

УДК 611.814.3

Ю. Г. Надь

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПРИ ГИПОПРОЛАКТИНЕМИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Большинство последних данных, основываясь на современных методах гормонального анализа и визуализации головного мозга, позволяют выдвинуть предположение о большой распространенности опухолей гипофиза [1–3]. Пролактиномы и «неактивные» опухоли гипофиза (НОГ) являются более распространенными типами опухолей гипофиза (по 35 %) [4–9]. Известно, что пролактин (ПРЛ) обладает более широким, чем все остальные гипофизарные гормоны в совокупности, спектром биологических действий [11–13]. Он участвует в регуляции водно-солевого обмена, иммунного ответа, оказывает выраженное влияние на поведенческие реакции [14, 15]. Нарушения, связанные с аденомами гипофиза, являются серьезной проблемой как для больных, так и для системы здравоохранения [16–20]. Актуальность проблемы обусловлена распространенностью гиперпролактинемии и недостаточной изученностью частоты гипопролактинемии и ее клинических проявлений.

Цель исследования — выявить частоту встречаемости гипопролактинемии и особенности клинической картины заболевания.

Материалы и методы исследования. Всего обследовано 1458 пациентов. Из них 161 (11 %) пациент с гипопролактинемией, 1119 (76,7 %) — с нормопролактинемией и 178 (12,2 %) — с гиперпролактинемией. Среди обследованных 1098 (75,0 %) женщин в возрасте до 40 лет, 254 (17,4 %) женщины в возрасте старше 40 лет и 106 (7,2 %) мужчин в возрасте от 30 до 50 лет. Все пациенты были распределены в 3 основные группы. В 1-ю группу вошел 161 пациент с гипопролактинемией. Из них 86 (53,4 %) женщин в возрасте до 40 лет (средний возраст (СВ) — $27,05 \pm 0,57$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $24,35 \pm 0,31$), 51 (31,6 %) женщина старше 40 лет (СВ — $48,94 \pm 0,56$ года, ИМТ — $31,35 \pm 0,68$) и 24 (14,9 %) мужчины (СВ — $31,75 \pm 1,65$ года, ИМТ — $24,96 \pm 0,94$). Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) выявлен у 6 (6,9 %) женщин в возрасте до 40 лет, у 14 (27,45 %) женщин старше 40 лет и у 4 (16,6 %) мужчин. Во 2-ю группу вошли 1119 пациентов с нормопролактинемией. Из них 885 (79,0 %) женщины в возрасте до 40 лет (СВ — $29,71 \pm 0,14$ года, ИМТ — $27,43 \pm 0,12$), 163 (14,5 %) женщины старше 40 лет (СВ — $46,92 \pm 0,29$ года, ИМТ — $28,17 \pm 0,32$) и 71 (6,3 %) мужчина (СВ — $32,21 \pm 0,75$ года, ИМТ $27,35 \pm 0,42$). АИТ выявлен у 145 (16,3 %) женщин в возрасте до 40 лет, у 29 (17,7 %) старше 40 лет. 3-ю группу составили 178 пациентов с гиперпролактинемией. Из них 127 (71,3 %) женщин в возрасте до 40 лет (СВ — $29,44 \pm 0,47$ года, ИМТ — $32,43 \pm 0,2$), 40 (22,4 %) женщин старше 40 лет (СВ — $45,9 \pm 0,66$ года, ИМТ — $34,05 \pm 0,45$) и 11 (6,1 %) мужчин (СВ — $34,18 \pm 2,83$ года, ИМТ — $30,91 \pm 0,73$). АИТ выявлен у 33 (25,9 %) женщин в возрасте до 40 лет, у 17 (42,5 %) женщин старше 40 лет.

В план обследования входила оценка клинического анализа крови, биохимических

параметров (глюкоза, холестерин, липидограмма), проведение пробы на толерантность к глюкозе. Определение ПРЛ производилось электрохемилюминисцентным иммуноанализом на приборе Elecsys 2010 (Япония), реактивы фирмы Ф. Хоффман Ля Рош Лтд (Германия). Были проведены компьютерная/магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ) гипофиза. Полученные в процессе исследования данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11).

