

На правах рукописи

ФЕДОРОВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

**Клинико-морфологическая характеристика
пролактинсекретирующих опухолей гипофиза,
резистентных к лечению агонистами дофамина**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(директор – академик РАН И.И.Дедов)

Научный руководитель: **Дзеранова Лариса Константиновна**
доктор медицинских наук

Научный консультант: **Абросимов Александр Юрьевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Бирюкова Елена Валерьевна**
доктор медицинских наук, профессор кафедры
эндокринологии и диабетологии лечебного
факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.
Евдокимова Минздрава России

Калинин Павел Львович
доктор медицинских наук, заведующий 8-м
нейрохирургическим отделением (базальные
опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак.
Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2018 года в ____ часов на
заседании диссертационного совета Д.208.126.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан «__»_____2018 года

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пролактиномы являются наиболее распространенными среди гормонально активных опухолей гипоталамо-гипофизарной области, составляя около 40% от всех новообразований гипофиза [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013, Molitch M.E., 2014]. Чаще выявляются у молодых пациентов в возрасте 20-45 лет, в связи с чем одной из основных целей лечения становится восстановление фертильности.

Основным методом лечения пролактином в настоящее время является медикаментозная терапия агонистами дофаминовых рецепторов, которая в большинстве случаев позволяет добиться нормализации уровня пролактина в сыворотке крови, уменьшения размеров аденомы. Тем не менее, 10-15% пациентов резистентны к действию данной группы препаратов [Gillam MP, 2006]. Следует отметить, что на сегодняшний день нет единого подхода к толкованию понятия «резистентность», авторы используют разные критерии резистентности к агонистам дофамина. Кроме того, остается открытым вопрос о причинах резистентности к лечению агонистами дофамина. По данным зарубежных исследований чувствительность к агонистам дофамина зависит от наличия на поверхности клеток аденомы дофаминовых рецепторов 2 типа [Melmed S., 2011].

В литературе имеются сведения об экспрессии соматостатиновых, эстрогеновых рецепторов в тканях пролактином без анализа связи с резистентностью к лечению агонистами дофамина [Hofland L.J., 2001, Talan-Hranilović J., 2000]. Имеются единичные работы по применению препаратов, не относящихся к группе агонистов дофаминовых рецепторов, таких как аналоги соматостатина [Hofland L.J., 2004], селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов [Faupel-Badger J.M., 2006], темозоломид [Whitelaw B.C., 2012]. Однако эти альтернативные медикаментозные подходы к лечению пациентов с пролактиномами, резистентными к агонистам дофамина, требуют дальнейших исследований.

Таким образом, резистентность к лечению агонистами дофамина у пациентов с пролактиномами в клинической практике встречается нередко, особенно среди женщин репродуктивного возраста, отсутствуют четкие подходы к решению данной проблемы, что определяет ее актуальность и требует дальнейшей ее разработки, а комплексное изучение иммуногистохимических особенностей пролактином, резистентных к терапии агонистами дофамина, представляет научный и практический интерес.

Цель исследования

Изучить клинические и морфофункциональные особенности пролактином, резистентных к лечению агонистами дофамина.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности пациентов с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина.
2. Определить лабораторные особенности пациентов с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина.
3. Изучить особенности направления роста и структуры пролактином, резистентных к лечению агонистами дофамина по данным МРТ и выявить их взаимосвязь с уровнем ПРЛ сыворотки крови.
4. Выявить особенности фармакокинетики каберголина у пациентов с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина.
5. Исследовать морфологию и дать иммуногистохимическую характеристику удаленных пролактином, резистентных к лечению агонистами дофамина:
 - а. оценить экспрессию ПРЛ, СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ клетками пролактином;
 - б. оценить иммуноэкспрессию D2-рецепторов, соматостатиновые рецепторы 2 и 5 типа, ЭР α в опухолевых клетках;
 - в. определить индекс метки пролиферации клеток (Ki-67);
 - г. определить маркер ангиогенеза (CD34).
6. Изучить влияние тамоксифена на клинические характеристики, уровень пролактина крови у пациентов с пролактиномами, резистентными к агонистам дофамина.

Научная новизна

Впервые на российской популяции выполнена комплексная оценка клинических, гистологических и иммуногистохимических особенностей удаленных пролактином, резистентных к лечению агонистами дофамина, изучена связь между клинико-лабораторными характеристиками пациентов и ИГХ показателями опухоли. Проведено пилотное исследование эффективности и безопасности применения тамоксифена в комбинации с каберголином у пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина. Разработан протокол проведения фармакокинетической пробы с определением концентрации каберголина в плазме крови пациентов с пролактиномами. Впервые

используется метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения каберголина в плазме крови.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенных исследований дают основу для персонализированного подхода к ведению и лечению пациентов с резистентными пролактиномами. Полученные данные позволяют расширить понимание механизмов резистентности к агонистам дофамина у пациентов с пролактиномами.

Основные положения, выносимые на защиту

1. К отличительным особенностям пролактином у пациентов, резистентных к лечению агонистами дофамина, относятся низкая иммуноэкспрессия ДР₂, ЭР α , ССР2, ССР5, низкая пролиферативная активность.
2. Фармакокинетические свойства каберголина отличаются у пациентов с пролактиномами в зависимости от ответа на лечение.
3. Тамоксифен в комбинации с каберголином приводит к значимому снижению уровня ПРЛ в сыворотке крови.

Апробация результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 24 января 2018г. на межкафедральном заседании ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 работы – в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений нейроэндокринологии и остеопатий, хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Материалы работы представлены на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов «Современные технологии в эндокринологии» (Москва, Россия, 2012), на первой всероссийской научной конференции молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века» (Москва, Россия, 2012), на 15-м конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (Копенгаген, Дания, 2013), на 17-м конгрессе Европейской нейроэндокринной ассоциации (Милан, Италия, 2016), на симпозиуме «Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility» Европейской 8 нейроэндокринной ассоциации (Санкт-Петербург, Россия, 2017). Получен патент № 2637430 «Способ выбора тактики ведения пациентов с резистентными к

консервативному лечению пролактинсекретирующими аденомами гипофиза на основе анализа индивидуальных особенностей фармакодинамики каберголина».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 131 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 22 рисунками. Список использованной литературы включает 170 источников: 9 отечественных и 161 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва (директор – академик И.И. Дедов), в период с 2005 по 2015 гг. Данные о пациентах получены из историй болезни.

В работу включено 57 пациентов с резистентными к терапии агонистами дофамина пролактиномами (сплошная выборка). В качестве группы сравнения в исследование включено 44 пациента с пролактиномами, чувствительными к лечению агонистами дофамина.

В качестве критериев резистентности приняты отсутствие нормализации пролактина сыворотки крови и/или уменьшения размеров опухоли на 50% и более на фоне терапии агонистами дофамина в дозе 3 мг/нед и более в течение 6 месяцев и дольше. Выделены разные варианты резистентности: полная (n=43) и частичная (n=14).

Из 57 резистентных пациентов в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. нейрохирургическим отделением – проф., д.м.н. А.Ю. Григорьев) 36 выполнено оперативное лечение.

В ходе нашей работы проведено пилотное проспективное исследование по изучению эффективности применения тамоксифена у 6 пациентов с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина. Тамоксифен назначался в начальной дозе 20 мг/сут в дополнение к каберголину, доза которого не менялась. При отсутствии нормализации ПРЛ через 1 месяц приема

тамоксифена его доза увеличивалась до 40 мг/сут. Данную комбинированную терапию пациентки получали в течение 3 месяцев.

В рамках клинического обследования изучены демографические сведения о пациентах (пол, возраст на момент обращения), длительность заболевания, первые симптомы заболевания, жалобы, анамнез основного заболевания, гинекологический анамнез у женщин. Всем пациентам проводили общий клинический осмотр с определением массы тела, расчетом индекса массы тела, оценкой лактореи, измерением АД.

Лабораторные методы исследования. Исследование гормонов крови осуществлено в гормональной лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», зав. лабораторией – проф., д.м.н. Гончаров Н. П. Определение уровней ПРЛ, эстрадиола, тестостерона, ЛГ, ФСГ крови проводилось методом ИХЛА на автоматизированной системе Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США). Определение содержания биоПРЛ проводилось с использованием ПЭГ-преципитации (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Биохимическое исследование крови выполнено в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (зав. лабораторией – А.В. Ильин).

