

# КАНЮЛИРОВАННЫЙ ТЕСТ НА ПРОЛАКТИН - МЕТОД ОЦЕНКИ РЕЦИДИВА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ЛЕЧЕНИЯ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

*Малышко М. А., Ромашко А. Н., Мохорт Т. В.*

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Карлович Н. В.*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск  
Минский городской клинический эндокринологический центр г. Минск*

**Резюме.** Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) являются высокоэффективными лекарственными препаратами первой линии лечения гиперпролактинемии (ГП). В исследование были включены 123 пациента с ГП, у которых выявлен рецидив ГП после отмены АДР, 21 (17,1%) мужчины, 122 (82,9%) женщины, средний возраст  $33,9 \pm 8,7$  года. Пациентам выполнены антропометрия, оценка репродуктивных проявлений ГП (галакторея, бесплодие, нарушение менструального цикла, гинекомастия, снижение либидо) и анамнеза ГП (доза АДР, продолжительность приема, длительность отмены АДР), МРТ гипофиза и канюлированный тест на пролактин (ПРЛ): после установки венозного катетера (канюли), забор крови выполнялся непосредственно сразу после канюлирования (Т0), через 60 минут (Т1) и 120 минут (Т2). В целом по группе медиана ПРЛ в Т0 канюлированного теста составила 708 (490,8-1111) мМЕ/мл, в Т1 – 611,2 (425,8-865,1) мМЕ/мл, в Т2 – 494,9 (314,6-773) мМЕ/мл. Положительный канюлированный тест (группа 1) определялся у 61 (49,6%) пациентов, отрицательный (группа 2) – у 62 (50,4%) пациентов. Значения сывороточной концентрации ПРЛ в точках Т0, Т1, Т2 статически значимо различались в зависимости от результата канюлированного теста в Т0 ( $Z=8,5$ ,  $U=209$ ,  $p < 0,0001$ ), Т1 ( $Z=9,3$ ,  $U=58$ ,  $p < 0,0001$ ), в Т2 ( $Z=9,5$ ,  $U=3$ ,  $p < 0,0001$ ). В целом по группе репродуктивные проявления ГП выявлены у 68 (71,5%) пациентов. Наличие аденомы гипофиза не оказало влияния на результаты теста.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, микроаденома гипофиза, канюлированный тест на пролактин, агонисты дофаминовых рецепторов

**Актуальность.** АДР являются высокоэффективными лекарственными препаратами первой линии лечения истинной гиперпролактинемии (ГП). Рецидив ГП после отмены агонистами дофамина по данным литературы составляет 30–80% в зависимости от типа агонистов дофамина, продолжительности лечения и анамнеза ГП[1].

**Цель:** провести сравнительный анализ пациентов с рецидивом ГП после отмены лечения АДР, в зави-

симости от результата канюлированного теста на пролактин.

## **Задачи:**

1. Оценить результаты канюлированного теста на пролактин у пациентов, получавших лечение АДР.

2. Провести сравнительный анализ наличия репродуктивных проявлений, анамнеза ГП, наличия микроаденомы гипофиза в зависимости от результатов канюлированного теста на пролактин

**Материалы и методы.** В ис-

следование были включены 123 пациента с ГП, которым была выполнена отмена АДР, 21 (17,1%) мужчины, 122 (82,9%) женщины, средний возраст  $33,9 \pm 8,7$  года.

В целом по группе 113 (94,3%) пациентов принимали каберголин, 7 (5,7%) – бромкриптин, а также 3 (2,4%) пациента принимали бромкриптин, а далее была смена препарата на каберголин. Медиана дозы каберголина составила 0,25 (0,125-0,25) мг, медиана дозы бромкриптина составила 8,75 (8,75-17,5), то есть дозы АДР были низкими поддерживающими, что было оценено как предиктор успешной отмены. Медиана продолжительности периода отмены АДР до теста составила 5 (2-14) месяцев. Медиана продолжительности приёма АДР составила 42 (14-72) месяцев.

Пациентам выполнен канюлированный тест на пролактин (ПРЛ): после установки венозного катетера (канюли), забор крови выполнялся после канюлирования (Т0), через 60 минут (Т1) и 120 минут (Т2). Результат теста расценивали как положительный (стойкая ГП) – при сохранении ГП во всех трех пробах (Т0, Т1, Т2) и отрицательный (нестойкая ГП) – если ГП была только в одной из проб или в двух пробах. Пациентам также выполнена антропометрия, оценка репродуктивных проявлений ГП (галакторея, бесплодие, наруше-

ние менструального цикла, гинекомастия, снижение либидо) и анамнеза ГП (доза АДР, продолжительность приема, длительность отмены АДР), МРТ гипофиза.