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов было исследовано содержание ПРЛ в сыворотке крови натощак (табл. 1). Как видно из таблицы, уровень ПРЛ имел достоверные различия между всеми группами (по многофакторному сравнению). Гипопролактинемия отмечалась при снижении уровня ПРЛ менее 136. Гиперпролактинемия имела место при увеличении уровня ПРЛ более 835 мкЕД/мл. Уровни ПРЛ соответствовали изменениям гипофиза («пустое» турецкое седло (ПТС), аденома), выявленным у обследованных пациентов. Синдром ПТС был выявлен при гипопролактинемии у 12 (23,53 %) женщин; при гиперпролактинемии — у 1 (2,5 %) женщины. Аденома гипофиза установлена при гиперпролактинемии у 24 (60 %) женщин.

Таблица 1

Содержание пролактина в сыворотке крови у пациентов ($M \pm m$)

Группа	Женщины старше 40 лет	Уровень пролактина, мкМД/мл
Гипопролактинемия	$N = 51$	$127,83 \pm 0,6^*$
Нормопролактинемия	$N = 163$	$326,79 \pm 0,69$
Гиперпролактинемия	$N = 40$	$1647,28 \pm 225,4^{**}$

Примечание. Достоверность различий по сравнению с нормой: $*P < 0,05$; $**P < 0,001$. M — среднее арифметическое значение, m — ошибка определения среднего.

При компьютерной диагностике гипофиза была исследована структура турецкого седла (размеры, наличие образований). Все выявленные изменения были распределены: норма (отсутствие изменений структуры турецкого седла), ПТС (грыжевое выпячивание паутинной оболочки), аденома гипофиза (опухолевое образование). При гипопролактинемии выявлено: нормальная структура гипофиза — у 61 (70,93 %) женщины репродуктивного возраста, у 39 (76,47 %) женщин в возрасте старше 40 лет, у 19 (79,17 %) мужчин; синдром ПТС — у 25 (29,07 %) женщин репродуктивного возраста, у 12 (23,53 %) женщин старше 40 лет, у 5 (20,83 %) мужчин. При гиперпролактинемии установлено: нормальная структура гипофиза — у 43 (33,8 %) женщин репродуктивного возраста, у 15 (37,5 %) женщин старше 40 лет, у 2 (20 %) мужчин; аденома гипофиза — у 83 (65,35 %) женщин репродуктивного возраста, у 24 (60 %) женщин старше 40 лет, у 8 (80 %) мужчин; ПТС — у 1 (0,79 %) женщины репродуктивного возраста, у 1 (2,5 %) женщины старше 40 лет.

Таким образом, при гипопролактинемии синдром ПТС выявлялся более чем в 20 % случаев у женщин и мужчин, а при гиперпролактинемии аденома гипофиза — более чем в 80 %. В то же время отклонения в структуре гипофиза не обнаружены при гипопролактинемии в 80 % случаев у женщин и мужчин, при гиперпролактинемии — более чем в 20 %.

Под термином «синдром ПТС» следует понимать пролабирование супраселлярной цистерны в полость турецкого седла, сопровождающееся клиническими проявлениями: головная боль, нейроэндокринные и зрительные расстройства. По данным Busch, у 40–50 % людей имеет место недоразвитие или отсутствие диафрагмы турецкого седла. Клинические симптомы, ассоциированные с «пустым» седлом, впервые описал в 1968 г. N. Guiot

Таблица 2

Характеристика групп с учетом данных изменений гипофиза

Параметр	Норма 1-я группа	«Пустое» турецкое седло 2-я группа	Аденома гипофиза 3-я группа
Количество	1600	44	115
Пол (ж/м)	1540/60	39/5	107/8
Средний возраст, лет	32,7±0,22	33,5±0,65	32,7±0,83
Индекс массы тела, %	27,5±0,10	25,5±0,94	32,8±0,19

[21, 22]. Встречаются они значительно реже — по данным различных авторов, от 10 до 23 % от группы нейроэндокринных больных. Weiss и Raskin указали на необходимость разграничения первичного (идиопатического) ПТС и вторичного (после проведенного лучевого и хирургического лечения) [19, 20, 23].