Инструментальные методы исследования. МРТ головного мозга выполнялось в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (заведующий отделением – проф., д.м.н. А.В. Воронцов). Объем опухоли (V) был рассчитан по формуле: $V = 0,5 \times L \times W \times T$, где L- высота аденомы, W- ширина, T- передне- задний размер (толщина), выраженные в см. , также проанализирован рост аденомы (супра-, пара-, ретро-, инфра- и антеселлярно).

Методы морфологического исследования. Морфологическое исследование проведено в отделении патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (зав. отделением – проф., д.м.н. А. Ю. Абросимов) и включало гистологический и иммуногистохимический (ИГХ) методы исследования. Для подтверждения диагноза окрашенные гематоксилином и эозином гистологические препараты были пересмотрены при помощи светового микроскопа (n=32). Непрямое ИГХ исследование выполнено на послеоперационном материале (n=20) с антителами к тропным гормонам (ПРЛ, СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ), к рецепторам (Д2-рецепторы, ССР2, ССР5, ЭР α), маркеру клеточной пролиферации Ki-67, маркеру ангиогенеза CD34 по стандартной методике. Характеристика первичных антител приведена в Таблице 1.

Иммуноэкспрессия тропных гормонов оценена в цитоплазме опухолевых клеток, ССР2, ССР5, Д2-рецепторов – в цитоплазме и на мембране опухолевых

клеток, Ki-67, Эра – в ядрах клеток аденом, CD34 – в цитоплазме эндотелиальных клеток сосудов опухолей. ИГХ реакцию на СТГ считали положительной при окрашивании более 50% опухолевых клеток, на ПРЛ – более 30%, на АКТГ – более 20%, на ЛГ и ФСГ – более 10%, на ТТГ – более 5%. ИГХ реакцию на Д2-рецепторы считали положительной при окраске более 30% опухолевых клеток в 10 полях зрения при увеличении микроскопа х40.

Таблица 1 - Характеристика использованных первичных антител

Название	Характеристика	Фирма производи-тель	Разве- дение	Положительный контроль
Анти-ПРЛ	мышинные/моноклональные	Dako	1:600	гипофиз
Анти-СТГ	мышинные/моноклональные	Dako	1:600	гипофиз
Анти-ЛГ	мышинные/моноклональные	Dako	1:50	гипофиз
Анти-ФСГ	мышинные/моноклональные	Dako	1:50	гипофиз
Анти-ТТГ	мышинные/моноклональные	Dako	1:50	гипофиз
Анти-АКТГ	мышинные/моноклональные	NovoCastr	1:100	гипофиз
Анти-Ki-67	мышинные/моноклональные	Dako	1:50	лимфома
Анти-СР2	кроличьи/моноклональные	Epitomics	1:150	островковые клетки поджелудочной железы
Анти-СР5	кроличьи/моноклональные	Epitomics	1:150	островковые клетки поджелудочной железы
Анти-ДР2	кроличьи/поликлональные	Novus Biologicals	1:150	гипофиз
Анти-ЭРа	мышинные/моноклональные	Dako	1:35	молочная железа
Анти-CD34	мышинные/моноклональные	Dako	1:50	ткань папиллярного рака щитовидной железы

Оценка иммуноэкспрессии ССР2 и ССР5 проводилась по шкале от 0 до 3 баллов: 0 баллов – отсутствие экспрессии, 1 балл – только цитоплазматическое окрашивание, 2 балла – полное или частичное мембранное окрашивание менее 50% опухолевых клеток, независимо от наличия цитоплазматического окрашивания, 3 балла – полное мембранное окрашивание более 50% опухолевых клеток вне зависимости от цитоплазматического [Volante M, 2007]. Экспрессия считалась положительной при 2 баллах и выше. Для оценки иммуноэкспрессии ЭРа рассчитывалась сумма баллов по формуле: $\Sigma = a + b$, где а – количество окрашенных клеток от 0 до 5 баллов, где 0 – отсутствие окраски, 1 балл – единичные клетки, 2 балла – до 1/10 всех клеток, 3 балла – 1/10 – 1/3 клеток, 4 балла – 1/3 – 2/3 клеток, 5 баллов – более 2/3 клеток; b – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3, где 0 баллов реакция отсутствует, 1 балл – слабая, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная. Положительный результат для ЭРа определялся при $\Sigma \geq 3$. Показатель пролиферации Ki-67 вычисляли как среднее число Ki-67- положительных ядер в поле зрения

микроскопа (увеличение $\times 40$) при исследовании не менее 5 полей зрения. Количество сосудов опухоли определяли, подсчитав среднее число сосудов в препаратах, окрашенных на CD34, в 5 полях зрения при увеличении $\times 40$.

Фармакокинетическое исследование. Фармакокинетическая проба проводилась через 7 дней после планового приема каберголина. Для определения каберголина в плазме крови утром в 9.00 проводился забор крови (0 минута), сразу после чего пациент принимал 1 таблетку каберголина (0,5 мг) внутрь, далее проводился забор крови через 30, 120 и 240 минут после приема препарата. Однократное определение уровня каберголина в плазме крови методом масс-спектрометрии на фоне длительного постоянного приема каберголина выполнено 28 пациентам с пролактиномами (8 чувствительные к терапии, 20 – резистентные). Определение уровня каберголина в ходе фармакокинетической пробы выполнено 12 пациентам, из которых 3 чувствительные к терапии агонистами дофамина, 9 – резистентные. Для определения уровня каберголина методом масс-спектрометрии фирмой производителем (Pfizer) предоставлена субстанция каберголина. Методика разработана в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (зав. отделением, д.м.н. Тюльпаков А.Н.). Применялся метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения данного вещества в плазме крови пациентов. Использовался хроматограф PE Flexar FX-20 UHPLC (PerkinElmer, USA), на колонке размером 100X2,1 мм, заполненной обращенно-фазовым сорбентом «BEH C18» с размером частиц 1,7 мкм (Waters, USA). Детектирование проводилось на квадрупольном tandemном масс-спектрометре AB Sciex 5500 (AB Sciex, USA) с ионизацией в электроспрее в режиме сканирования положительных ионов. Концентрация каберголина в плазме определялась с помощью построения калибровочной кривой (0–500 пг/мл).

Методы статистического анализа. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.10 (StatSoft inc., USA). Количественные данные приведены в виде медиан и квартилей – Me [Q1; Q3], качественные – в виде долей с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) относительных частот. Сравнительный анализ независимых групп по количественному признаку проведен с помощью критерия Манна-Уитни (КМУ), по качественному признаку – с использованием двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ). Для сравнения зависимых групп применен критерий Вилкоксона. В случае, когда число повторных измерений было более двух, для оценки различий между параметрами применялся ранговый

дисперсионный анализ Фридмана (ANOVA Фридмана). Взаимосвязь изучаемых признаков определена с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений в некоторых случаях применялась поправка Бонферрони.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов

В исследование включен 101 пациент: 44 чувствительных (30 женщин и 14 мужчин) и 57 резистентных (41 женщина, 16 мужчин) к агонистам дофамина. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 2.

При проведении статистической обработки полученных результатов было показано, что резистентные к лечению агонистами дофамина пациенты моложе чувствительных. Выявление заболевания в группе резистентных пациентов происходило в среднем на 10 лет раньше, чем в группе чувствительных пациентов. Длительность заболевания у резистентных пациентов значительно больше.

Проведен сравнительный анализ возраста пациентов, возраста в дебюте заболевания и длительности заболевания отдельно среди мужчин и женщин в зависимости от ответа на лечение агонистами дофамина. Женщины с резистентностью к агонистам дофамина моложе женщин, чувствительных к медикаментозному лечению (29 лет [25; 34] и 37 лет [29; 44] соответственно, КМУ, $p = 0,004$), имели более ранний возраст дебюта заболевания (17 лет [15; 22] и 30 лет [23; 41] соответственно, КМУ, $p < 0,001$), и больше длительность заболевания (11 лет [6; 14] и 4 года [1; 9] соответственно КМУ, $p < 0,001$). Анализ данных не показал статистически значимых различий возраста на период включения в исследование, возраста манифестации заболевания, длительности заболевания между чувствительными и резистентными мужчинами.