**Результаты и обсуждение.** В целом по группе медиана ПРЛ в Т0 канюлированного теста (КТП) составила 708 (490,8-1111) мМЕ/мл, в Т1 – 611,2 (425,8-865,1) мМЕ/мл, в Т2 – 494,9 (314,6-773) мМЕ/мл. Положительный канюлированный тест (группа 1) определялся у 61 (49,6%) пациентов, отрицательный (группа 2) – у 62 (50,4%) пациентов. В группе 1 медиана ПРЛ в Т0 составила 1163 (799,5-1361) мМЕ/мл, в Т1 – 865,1 (717,7-1299) мМЕ/мл, в Т2 – 773 (615-1126) мМЕ/мл vs пациенты в группе 2 в Т0 494,1 (394,6-640,8) мМЕ/мл, в Т1 – 426,2 (342,2-483,1) мМЕ/мл, в Т2 – 315,4 (264,3-404,8) мМЕ/мл. Значения сывороточной концентрации ПРЛ в точках Т0, Т1, Т2 статически значимо различались в зависимости от результата канюлированного теста в Т0 ( $Z=8,5$ ,  $U=209$ ,  $p < 0,0001$ ), Т1 ( $Z=9,3$ ,  $U=58$ ,  $p < 0,0001$ ), в Т2 ( $Z=9,5$ ,  $U=3$ ,  $p < 0,0001$ ). Через 2 часа КТП количество пациентов с ГП уменьшилось в 1,6 раза, что свидетельствует о высоком потенциале метода при оценке отмены АДР.

Частота стойкой и нестойкой ГП в зависимости от степени выраженности ГП представлены в таблице 1.

**Табл. 1.** Результаты КТП в зависимости от различной степени выраженности ГП

Показатель исходной сывороточной концентрации ПРЛ	Пациентов / % от общего к-ва			Достоверность различий
	Всего	КТП+	КТП-	
Нормальные значения ПРЛ	22/17,9%	10/16,4%	12/19,4%	$p=0,6$

Продолжение таблицы 1

легкая ГП, до 1000 мМЕ/л	68/55,3%	25/ 41%	43/69,4%	p=0,002
умеренная ГП, более 1000 мМЕ/л	33/26,8%	26/42,6%	7/11,3%	p=0,0001

Как следует из представленных в таблице 1 данных, при значениях сывороточной концентрации ПРЛ до 1000 (нестойкая ГП) отрицательный КТП был в 1,7 раза чаще, чем положительный КТП,  $p=0,002$ . При этом при значениях сывороточной концентрации пролактина более 1000, патологическая ГП (положительный КТП) выявлена в 3,8 раза чаще,  $p=0,0001$ . Следовательно, оценка отмены агонистов дофаминовых рецепторов методом канюлированного теста максимально эффективна при значениях пролактина менее 1000 мМЕ/л.

В целом по группе ИМТ составил  $24,1 \pm 5,8$  кг/м<sup>2</sup>. У 31,7% (28,6% мужчин и 32,4% женщин) пациентов была установлена избыточная масса тела и ожирение (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>),  $p=0,7$ .

Микроаденома гипофиза была выявлена у 89 (72,4%) пациентов, киста кармана Ратке у 3 (2,4%) пациентов, данных за патологию гипофиза не установлено у 31 (25,2 %) пациентов. В группе 1 микроаденома была выявлена у 67,7% пациентов; в группе 2 – у 77,1% пациентов,  $p=0,2$ .

В целом по группе репродуктивные проявления ГП установлены у 68 (71,5%) пациентов. Статистически значимых различий в группе 1 между мужчинами и женщинами не было выявлено: 52,4% и 48,1% соответственно,  $p=0,7$ . В группе 2 репродуктивные проявления в 2,3 раза чаще встречались у мужчин (42,8% мужчин

и 18,6% женщин),  $p=0,01$ . Достоверных различий частоты репродуктивных проявлений у пациентов с положительным и отрицательным тестом установлены не были: 52,5% и 45,2%, соответственно,  $p=0,4$ .