По наличию изменений гипофиза (норма, ПТС, аденома), выявленных при КТ/МРТ, были выделены 3 группы с общим количеством пациентов 1759 (табл. 2). В 1-ю группу вошли 1600 (91 %) пациентов с нормальной структурой гипофиза. Из них 1540 (96,2 %) женщин и 60 (3,7 %) мужчин, СВ – 32,7±0,22 года, ИМТ — 27,5±0,10. Особенности жалоб и анамнеза в этой группе не отмечалось. Во 2-ю группу вошли 44 (2,5 %) пациента с синдромом ПТС. Из них 39 (88,6 %) женщин и 5 (11,3 %) мужчин, СВ – 33,5±0,65 года, ИМТ — 32,8±0,10. Среди жалоб имели место: фобии — у 42 (95,45 %), вегетативные кризы и мигрень — у 44 (100 %), отеки — у 31 (70,45 %), гирсутизм — у 13 (29,3 %) (табл. 3). Из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу аменореи у 30 человек (68,18 %), отсутствие беременностей у 38 (86,36 %), прерывание беременности на сроке до 8 недель у 16 человек (80 %) (табл. 4). 3-ю группу составили 115 (6,5 %) пациентов с аденомой гипофиза. Из них 107 (93,0 %) женщин и 8 (7,0 %) мужчин, СВ – 32,7±0,83 года, ИМТ — 32,8±0,19. Среди жалоб отмечались: галакторея — у 65 (57,5 %), фобии — у 115 (100 %), вегетативные кризы — у 110 (97,35 %), мигрень — у 109 (96,4 %), отеки — у 107 (94,6 %), гирсутизм — у 44 (38,9 %) (см. табл. 3). Из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу

Таблица 3

Характеристика жалоб, выявленных в группах пациентов при изменениях гипофиза

Жалобы	Норма		«Пустое» турецкое седло		Аденома гипофиза	
	N	%	N	%	N	%
Галакторея отсутствие наличие	1592 9	99,44 0,56	42 2	95,45 4,55	48 65	42,48 57,52
Фобии наличие	89	5,56	42	95,45	115	100,00
Вегетативные кризы наличие	149	9,29	44	100,00	110	97,35
Мигрень наличие	177	11,04	44	100,00	109	96,46
Отеки наличие	89	6,43	31	70,45	107	94,69
Гирсутизм наличие	65	4,50	13	29,55	44	38,94

**Характеристика гинекологического анамнеза пациентов,
выявленных в группах при изменениях гипофиза**

Группа	Норма		«Пустое» турецкое седло		Аденома гипофиза	
	N	%	N	%	N	%
Анамнез						
М/цикл						
норма	1182	73,83	6	13,64	7	6,19
аменорея	117	7,31	30	68,18	24	21,24
дисменорея	222	13,87	7	15,91	74	65,49
климакс	79	4,93	1	2,27	8	7,08
Беременность						
отсутствие	170	10,62	38	86,36	90	79,65
наличие	1431	89,38	6	13,64	23	20,35
Прерывание беременности						
нет	19	6,27	4	20,00	1	3,03
до 8 недель	264	87,13	16	80,00	0	0
после 15 недель	20	6,60	0	0	32	96,97

дисменореи у 44 (65,4 %), отсутствие беременностей у 90 (79,2 %), прерывание беременности на сроке после 15 недель у 32 (96,9 %) (см. табл. 4).

Таким образом, при гипопролактинемии выявлялось изменение гипофиза ПТС, при этом отмечались жалобы на фобии (95,45 %), вегетативные кризы и мигрень (100 %), отеки (70,45 %), гирсутизм (29,3 %); из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу аменореи (68,18 %), об отсутствии беременностей (86,36 %), о прерывании беременности на сроке до 8 недель (80 %). При гиперпролактинемии установлено изменение гипофиза — аденома гипофиза, при этом имели место жалобы на галакторею (57,5 %), фобии (100 %), вегетативные кризы (97,35 %), мигрень (96,4 %), отеки (94,6 %), гирсутизм (38,9 %); из гинекологического анамнеза было известно о нарушении менструального цикла по типу дисменореи (65,4 %), об отсутствии беременностей (79,2 %), о прерывании беременности на сроке после 15 недель (96,9 %).