У женщин нарушение менструального цикла является основным проявлением гиперпролактинемии. В дебюте заболевания нарушение менструального цикла характерно для обеих групп пациентов, и выявлено у 64 из 66 (97% (95% ДИ [89%; 99%])) женщин репродуктивного возраста. Лишь у 2 женщин репродуктивного возраста не было нарушения менструального цикла, а поводом для обращения к врачу была альгоменорея и лакторея соответственно (табл. 3). Однако среди резистентных женщин чаще диагностирована первичная аменорея (ТКФ, $p = 0,002$).

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатели	Резистентные n=57	Чувствительные n=44	P
Пол, мужчины/женщины	16 / 41	14 / 30	0,827**
Возраст на момент обследования, лет Медиана Ме [Q1;Q3]	31 [26;38]	37 [29;49]	0,014*
Возраст в дебюте заболевания, лет Медиана Ме [Q1;Q3]	20 [15;30]	31[23;46]	<0,001*
Длительность заболевания, лет Медиана Ме [Q1;Q3]	8 [3;13]	3 [1;8]	<0,001*
Нарушение менструального цикла у женщин в дебюте заболевания	39/41 (95%)	25/30 (83%)	0,125**
Снижение либидо, потенции у мужчин в дебюте заболевания	14/16 (88%)	11/14 (79%)	0,642**
Лакторея в дебюте заболевания	25/57 (44%)	16/44 (36%)	0,541**
Головная боль в дебюте заболевания	27/57 (47%)	12/44 (27%)	0,063**
Зрительные нарушения в дебюте заболевания	14/57 (25%)	2/44 (5%)	0,006**
Ожирение или избыточная масса тела на момент обследования	31/57 (54%)	21/44 (48%)	0,551**

*– КМУ, **– ТКФ

Основным клиническим проявлением пролактиномы у мужчин были жалобы на снижение либидо и потенции, которые предъявляли 83% (95% ДИ [65; 94%]) мужчин. Наряду с половыми нарушениями в 80% (95% ДИ [61%; 92%]) случаев у мужчин диагностировано увеличение массы тела (ИМТ > 25 кг/м²). Жалобы на головную боль предъявляли 60% (95% ДИ [41%; 77%]) мужчин. Зрительные нарушения диагностированы в 30% (95% ДИ [15%; 49%]) случаев среди мужчин. Анализ данных не показал различий клинических проявлений у мужчин в группах с резистентными и чувствительными к агонистам дофамина пролактиномами.

Таблица 3 – Менструальная функция у женщин с пролактиномами в дебюте заболевания

	Резистентные, n=41	Чувствительные, n=30	p, ТКФ
Регулярный менструальный цикл	0 (95% ДИ [0; 9%])	2 (7% (95% ДИ [1%; 22%]))	0,175
Первичная аменорея	16 (39% (95% ДИ [24%; 55%]))	2 (7% (95% ДИ [1%; 22%]))	0,002
Вторичная аменорея	15 (37% (95% ДИ [22%; 53%]))	12 (40% (95% ДИ [23%; 59%]))	0,808
Олигоменорея	8 (19% (95% ДИ [9%; 35%]))	11 (36% (95% ДИ [20%; 56%]))	0,174
Постменопауза	2 (5% (95% ДИ [1%; 16%]))	3 (10% (95% ДИ [2%; 27%]))	0,644

Лабораторная характеристика пациентов

При анализе лабораторных данных выявлено, что уровень ПРЛ в крови в дебюте заболевания выше у резистентных, чем у чувствительных к агонистам дофамина пациентов (КМУ, p = 0,032).

При сравнительном анализе уровня ПРЛ крови в дебюте заболевания в группе пациентов, резистентных к агонистам дофамина, не выявлено статистической разницы между уровнями ПРЛ у пациентов с микроаденомами и макроаденомами, а также в зависимости от инвазивности аденомы, тогда как в группе чувствительных пациентов эта разница прослеживается (табл. 4).

Таблица 4 – Уровень ПРЛ крови в дебюте заболевания у пациентов с пролактиномами в зависимости от размера аденомы, мЕд/л

чувствительные n=44			резистентные n=57		P*
3667 [2332; 12720]			5033 [3514; 17547]		0,032
чувствительные			резистентные		
микроаденомы n=19	МАКРОаденомы n=25	P**	микроаденомы n=12	МАКРОаденомы n=45	P**
2 500 [2035; 3710]	4 628 [3000; 18875]	0,001	3 770 [2063; 5112]	7 358 [3568; 18300]	0,161
чувствительные			резистентные		
инвазивные n=17	неинвазивные n=27	P**	инвазивные n=38	неинвазивные n=19	P**
6 500 [3 623; 26 130]	2 500 [2 119; 3 569]	< 0,001	6 000 [3 596; 21 480]	4 300 [2 600; 11 049]	0,097

* КМУ, ** КМУ с применением поправки Бонферони, статистически значимый уровень $p < 0,017$

Феномен макропролактинемии

Исследование крови на биоПРЛ проведено 40 пациентам с резистентными пролактиномами. Ни у одного пациента не выявлено феномена макропролактинемии – 0% (95% ДИ [0%; 9%]). Доля макроПРЛ составила 25% [15; 29]. Уровень общего ПРЛ крови составил 2772 [1821; 6716] мЕд/л, уровень биоПРЛ – 2038 [1322; 5486] мЕд/л.

Характеристика пролактином по данным МРТ

По данным МРТ исследований большинство больных (70 наблюдений (69% (95% ДИ [59; 78%]))) имели макроаденомы, у 31 пациента (31% (95% ДИ [22; 41%])) были выявлены микроаденомы. При сравнении характеристик чувствительных и резистентных к агонистам дофамина пролактином имеется тенденция к более частой диагностике микроаденом среди пациентов первой группы (43% (95% ДИ [28; 59%])) против 21% (95% ДИ [11; 34%])), а макроаденом – и во второй группе (79% (95% ДИ [66; 89%])) против 57% (95% ДИ [41; 72%])), ТКФ, $p=0,029$. Объем пролактином на период постановки диагноза не отличался в группах чувствительных и резистентных к агонистам дофамина больных и составил 0,960 мл [0,147; 4,060] и 1,388 мл [0,447; 4,940] соответственно, КМУ, $p=0,487$.

Локализованные эндоселлярные аденомы чаще диагностированы среди чувствительных к лечению агонистами дофамина пациентов. Опухоли, растущие супраселлярно, чаще встречались у резистентных к лечению агонистами дофамина пациентов. Неинвазивные аденомы включали локализованные эндоселлярные аденомы, а также опухоли с супраселлярным ростом без зрительных нарушений. Инвазивные опухоли составили новообразования с супраселлярным ростом и зрительными нарушениями или другим направлением экстраселлярного роста. Инвазивный рост опухоли чаще встречался у резистентных пациентов (табл. 5).

Таблица 5 – Направление роста пролактином

	Резистентные, n=57	Чувствительные, n=44	p ¹ , ТКФ
только эндоселлярный	11 (19% (95% ДИ [10%; 32%]))	22 (50% (95% ДИ [35%; 65%]))	0,001
параселлярный	30 (52% (95% ДИ [39%; 66%]))	15 (34% (95% ДИ [20%; 50%]))	0,099
супраселлярный	28 (49% (95% ДИ [36%; 63%]))	5 (11% (95% ДИ [4%; 25%]))	<0,001
инфраселлярный	19 (33% (95% ДИ [21%; 47%]))	12 (27% (95% ДИ [15%; 43%]))	0,515
ретроселлярный	7 (12% (95% ДИ [5%; 24%]))	0 (0% (95% ДИ [0%; 8%]))	0,034
антеселлярный	4 (7% (95% ДИ [2%; 17%]))	0 (0% (95% ДИ [0%; 8%]))	0,137
инвазивный	38 (67% (95% ДИ [53%; 79%]))	16 (36% (95% ДИ [22%; 52%]))	0,003

¹ – критически значимый уровень p составил 0,007 после применения поправки Бонферони

Выявлена корреляция между исходным уровнем ПРЛ и объемом опухоли в дебюте заболевания, коэффициент корреляции Спирмена для чувствительных r=0,56, p<0,001, для резистентных – r=0,55, p<0,001.