Статистически значимых отличий по наличию микроаденомы в группах 1 и 2 выявлено не было 67,7 vs 77,1% соответственно,  $\chi^2=2,5$ ,  $p=0,25$ .

Медиана длительности приёма АДР в группе 1 составила 42 (14-72) месяцев vs 42 (15,5-72) месяцев в группе отрицательным результатом теста. Дозировка АДР в группе 1 составила 0,25-1,25 и длительность отмены до теста 6 (2-14) месяцев. Дозировка АДР в группе 2 составила 0,25-1,25 и длительность отмены до теста 5 (2-14) месяцев. Длительность приёма АДР не имела различий у пациентов с КТП+ и КТП-. В то же время медиана средней дозы была достоверно ниже у пациентов КТП- (стресс-индуцированная ГП),  $p=0,06$ .

#### Выводы:

1. В ходе канюлированного теста на ПРЛ нестойкая ГП выявлена у 50,4% пациентов, через 2 часа КТП количество пациентов с ГП уменьшилось в 1,6 раза, что свидетельствует о высоком потенциале метода при оценке рецидива ГП после отмены агонистов дофамина.

2. Минимальные поддерживающие дозировки агонистов дофамина также являлись предикторами успеш-

ной отмены.

3. В целом по группе репродуктивные проявления ГП выявлены у 68 (71,5%) пациентов.

4. Наличие аденомы гипофиза не оказало влияния на результаты

КТП.

5. Оценка отмены агонистов дофаминовых рецепторов методом канюлированного теста максимально эффективна при значениях пролактина менее 1000 мМЕ/л.

#### Литература

1. Sosa-Eroza, E. Long-term Discontinuation of Dopamine Agonist Treatment in Patients with Prolactinomas Revisited/ E. Sosa-Eroza, E. Espinosa-Cárdenas // Arch. Med. Res.- 2023.-Vol. 54, № 8.-P:102893.

2. Teixeira, M. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal/ M. Teixeira, P. Souteiro, D. Carvalho// Pituitary.- 2017.-Vol. 20, № 4.-P: 464-470.

## CANNULATED PROLACTIN TEST - A METHOD FOR ASSESSING THE RESULTS OF DISCONTINUATION OF DOPAMINE AGONIST RECEPTORS TREATMENT IN PATIENTS WITH MODERATE HYPERPROLACTINEMIA

*Malyshko M. A., Romashko A. N., Mokhort T. V.*

*Tutor: professor Karlovich N. V.*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

*Minsk City Clinical Endocrinology Center, Minsk*

**Resume.** Dopamine receptor agonists (DRA) are highly effective first-line treatments for true hyperprolactinemia (HP). The study included 123 patients with HP who underwent DRA substitution: 21 (17.1%) men and 122 (82.9%) women, with a mean age of  $33.9 \pm 8.7$  years. Patients underwent anthropometry, assessment of reproductive manifestations of HP (galactorrhea, infertility, menstrual irregularities, gynecomastia, decreased libido) and HP history (DRA dose, duration of administration, duration of withdrawal), MRI of the pituitary gland and cannulated prolactin (PRL) test: after insertion of a venous catheter (cannula), blood sampling was performed immediately after cannulation (P0), 60 minutes later (P1), and 120 minutes later (P2). The test result was assessed as positive (persistent HP) if HP was maintained in all three samples (P0, P1, P2) and negative (unstable HP) if HP was present in only one of the samples or in two samples. In the whole group the median PRL at P0 of the cannulated test was 708 (490.8-1111) mIU/ml, at P1 – 611.2 (425.8-865.1) mIU/ml, at P2 – 494.9 (314.6-773) mIU/ml. A positive cannulation test (group 1) was determined in 61 (49.6%) patients, and a negative one (group 2) in 62 (50.4%) patients. The values of serum concentration of PRL at points P0, P1, P2 were significantly different depending on the result of the cannulation test at P0 ( $Z=8.5$ ,  $U=209$ ,  $p<0.0001$ ), P1 ( $Z=9.3$ ,  $U=58$ ,  $p<0.0001$ ), at P2 ( $Z=9.5$ ,  $U=3$ ,  $p<0.0001$ ). In the group as a whole, reproductive manifestations of HP were detected in 68 (71.5%) patients. No statistically significant differences were found in the presence of microadenoma and reproductive manifestations.

**Keywords:** hyperprolactinemia, pituitary microadenoma, cannulated prolactin test, dopamine receptor agonists