

Ф.А. НАСЫБУЛЛИНА, Г.Р. ВАГАПОВА, Б.Ю. ПАШАЕВ, Д.В. БОЧКАРЕВ

УДК 616.432-006.55-036.1

Казанская государственная медицинская академия
Казанский государственный медицинский университет
Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

Возрастные и гендерные особенности клинического течения пролактин-секретирующих аденом гипофиза

Насыбуллина Фарида Алимбековна

врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии КГМА
420087, г. Казань, ул. Р. Зорге, д. 16, кв. 68, тел. 8-917-256-17-59, e-mail: nasybullinaf@mail.ru

Проанализировано клиническое течение пролактин-секретирующих аденом гипофиза у 151 пациента (87% женщин и 13% мужчин) в зависимости от пола, возраста и состояния репродуктивной системы в период развития гиперпролактинемии.

Ключевые слова: пролактинома, клинические проявления, пол, возраст.

F.A. NASYBULLINA, G.R. VAGAPOVA, B.U. PASHAEV, D.V. BOCHKAREV

Kazan State Medical Academy
Kazan State Medical University
Interregional clinical diagnostic center, Kazan

Age and gender features clinical course of prolactin-secreting pituitary adenomas

A total of 150 patients (87% female and 13% male) with prolactinomas were examined, depending to gender, age and reproductive system status at the period of hyperprolactinemia development.

Keywords: prolactinoma, clinical characteristics, gender, age.

Среди первичных интракраниальных опухолей аденомы гипофиза составляют от 7,3% до 18% и занимают третье место по частоте после глиом и менингиом [1]. Из всех новообразований гипофиза на аденомы с гиперпродукцией пролактина (ПРЛ) — пролактиномы приходится около 40% [2]. Их распространенность варьирует от 100 до 755 случаев на 1 миллион взрослого населения. Заболеваемость пролактиномами, в среднем, колеблется от 6 до 10 новых случаев на 1 миллион взрослого населения в год [3]. Соотношение мужчин и женщин в возрасте от 20 до 50 лет составляет 1:10, после 50 лет указанная зависимость от пола исчезает [4]. До настоящего времени отсутствуют четкие представления о генетике, причинах возникновения, факторах, влияющих на особенности клинического течения, заболеваемость и распространенность пролактин-секретирующих аденом гипофиза, что требует проведения дополнительных исследований.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения пролактин-секретирующих аденом гипофиза в зависимости от возраста и пола.

Материалы и методы исследования

В исследование включены больные с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза (151 человек), наблюдавшиеся в нейрохирургическом отделении ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» с 01.01.2007 по 01.09.2012. Из них 131 (86,84%) женщина и 20 (13,16%) мужчин в возрасте от 17 до 75 лет. Для верификации диагноза использовались стандартные методы прямой нейровизуализации - МРТ и (или) РКТ головного мозга с контрастным усилением (магнитно-резонансный томограф Signa Horizon 1,5 T HDx (GE Medical Systems, LLC, США); рентгеновский компьютерный томограф Aquilion 64 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония)). Размеры аденом гипофиза оценивались по классификации Б.А. Кадашева (2007), согласно которой диагноз микроаденомы устанавливался при диаметре опухоли до 15 мм; небольшой аденомы - от 16 до 25 мм; средней - от 26 до 35 мм; большой - от 36 до 59 мм; гигантской - от 60 мм и более. Оценка гормональной активности образований аденогипофиза проводилась с использованием стандартных



коммерческих наборов для иммунохемилюминисцентного анализа «Immulite» на автоматическом анализаторе «Immulite» («Diagnostoc Products Corporation», Лос-Анжелес, США). Нейроофтальмологическое обследование включало оценку остроты зрения, состояния глазного дна, функции глазодвигательных нервов, проведение периметрии на цвета.