Для формирования ПТС необходимо два условия: недостаточность диафрагмы и внутричерепная гипертензия, остальные факторы лишь способствуют его развитию [5–7, 17, 18, 24]. Клиническая картина отличается динамичностью, сменяемостью одного синдрома другим, спонтанными ремиссиями [18]. Чаще болеют женщины (4/5) в возрасте от 35 до 55 лет. Самым частым симптомом является головная боль (80–90 %), не имеющая четкой локализации и варьирующая от легкой до нестерпимой, почти постоянной [3]. Дисфункция гипоталамуса выражается вегетативными синдромами и вегетативными кризами с ознобом, резким подъемом артериального давления, кардиалгиями, одышкой, чувством страха, болями в животе, в конечностях, подъемом температуры, нередко синкопальными состояниями [1–3].

Наряду с вегетативными нарушениями больные с синдромом ПТС подвержены эмоционально-личностным и мотивационным расстройствам. Клиническая симптоматика и течение болезни усугубляются в связи с острой или хронической стрессовой ситуацией [1, 3]. Причиной эндокринных расстройств при ПТС принято считать не компрессию секреторных клеток гипофиза, которые продолжают функционировать даже при значительной гипоплазии, а нарушение гипоталамического контроля над гипофизом в результате затруднения поступления нейrogормонов гипоталамуса [7–9]. Вегетативные кризы, характерные для синдрома ПТС, усугубляют ситуацию и могут привести к нарушению

кровообращения в центральной артерии сетчатки. Как правило, эти нарушения встречаются у молодых женщин, страдающих ожирением (около 75 % больных) [17, 23] и эндокринными расстройствами [1, 11, 12]. Наиболее частым этиологическим фактором считают эндокринные нарушения: гипотиреоз, галакторею, аменорею, климакс [15–18]. Около 75 % больных страдают ожирением [17, 23].

Безопасным и высокочувствительным методом визуализации хиазмально-селлярной области в настоящее время является МРТ [4–9]. МРТ позволяет проводить исследования в любой плоскости тонкими срезами в 1–1,5 мм, обладает высоким тканевым контрастом, отсутствием артефактов от костных структур черепа. Для ПТС характерна триада симптомов: первый симптом — наличие цереброспинальной жидкости в полости турецкого седла, о чем свидетельствуют зоны однородного низкоинтенсивного сигнала в режиме T1W и высокоинтенсивного сигнала в режиме T2W, гипофиз деформирован (имеет форму серпа или полулуния толщиной до 2–4 мм, ткань его изоинтенсивна белому веществу мозга, воронка, как правило, расположена центрально); второй — асимметричное пролабирование супраселлярной цистерны в полость седла, смещение воронки кпереди, кзади или латерально; третий — истончение и удлинение воронки гипофиза [19–24].

Таким образом, при гипопролактинемии был выявлен синдром ПТС, который имеет четкие томографические характеристики и сопровождается эндокринными изменениями (изменение веса, нарушение фертильности), вегетососудистыми кризами, эмоциональной лабильностью.

В заключение можно сделать следующие выводы.

Гипопролактинемия отмечалась при снижении уровня пролактина менее 136 мкМД/мл. При гипопролактинемии на КТ/МРТ гипофиза более чем в 20 % случаев у женщин и мужчин было выявлено изменение гипофиза — «пустое» турецкое седло, имеющее четкие томографические характеристики (триада: жидкость в полости турецкого седла, асимметричное пролабирование супраселлярной цистерны в полость седла, истончение и удлинение воронки гипофиза). При гипопролактинемии в клинических проявлениях преобладали фобии (95,45 %), вегетативные кризы и мигрень (100 %), отеки (70,45 %), гирсутизм (29,3 %). На основании гинекологического анамнеза выявлены нарушения менструального цикла по типу аменореи (68,18 %), отсутствие беременностей (86,36 %), прерывание беременности на сроке до 8 недель (80 %).