Морфологическая характеристика пролактином, резистентных к агонистам дофамина

Диагноз аденомы гипофиза в 32 случаях подтвержден на основании гистологического исследования. По отношению к красителям среди пролактином преобладали базофильные аденомы – 16 случаев (50%), эозинофильные опухоли встречались в 10 наблюдениях (31%) (рис. 1А, Б), хромофобные аденомы – в 4 случаях (12,5%) и смешанно-клеточные (базофильно-хромофобные) опухоли - у 2 больных (6,5%). Очаги некроза и участки фиброза выявлены в 3 (9%) и 4 (12%) аденомах соответственно, отек стромы наблюдался в 4 случаях (12%). Единичные митозы были найдены в 7 опухолях (22%), полиморфизм ядер – в 8 (25%). Псаммомные тельца были обнаружены в опухолях 5 больных (16%).

ИГХ выполнено 20 пациентам. При исследовании экспрессии ПРЛ у 19 пациентов подтвержден диагноз пролактиномы (95% (95% ДИ [75; 99%])). Сочетанная иммуноэкспрессия ПРЛ и СТГ выявлена у 3 пациентов (15% (95% ДИ [3; 38%])) без клинико-лабораторных проявлений акромегалии (рис. 1В, Г). Ни в одном случае не было выявлено экспрессии ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ.

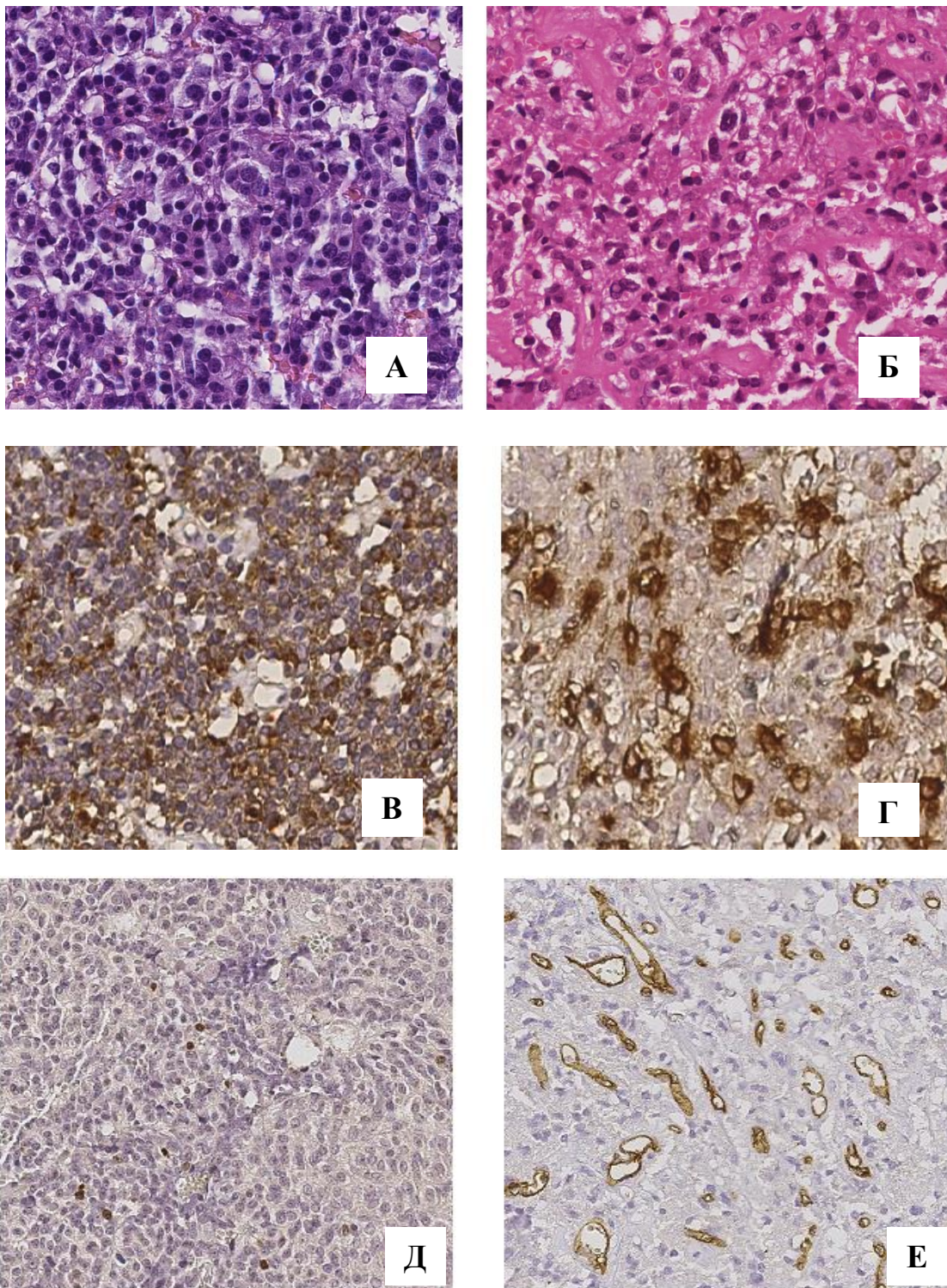


Рисунок 1 – Иммуноэкспрессия ПРЛ, СТГ, Ki-67, CD34 в пролактиномах

- А.** Фрагмент базофильно-клеточной пролактиномы (окраска гематоксилин-эозином, х400).
Б. Фрагмент эозинофильно-клеточной пролактиномы (окраска гематоксилин-эозином, х400).
В. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ПРЛ в опухолевых клетках, х400.
Г. Иммуногистохимическая реакция с антителами к СТГ в опухолевых клетках, х400.
Д. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67 в ядрах опухолевых клеток, х400.
Е. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34 в эндотелии сосудов опухоли, х400.

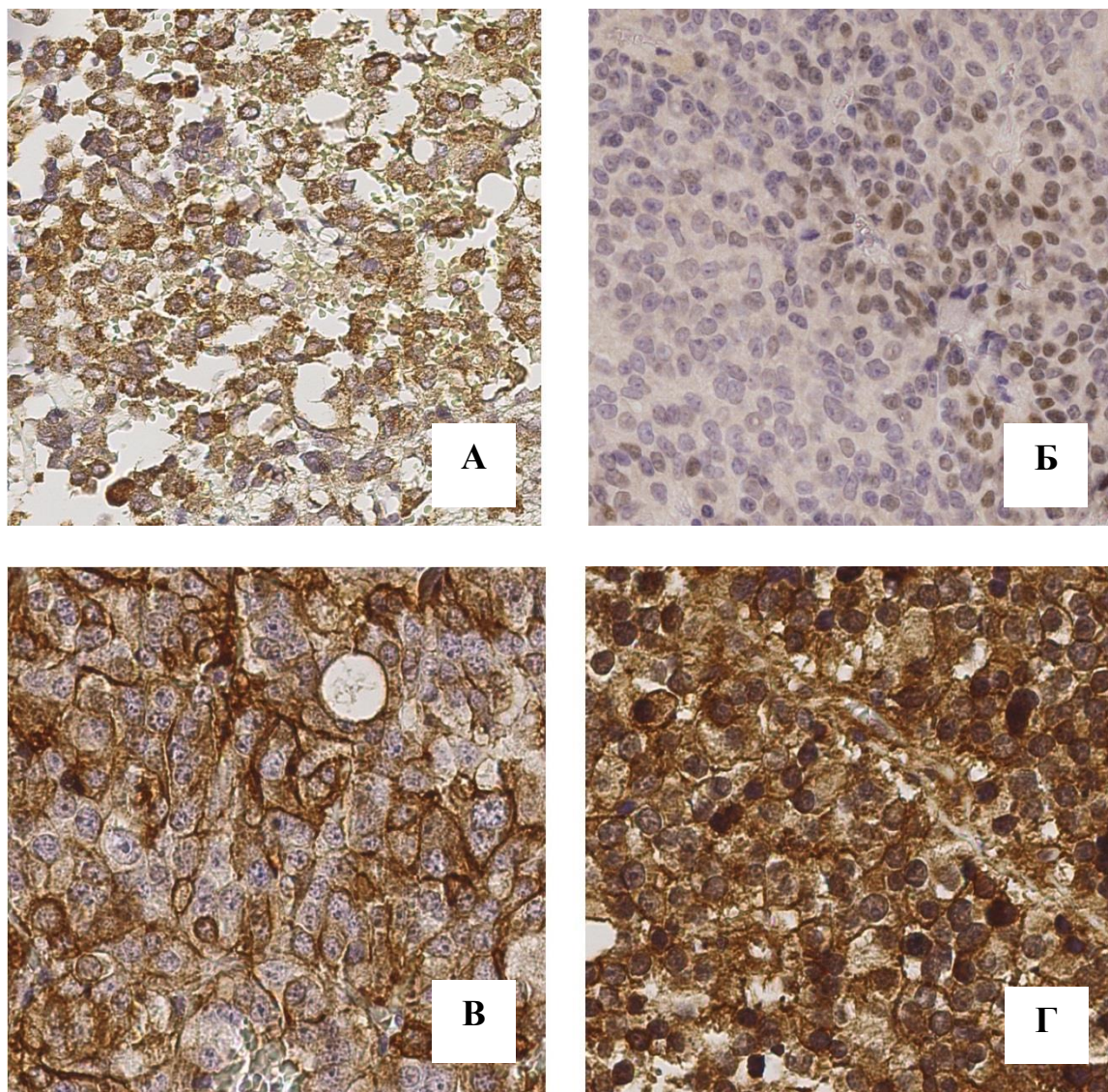


Рисунок 2 – Иммуноэкспрессия дофаминовых, эстрогеновых и соматостатиновых рецепторов в резистентных к лечению агонистами дофамина пролактиномах