Результаты исследования и их обсуждение

Ведущими клиническими проявлениями гиперпролактинемии у женщин являются нарушения менструального цикла и галакторея, которые наблюдаются у 15-20% и 30-80% пациенток соответственно [5]. До 30% случаев женского бесплодия обусловлено гиперпролактинемией, из них в 70% наблюдений имеется сочетание бесплодия и галактореи. Благодаря наличию четких клинических признаков, пролактиномы у женщин репродуктивного возраста часто диагностируются на стадии микроаденомы.

У мужчин репродуктивные нарушения, обусловленные гиперпролактинемией, включают: снижение или отсутствие либидо и потенции (50-85%), бесплодие вследствие олигоспермии (3-15%), гинекомастию (6-23%), галакторею (0,5-8%), внешние проявления гипогонадизма в виде недостаточного развития вторичных половых признаков (2-21%) [6]. Однако многие перечисленные выше симптомы не являются строго специфичными для гиперпролактинемии, которая на протяжении многих лет может оставаться нераспознанной, что приводит к более позднему установлению диагноза на стадии макроаденомы с развитием неврологических нарушений и гипопитуитаризма. В связи с этим возраст, в котором пролактиномы впервые диагностируются у мужчин, в среднем на 10 лет старше, чем у женщин [5].

В нашем исследовании у женщин микропролактиномы наблюдались в 103 (79%) случаях, небольшие аденомы - в 19 (14%), средние аденомы - в 5 (4%), большие аденомы - в 3 (2%), гигантская пролактинома была диагностирована у 1 пациентки (1%). При включении в исследование концентрация ПРЛ в сыворотке крови варьировала от 989 мМЕд/л до 255 000 мМЕд/л. Средний уровень ПРЛ составил 16 379±42 мМЕд/л, при референсных значениях нормы в фолликулиновую фазу менструального цикла от 60 до 600 мМЕд/л. Средний возраст выявления пролактином составил 35 ±11,7 лет. На момент постановки диагноза основными клиническими проявлениями были нарушения менструального цикла у 96 (73%) больных, галакторея - у 77 (59%) и бесплодие - у 67 (51%). Нарушения менструального цикла в виде вторичной аменореи наблюдались у 52 (54%) женщин, олигоменореи - у 25 (26%), олигоопсоменореи - у 16 (17%), полименореи - у 2 (2%), первичной аменореи - у 1 пациентки (1%), дисменореи - 2 пациенток (2%). Гакторея 1 степени была отмечена у 58 пациенток (75% всех случаев галактореи), 2 степени - у 17 (21%), 3 степени - у 2 (4%) больных. Первичное бесплодие констатировано в 26 (39%) случаях, вторичное - в 41 (61%). Сочетание нарушений менструального цикла с галактореей разной степени выраженности и бесплодием наблюдалось у 60 (46%) пациенток. Изолированные нарушения менструальной функции либо галакторея, либо бесплодие определялись в 17%, 6% и 2% случаев соответственно. Жалобы на снижение либидо предьявляли 2 (2%) пациентки. Хиазмальный синдром выявлен у 18 (14%) женщин, из них начальная стадия зрительных нарушений определялась у 10 (55%), грубый хиазмальный синдром - у 8 (43%) больных.

У мужчин микропролактиномы наблюдались в 7 (35%) случаях, небольшие аденомы - в 3 (15%), средние аденомы - в 4 (20%), большие аденомы - в 4 (20%), гигантская аденома диагностирована у 2 (10%) больных. Уровень ПРЛ при

первичном обращении колебался от 980 до 893 259 мМЕд/л. Средняя концентрация гормона в сыворотке крови составила 24 782±38 мМЕд/л, при референсных значениях нормы 62-630 мМЕд/л. Средний возраст выявления пролактином у мужчин составил 36±12 лет. Хиазмальный синдром определялся у 9 (45%) больных, из них начальная стадия зрительных нарушений наблюдалась у 3 (33%) пациентов, грубый хиазмальный синдром - у 4 (67%). Истинная гинекомастия с галактореей 1 степени констатирована у 4 (20%) пациентов. Клинические проявления гипогонадизма наблюдались у 13 (65%) мужчин, выражались в виде снижения либидо (100%), эректильной дисфункции (80%), бесплодия (6%), депрессии (98%).