Summary

Nad Yu. G. Features of clinical disease course of hypoprolactinemia of men and women.

During the research the features of computer tomography data, clinical displays under hypoprolactinemia have been revealed that allowed to expand the conception of hypophysis pathology.

Key words: hypoprolactinemia, a syndrome of an “empty” turkish saddle.

Литература

1. *Бабарина М. Б.* Клинико-гормональные аспекты синдрома «пустого» турецкого седла: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
2. Вегетативные расстройства / Под ред. А. М. Вейна. М., 1998. 749 с.
3. *Вейн А. М., Соловьева А. Д., Вознесенская Т. Г.* Синдром «пустого» турецкого седла // Врачебн. дело. 1987. № 4. С. 98–100.
4. *Гилязутдинов И. А.* Выявление патогенеза некоторых нейроэндокринных синдромов и гормонально-зависимых заболеваний с помощью лучевых и клинико-лабораторных методов исследования: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Казань, 1998. 45 с.

5. Дедов А. С., Беленков Ю. Н., Беличенко О. И., Мельниченко Г. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников // Клинич. эндокринолог. 1997. С. 43–56.
6. Дедов И. И., Вакс В. В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза // Матер. III Всерос. научно-практич. конф. «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». Москва. 2003. 6–7 окт. М., 2003.
7. Дедов И. И., Зенкова Т. С., Мельниченко Г. А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике «пустого» турецкого седла // Клинич. эндокринолог. 1993. № 4. С. 4–7.
8. Дедов И. И., Зенкова Т. С., Мельниченко Г. А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике «пустого» турецкого седла // Пробл. эндокринолог. 1993. № 4. С. 407–408.
9. Дедов И. И., Фофанова О. В., Воронцов А. В. и др. Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике // Там же. 2001. № 5. С. 13–17.
10. Демидова Т. Ю. Ожирение — это фундаментальный фактор риска сахарного диабета 2 типа // Диабет — образ жизни. 2006. № 6.
11. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы // Матер. Рос. научно-практич. конф. Москва. 2001 / Под ред. И. И. Дедова. М., 2001. С. 10–15; 46–51.
12. Мокрышева Н. Г. Состояние жирового обмена и костного метаболизма у пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией опухолевого генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. С. 10–12.
13. Овсянникова Т. В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990. 316 с.
14. Осипова А. А., Сметник В. П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом // Пробл. репродукции. 2002. № 1. С. 12–17.
15. Asa S. L., Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas // Endocrin. Rev. 1998. Vol. 19. P. 798–827.
16. Barash I., Cheung C., Weigle D. et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system // Endocrinol. 1996. Vol. 137. P. 3144–3147.
17. Bettie A. M. Glaucomatous optic neuropathy and field loss in primary empty sella syndrome // Can. J. Ophthalmology. 1991. Vol. 26.
18. Bjerre P. The empty sella: A reappraisal of etiology and pathogenesis // Acta Neurol. Scand. 1990. Vol. 130. P. 1–25.
19. Greenman Y., Tordjman K., Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels // Clin Endocrinol. (Oxf.). 1998. Vol. 48. № 5. P. 547–553.
20. Monson J. P. The epidemiology of endocrine tumours // Endocrine-Related Cancer. 2000. № 7. P. 29–36.
21. Sage M. R., Blumbergs P. C. Primary empty sella turcica: A radiological-anatomical correlation // Austr. Radiol. 2000. Vol. 44. P. 341–348.
22. Yuceoy K., Yuceer N., Goktay Y. Empty sella syndrom Following Pituitary Apoplexy // Acta Neurochir. (Wien, Austria). 2000. Vol. 142. P. 355–356.
23. Goffin V. et al. From the molecular biology of prolactin and its receptor to the lessons learned from knockout mice models // Gen. Analysis. Biomolecular Engineering. 1999. Vol. 15. P. 189–201.
24. Gazioglu N., Akar Z., Ak H. et al. Extradural balloon obliteration of empty sella // Acta Neurochir. (Wien, Austria). 1999. Vol. 141. N 5. P. 487–494.

Статья принята к печати 18 июня 2008 г.