- А.** Иммуногистохимическая реакция с антителами к ДР2 в опухолевых клетках, х400.
- Б.** Иммуногистохимическая реакция с антителами к ЭР α в опухолевых клетках, х400.
- В.** Иммуногистохимическая реакция с антителами к СР2 в опухолевых клетках, х400.
- Г.** Иммуногистохимическая реакция с антителами к СР5 в опухолевых клетках, х400.

Положительная иммунореакция Д2-рецепторов выявлена в 9 случаях (45% (95% ДИ [23; 68%])), ССР2 – у 2 пациентов (10% (95% ДИ [1; 32%])), ССР5 – также у 2 пациентов (10%) (рис. 2). У 6 пациентов (30% (95% ДИ 12; 54%)) выявлена экспрессия ЭР α . У 6 (30%) пациентов не выявлено экспрессии ни одного из исследованных рецепторов (табл. 6). Встречались опухоли с экспрессией одного вида или различные сочетания двух видов рецепторов (табл. 6). Одновременная иммуноэкспрессия трех и более видов рецепторов не выявлена.

Таблица 6 – Иммуноэкспрессия одного и более типов рецепторов в пролактиномах

Типы рецепторов и сочетания	Частота выявления (n=20)
только Д2-рецепторы	5 (25% (95% ДИ [9%; 49%]))
только ССР2	2 (10% (95% ДИ [1%; 32%]))
только ЭРа	2 (10% (95% ДИ [1%; 32%]))
Д2-рецепторы + ССР5	1 (5% (95% ДИ [0,1%; 25%]))
Д2-рецепторы + ЭРа	3 (15% (95% ДИ [3%; 38%]))
ССР 5 + ЭРа	1 (5% (95% ДИ [0,1%; 25%]))
отсутствие рецепторов	6 (30% (95% ДИ [12%; 54%]))

При сравнительном анализе данных не было выявлено различий между группами пациентов с положительной и отрицательной иммунореакцией на Д2-рецепторы по таким клиническим характеристикам как пол, возраст больных, длительность заболевания, объем опухоли и характер ее распространения, уровень ПРЛ крови, вид резистентности, доза каберголина (табл. 7).

Таблица 7 – Зависимость иммуноэкспрессии Д2-рецепторов от клинико-морфологических свойств пролактином, резистентных к агонистам дофамина

Показатели	Наличие Д2-рецепторов (n=9)	Отсутствие Д2-рецепторов (n=11)	p
Пол м/ж	3/6	3/8	1,000 **
Возраст, лет	23 [19;31]	32 [22;38]	0,494 *
Длительность заболевания, лет	4 [2;7]	8 [3;14]	0,138 *
Объем опухоли, мл	3,2 [1,0;4,9]	3,9 [0,7;10,1]	0,936 *
Супраселлярный рост	8 (88%)	6 (54%)	0,156 **
Рост в кавернозные синусы	2 (22%)	6 (54%)	0,197 **
Уровень ПРЛ в крови, мЕд/л	8586 [4113;38670]	15380 [1936;53127]	0,820 *
Частичная резистентность	1 (11%)	1 (9%)	1,000 **
Каберголин, мг/нед	3 [3;4,5]	3,5 [3;5]	0,621 *
Проведение лучевой терапии	0	4 (36%)	0,094 **
Иммуноэкспрессия СТГ	0	3 (27%)	0,218 **
Иммуноэкспрессия ССР2	0	2 (18%)	0,479 **
Иммуноэкспрессия ССР5	1 (11%)	1 (9%)	1,000 **
Иммуноэкспрессия ЭРа	3 (33%)	3 (27%)	1,000 **
Полиморфизм ядер	1 (11%)	4 (36%)	0,319 **
Наличие псамомных телец	4 (44%)	0	0,026 **

*– КМУ **– ТКФ

Маркер опухолевой пролиферации Ki-67 оказался низким и в 65% случаев (13/20) составил 0 (рис. 1Д). В остальных 35% случаев (7/20) он варьировал в пределах от 1 до 8 % (Me 0 [0;1]). Ki-67 менее 3% диагностирован у 17 пациентов (85% (95% ДИ [62; 97])). Показатель Ki-67 был выше у пациентов аденомами с супраселлярным ростом (0,5% [0; 1,5] при наличии супраселлярного роста и 0% [0;0] при его отсутствии, КМУ, p=0,047). А также значение Ki-67 выше у больных с опухолями при наличии ретроселлярного роста по сравнению с его отсутствием (4,75% [1,5; 8] и 0% [0; 1] соответственно, КМУ, p=0,022). Найдена корреляция

между уровнем Ki-67 и ПРЛ в крови в дебюте заболевания – умеренной силы положительная связь (коэффициент Спирмена $r = 0,59$, $p = 0,008$).

Для оценки ангиогенеза опухолей мы использовали антитела к маркеру сосудистого эндотелия CD34 (рис. 1Е). Медиана количества сосудов составила 37 [25; 85]. При сравнении аденом в группе больных с параселлярным ростом аденомы CD34 составил 85 [44; 97], в группе с отсутствием роста параселлярно – 32 [22; 38], ТКФ, $p = 0,001$.

Агонисты дофамина в лечении пролактином

Все обследованные нами больные получали каберголин в качестве первичного лечения. Доза препарата подбиралась индивидуально, под контролем уровня ПРЛ крови 1 раз в месяц. Длительность приема каберголина составила 4 [2; 8] года в группе пациентов с резистентными пролактиномами, с чувствительными – 3 [1; 5] года (КМУ, $p = 0,007$).

Доза каберголина значительно отличалась в группе чувствительных и резистентных пациентов (КМУ, $p < 0,001$). В среднем для чувствительных пациентов доза каберголина составила 1 мг/нед [0,5; 1], минимальная – 0,25 мг/нед, максимальная – 2,5 мг/нед, для группы резистентных пациентов – 3,5 мг/нед [3; 4], минимальная – 3 мг/нед, максимальная – 10,5 мг/нед.

На фоне медикаментозного лечения в группе чувствительных пациентов у всех больных достигнута нормопролактинемия (критерий Вилкоксона, $p < 0,001$). В группе резистентных пациентов на фоне длительного приема каберголина отмечено статистически значимое снижение уровня ПРЛ в крови в среднем на 45% (критерий Вилкоксона, $p = 0,002$), уровень ПРЛ на фоне приема каберголина составил 2 790 МЕ/л [1 717; 8 711]. Однако не достигнута его нормализация у большинства пациентов (84%), уровень ПРЛ в пределах референсных значений отмечен у 9 пациентов (16%) из группы частично резистентных (рис. 3).

Клинические проявления у больных, резистентных к агонистам дофамина, не имеют достоверных различий до и на фоне медикаментозного лечения (рис. 4). Так, например, наиболее часто встречающееся среди женщин нарушение менструального цикла на фоне приема каберголина наблюдалось в 81% (95% ДИ [65; 91])) случаев, что статистически не отличается от значения в дебюте заболевания - 95% (95% ДИ [83; 99])), (ТКФ, $p = 0,631$). Тогда как в группе чувствительных пациентов восстановление менструального цикла произошло в 99% случаев. Только у одной пациентки диагностировано конкурирующее

заболевание (эндометриоз), что было причиной нарушения менструального цикла при нормализации уровня ПРЛ в сыворотке крови.

