разработчиков протокола

1. Базарбекова Р.Б. – д.м.н, профессор, зав. каф. эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»
2. Косенко Т.Ф. – к.м.н, доцент кафедры эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»
3. Досанова А.К. - к.м.н, ассистент кафедры эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»

18. Рецензенты:

А.А. Нурбекова - д.м.н, профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова

19. Указание условий пересмотра протокола: отклонение от протокола допустимо при наличии сопутствующей патологии, индивидуальных противопоказаний к лечению. Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года, либо при появлении новых доказанных данных по проведению процедуры реабилитации.

20. Список использованной литературы:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Эндокринология национальное руководство, Г.А., Москва, «ГЭОТАР – Медиа», 2012, 589-595, 633 – 646..
2. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С., Полонски К., П. Рид Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология, Москва, Рид Элсивер, 2010, 220 – 225, 226-237.
3. Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Под. Ред. Дедова И.И., Мельниченко, Москва, 2011 г., 4,9.
4. Hon P., Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // f. Clin. Endocrinol Metab. 2008. Vol. 93. № 12. P 4721-4727.
5. Verhelst /.. Abs R.. Mailer /), van den Bruel A.. Vandeweghe M., Velkeniers B., Mockel /., Lamberigts G., Petrossians P., Coremans P., Mahler C., Stevenaert A., Verlooy], Raftopoulos C Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients /..']. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N&7. P. 2518-2522.
6. Molitch ME., Elton R.P, Blackwell R.E., Caldwell B., Chang R.f., Jaffe R., Joplin G., Rabbins R.J., Tyson /., Thorner M.O. Bromocriptine as primary therapy for prolactin -secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study // I. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 60. N* 4. P. 698--705. Дедов ИМ., Мельниченко Г.А.