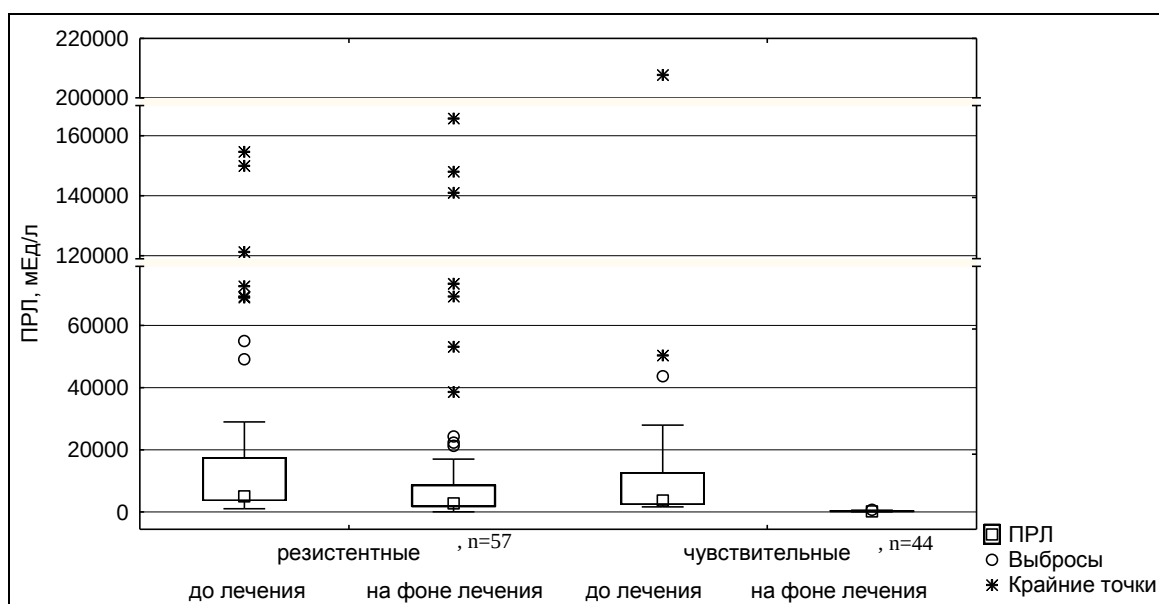


Рисунок 3 – Динамика уровня ПРЛ в дебюте заболевания и на фоне медикаментозного лечения

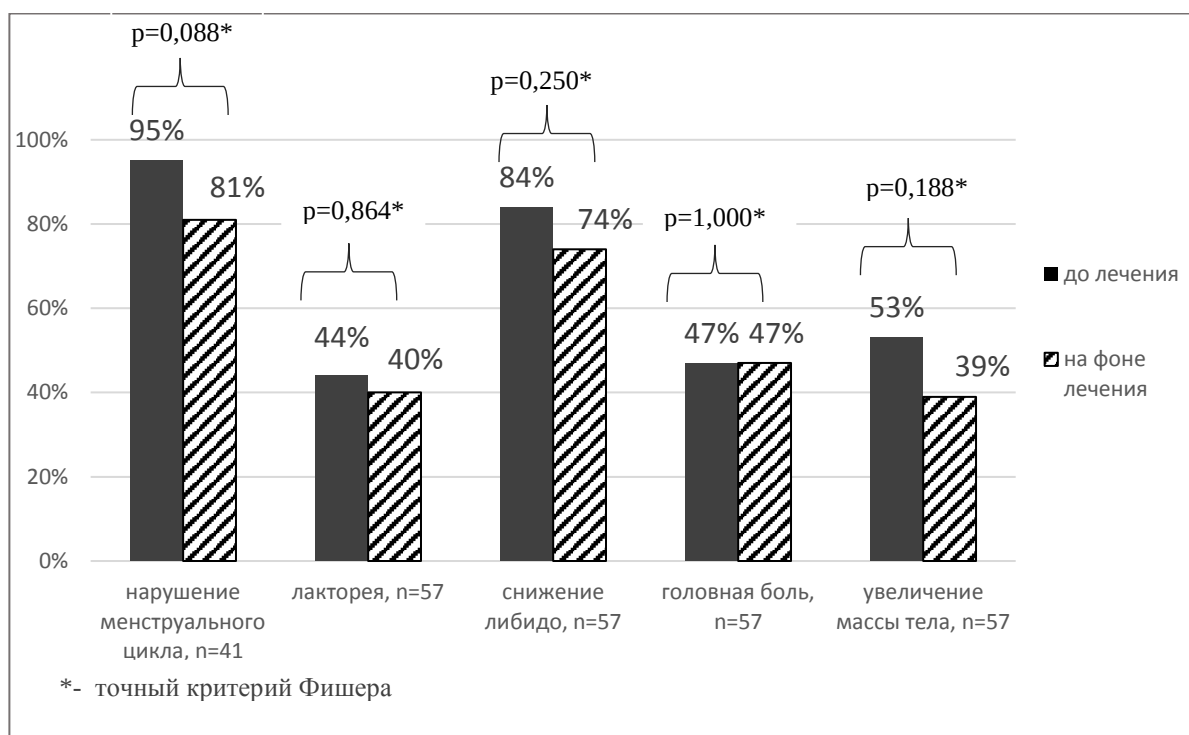


Рисунок 4 – Клинические признаки пациентов с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина

Анализ объема опухоли показал, что на фоне лечения каберголином в группе чувствительных пациентов происходит уменьшение объема аденомы гипофиза (критерий Вилкоксона, $p < 0,001$), медиана и интерквартильный размах

до лечения составили 0,960 мл [0,147; 4,063], на фоне лечения – 0,224 мл [0,038; 1,071], рис. 5.

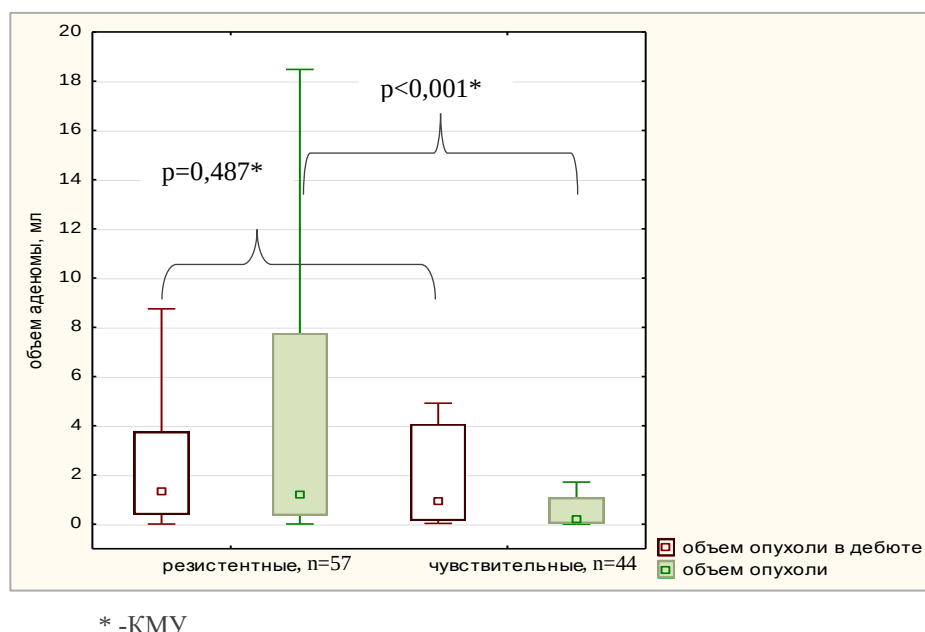


Рисунок 5 – Изменение объема аденомы до и на фоне медикаментозного лечения

При анализе динамики объема аденомы среди резистентных пациентов не выявлено разницы (критерий Вилкоксона, $p = 0,871$), медиана и интерквартильный размах до лечения составили 1,320 мл [0,393; 3,750], на фоне лечения – 1,200 мл [0,362; 7,756].

На фоне лечения агонистами дофамина у резистентных пациентов корреляция между уровнем ПРЛ и объемом опухоли сохраняется ($r=0,38$, $p=0,011$), тогда как у чувствительных корреляции не прослеживается ($r=-0,23$, $p=0,155$).

Фармакокинетика каберголина

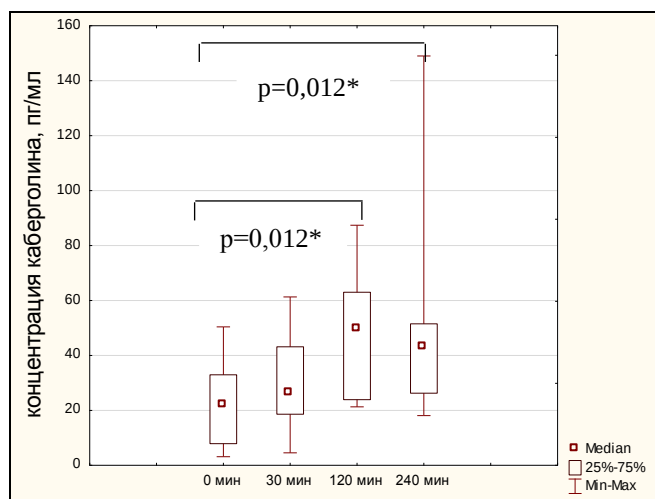
Анализ данных ($n=18$) показал, что концентрация каберголина в плазме крови на 0 минуте пробы не отличается у пациентов чувствительных и резистентных к лечению агонистами дофамина (КМИ, $p = 0,147$). В группе пациентов, чувствительных к терапии агонистами дофамина, найдена корреляция между уровнем каберголина в крови на 0 минуте пробы и дозой каберголина, которую постоянно длительно принимает пациент коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,89$, $p = 0,019$. Среди пациентов, резистентных к лечению агонистами дофамина, данная корреляция не найдена, коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,39$, $p = 0,238$.

На следующем этапе анализировались данные фармакокинетической пробы ($n = 10$) (табл. 8) У резистентных к агонистам дофамина пациентов имеются

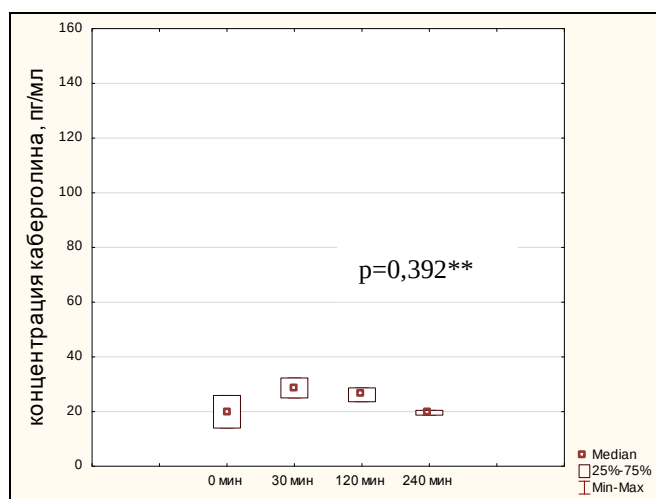
значимые различия уровня каберголина (ANOVA Фридмана $p = 0,0119$). Выявлена статистически значимая разница при сравнении показателей на 0 и 120 минуте по критерию Вилкоксона, $p=0,012$, что нами признано статистически значимым с учетом поправки Бонферрони (число сравнений 3, критически значимый уровень $p = 0,017$). Также отличия признаны статистически значимыми при сравнении показателей на 0 и 240 минуте (критерию Вилкоксона, $p = 0,012$) (рис. 6).

Таблица 8 – Медиана и интерквартильный размах концентрации каберголина в крови у пациентов с пролактиномами в ходе пробы

	0 мин	30 мин	120 мин	240 мин
Резистентные (n=8)	22 [8 ; 33]	27 [19 ; 43]	50 [24 ; 63]	43 [26 ; 52]
Чувствительные (n=2)	20 [14; 26]	29 [25; 32]	26 [24; 29]	20 [19; 21]



резистентные (n=8)



чувствительные (n=2)

** ANOVA Фридмана *критерий Вилкоксона

Рисунок 6 – Концентрация каберголина в плазме крови у пациентов с пролактиномами в ходе пробы

Таким образом, фармакокинетика каберголина отличается у пациентов, чувствительных и резистентных к лечению агонистами дофамина, тем самым может вносить вклад в низкую эффективность лечения у пациентов с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина, и предопределять отсутствие эффекта от эскалации дозы препарата.

Тамоксифен в лечении пролактином, резистентных к агонистам дофамина

В нашей работе 6 женщин получали комбинированную терапию тамоксифеном с каберголином. Возраст группы составил 27,5 [24; 33] лет. Прежде

все пациентки получали каберголин длительное время в средней дозе 3 [2; 3,5] мг/нед, к которому добавлен тамоксифен (табл. 9).

Таблица 9 – Характеристика пациентов до лечения тамоксифеном

	Возраст, годы	Длительность заболевания, годы	ПРЛ в дебюте заболевания, мЕд/л	ПРЛ, мЕд/л	Объем опухоли, мл	Доза каберголина мг/нед	Операция	Лучевая терапия
1	26	5	1781	1821	0,056	3,5	Нет	Нет
2	33	13	3596	1583	0,726	1 ¹	Да	Да
3	29	11	4000	2233	0,031	2,5 ²	Нет	Нет
4	23	11	1028	3363	1,073	2 ³	Да	Нет
5	38	14	3540	5168	0,693	7	Нет	Нет
6	24	11	5066	11200	0,288	3,5	Да	Нет

¹ – постепенное восстановление дозы каберголина после перерыва в его приеме в связи с предшествующим пробным лечением аналогами соматостатина, в анамнезе длительный прием каберголина 3,5 мг /нед

² – доза каберголина, на фоне приема которой регулярный менструальный цикл, по экономическим причинам доза каберголина не увеличена, в анамнезе длительный прием каберголина 3 мг /нед

³ – дальнейшее увеличение доза препарата не приводило к снижению уровня ПРЛ, по экономическим причинам доза каберголина не увеличена, в анамнезе прием каберголина 3,5 мг /нед

На фоне комбинированной терапии тамоксифеном и каберголином статистически значимое снижение уровня ПРЛ в крови наблюдалось у всех пациенток (Критерий Фридмана, $\chi^2(4)=16,13$, $p = 0,003$). Медиана относительного снижения уровня ПРЛ составила 41% [33; 63] через 3 месяца лечения. Однако нормализации ПРЛ не было отмечено ни у одной пациентки (табл. 10).

Таблица 10 – Уровень ПРЛ у пациенток на фоне приема тамоксифена

	Ме [Q ₁ ;Q ₃], мЕд/л
До приема тамоксифена	2798 [1821; 5168]
Через 14 дней приема тамоксифена	2053 [1621; 2846]
Через 28 дней приема тамоксифена	2402 [1422; 3827]
Через 56 дней приема тамоксифена	1866 [1194; 2562]
Через 84 дня приема тамоксифена	1542 [1232; 2624]

Нарушение менструального цикла было диагностировано у 5 пациенток, у одной пациентки – по типу олигоменореи и у 4 – по типу аменореи (от 6 месяцев до 12 лет). У одной пациентки менструальный цикл был регулярный (табл. 11).

На фоне комбинированной терапии каберголином и тамоксифеном наблюдалось восстановление менструального цикла у двух пациенток. У одной из них через 1,5 месяца после отмены тамоксифена наступила беременность, которая завершилась самостоятельными родами в срок. Через 1 год после родов, когда был завершен период лактации, диагностирован вновь высокий уровень ПРЛ, и назначена терапия каберголином. У второй пациентки после прекращения приема

тамоксифена снова отмечено нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, которая далее перешла в аменорею.

После отмены тамоксифена двум пациенткам, у которых не восстановился менструальный цикл, после проведения УЗИ органов малого таза для профилактики гиперплазии эндометрия назначен дидрогестерон.

У одной пациентки с сохраненной менструальной функцией на фоне комбинированного лечения каберголином и тамоксифеном выявлена гиперплазия эндометрия, что послужило поводом для отдельного диагностического выскабливания и уменьшения дозы тамоксифена. В дальнейшем через 1 месяц отмены тамоксифена у этой пациентки наступила беременность, завершившаяся рождением двойни.

Таблица 11 – Клиническая характеристика пациентов в ходе исследования

	Снижение ПРЛ, %	Менструальный цикл до приема тамоксифена	Менструальный цикл на фоне приема тамоксифена	Менструальный цикл после отмены тамоксифена	Профилактика гиперплазии эндометрия
1	32	Аменорея	Восстановление	олигоменорея → аменорея	
2	38	Аменорея	Аменорея	Аменорея	Дюфастон
3	45	Регулярный	РДВ	Беременность	
4	22	Аменорея	Восстановление	Беременность	
5	65	Олигоменорея установлена ВМС с левоноргестрелом			ВМС с левоноргестрелом
6	64	Аменорея	Аменорея	Аменорея	Дюфастон

Известно, что тамоксифен способен вызывать изменения в эндометрии, такие как гиперплазия, полип, рак. Поэтому было принято решение с целью профилактики гиперплазии эндометрия установить внутриматочную систему с содержанием левоноргестрела одной женщине с беременностью и родами в анамнезе, что было выполнено за 2 месяца до начала приема тамоксифена.

Лакторея выявлена у 5 пациенток, у одной отсутствовала. В ходе исследования ни у одной пациентки не отмечено изменения степени лакторей. При оценке данных опросников, заполняемых пациентками, отмечено повышение либидо, критерий Фридмана, $\chi^2(4) = 10,98$, $p = 0,027$.

Таким образом, тамоксифен в комбинации с каберголином приводит к снижению уровня ПРЛ крови, но не позволяет полностью достичь его нормализации у пациентов с исходной резистентностью к агонистам дофамина. У пациенток с сохраненной менструальной функцией может вызывать гиперплазию эндометрия. У пациенток с гипострогемией действие тамоксифена может способствовать наступлению беременности.

Выводы

1. Клинические проявления пролактинсекретирующих аденом гипофиза у мужчин чувствительных и резистентных к агонистам дофамина не отличаются. Женщины резистентные к агонистам дофамина с пролактиномами моложе, возраст дебюта заболевания у них меньше, длительность заболевания – больше, первичная аменорея встречается чаще, чем у женщин, чувствительных к агонистам дофамина.
2. Уровень пролактина в сыворотке крови в дебюте заболевания у резистентных к лечению агонистами дофамина пациентов с пролактиномами выше, чем у чувствительных, не отличается при инвазивных и неинвазивных аденомах. Положительная корреляция средней силы между объемом аденомы и уровнем пролактина в сыворотке крови присутствует как в дебюте заболевания, так и на фоне лечения агонистами дофамина.
3. Среди резистентных к лечению агонистами дофамина пролактином чаще встречаются макроаденомы с супраселлярным (49% vs. 11%), инвазивным (67% vs. 36%) характером роста аденомы, реже – эндоселлярные аденомы (19% vs. 50%) по сравнению с чувствительными.
4. Резистентные к агонистам дофамина пролактиномы способны экспрессировать соматотропный гормон (15%) без клинических проявлений, дофаминовые рецепторы 2 типа (45%), соматостатиновые 2 типа (10%) и 5 типа (10%), эстрогеновые рецепторы α (30%), характеризуются низким пролиферативным потенциалом, усиленным ангиогенезом при наличии параселлярного роста.
5. Применение тамоксифена в комбинации с каберголином через 3 месяца терапии ведет к снижению уровня пролактина на 41% у женщин с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина.
6. Низкая эффективность каберголина в лечении резистентных к агонистам дофамина пациентов с пролактиномами может быть обусловлена особенностями его фармакокинетики.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется использовать следующие критерии резистентности к агонистам дофамина у пациентов с пролактиномами: отсутствие нормализации уровня ПРЛ в сыворотке крови и/или отсутствие уменьшения объема аденомы на 50% и более на фоне приема каберголина 3 мг в неделю в течение 6 месяцев.
2. Исследование макропролактина у пациентов с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина, не целесообразно.
3. Селективный модулятор эстрогеновых рецепторов тамоксифен может быть рассмотрен организаторами клинических исследований в качестве дополнительного медикаментозного лечения женщин репродуктивного возраста с пролактиномами, резистентными к лечению каберголином, и аменореей с контролем состояния эндометрия с помощью УЗИ.
4. Требуется клиническая апробация применения фармакокинетической пробы для определения тактики ведения пациентов с пролактиномами, резистентными к терапии агонистами дофамина.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. **Быканова Н.С.**, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 16-21.
2. **Быканова Н.С.**, Дзеранова Л. К., Пигарова Е. А. Восстановление фертильности у женщины после комбинированного лечения пролактин-секретирующей макроаденомы гипофиза. V Региональном научном форуме «МАТЬ И ДИТЯ», г. Геленжик, 2011г. Сборник тезисов, С. 198.
3. **Быканова Н.С.**, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Перспективы применения селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена // Ожирение и Метаболизм. – 2012. – №1(30). – С. 9-13.
4. **Bykanova N.S.**, Dzeranova L.K., Pigarova E.A. Tamoxifen in patients with prolactin-secreting pituitary tumors resistant to dopamine agonists // 15th Congress of the European Neuroendocrine Association. – 2012. – Vienna. Austria. – P-229.
5. **Быканова Н.С.**, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Астафьева Л.И., Абросимов А.Ю. Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза, резистентные к лечению агонистами дофамина: клиничко-морфологические характеристики // VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии». – Москва. – 2012. – Сборник тезисов. – С. 429.
6. **Быканова Н.С.**, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Применение тамоксифена у пациентов с пролактинсекретирующими опухолями гипофиза, резистентными к лечению агонистами дофамина // Первая всероссийская научная конференция молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века». – Москва. – 2012. – Сборник тезисов. – С. 139.
7. Vorotnikova S., **Fedorova N.**, Pigarova E., Dzeranova L., Rozhinskaya L. A clinical observation of natural pregnancy in woman with resistant prolactinoma after complex therapy with selective and non-selective dopamine agonists Giornale Italiano Di Ostetricia E Ginecologia. – 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 367.
8. **Fedorova N.S.**, Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Lipatenkova A.K. Abrosimov AU Rozhinskaya LYa, Astafieva LI. Clinical and morphological characteristics of dopamine agonist-resistant prolactinomas // 15th European Congress of Endocrinology. – 2013. – Copenhagen. Denmark. – P-832.
9. **Fedorova N.S.**, Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Vorotnikova.S.Y., Melnichenko G.A. Prolactinomas resistant to dopamine agonists: gender differences of clinical features // 17th Congress of the Neuroendocrine Association. – 2016. – Milano. Italy. – Abstract book. – P.76.
10. S.Vorotnikova, L.Dzeranova, E.Pigarova, **N.Fedorova**, G.Melnichenko. The results of national medical survey on hyperprolactinemia management and treatment in real clinical practice in Russia // 17th Congress of the Neuroendocrine Association. – 2016. – Abstract book. – P. 111.
11. Svetlana Vorotnikova, Larisa Dzeranova, Ekaterina Pigarova, **Fedorova Natalya**. Fertility restoration in a patient with resistant prolactinoma after complex therapy of dopamine agonist

- and selective estrogen receptor modulator // Problems of endocrinology. – 2017. – Supplement 1(63). – P. 37.
12. **Fedorova N.S.**, Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Y. Comparison of patients with dopamine agonists sensitive and resistant patients prolactinomas // ENEA Workshop Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility. – Saint Petersburg. Russian Federation, 2017, P 01-11.
13. **Федорова Н.С.**, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Мельниченко Г.А. Применение тамоксифена у пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистам дофамина // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т.63, №5. – С. 291-298.
14. **Федорова Н.С.**, Абросимов А.Ю., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А.. Лактотрофные аденомы гипофиза, резистентные к лечению агонистами дофамина: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика // Архив патологии. – 2018. – № 3. – С. 3-9.

Список сокращений

АКТГ – аденокортикотропный гормон
биоПРЛ – биологически активный пролактин
Д2-рецептор – дофаминовый рецептор 2 типа
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
КМУ – Критерий Манна-Уитни
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПРЛ – пролактин
ПЭГ – полиэтиленгликоль
ССР2 – соматостатиновые рецепторы 2 типа
ССР5 – соматостатиновые рецепторы 5 типа
СТГ – соматотропный гормон
ТКФ – точный критерий Фишера
ТТГ – тиреотропный гормон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЭР α – эстрогеновые рецепторы α
CD34 – маркер ангиогенеза
Ki-67 – маркер пролиферативной активности
Q₁ – Q₃ – 1-й и 3-й квартили