В подавляющем большинстве случаев у мужчин и женщин клинические проявления гиперпролактинемии коррелировали с уровнем ПРЛ в сыворотке крови и размерами аденомы. У 26 больных (6 мужчин и 20 женщин) было проведено исследование макропролактина (макроПРЛ). МакроПРЛ обладает низкой биологической активностью, в норме его концентрация не превышает 15-20% от общего содержания ПРЛ в сыворотке крови. При повышении доли полимерной формы ПРЛ более 60% констатировался феномен макропролактинемии. Показанием для определения уровня макроПРЛ служило выявление высоких значений гормона при отсутствии клинических симптомов, характерных для гиперпролактинемии. В нашем исследовании повышение концентрации макроПРЛ было выявлено у 5 женщин и 1 мужчины с микропролактиномами (20% и 4% соответственно от всех случаев определения макроПРЛ). Среднее содержание макроПРЛ составило 64,6 ± 4%.

Hook-эффект - лабораторный феномен, заключающийся в ложном снижении значений ПРЛ при чрезмерно высоких концентрациях гормона в сыворотке крови. Hook-эффект исключался у нелеченных больных с макроаденомой гипофиза, имевших выраженные клинические проявления гиперпролактинемии на фоне нормального или умеренно повышенного уровня ПРЛ. Пренебрежение вероятностью феномена Hook-эффекта у пациентов с макроаденомами и умеренной гиперпролактинемией может привести к неверному заключению о наличии гормонально-неактивной аденомы с синдромом пересеченной ножки гипофиза и выбору ошибочной тактики лечения [6]. Феномен Hook-эффекта в нашем исследовании наблюдался у 3 больных с большой аденомой: 2 (10%) мужчин и 1 (0,76%) женщина. Выражался в повышении уровня ПРЛ при разведении сыворотки 1:100 с 1500 до 22 390 мЕд/л; 3180 до 130 785 мЕд/л и с 4200 до 240 168 мЕд/л соответственно.

Таким образом, клинико-лабораторный феномен гипермакропролактинемии чаще встречается у женщин с микропролактиномами, тогда как Hook-эффект чаще наблюдается у мужчин с пролактиномами больших размеров.

Согласно Клиническим рекомендациям Европейского общества эндокринологов по диагностике и лечению синдрома гиперпролактинемии [7], методом выбора при лечении пролактином является применение агонистов дофамина. У всех наблюдававшихся нами больных терапией первой линии было медикаментозное лечение. На момент включения в исследование часть пациентов (24 человека) уже получала неселективный агонист дофамина - бромокриптин: из них 21 (16% от всех пациенток на медикаментозном лечении) женщина и 3 (15% от всех пациентов на медикаментозном лечении) мужчин. Остальным больным был назначен селективный агонист дофамина - каберголин: 110 (84%) женщины и 17 (85%) мужчин. В процессе наблюдения медикаментозная терапия либо бромокриптином, либо

каберголином была продолжена у 113 (86%) женщин и 14 (70%) мужчин. Остальным больным впоследствии была проведена трансанзальная аденомэктомия.

Средняя суточная доза бромокриптина у женщин составляла $4,5 \pm 1,6$ мг, у мужчин – 5 мг; средняя недельная доза каберголина у женщин была $1,25 \pm 0,5$ мг, у мужчин – $1 \pm 0,5$ мг. Прولاктиномы больших и гигантских размеров, не подлежащие хирургическому удалению, наблюдались у 15 (12%) женщин и у 5 (25%) мужчин, находившиеся на медикаментозном лечении. Остальные 116 женщин (88%) и 15 мужчин (75%), получавших медикаментозную терапию, имели микроаденомы либо пролактиномы небольших и средних размеров. Большинство пациентов – 103 (91%) женщины и 14 (70%) мужчин, находившихся на средних терапевтических дозах агонистов дофамина, достигли целевых значений ПРЛ, уменьшения размеров аденомы и компенсации гиперпролактинемического гипогонадизма.

Известно, что различные типы резистентности к бромокриптину отмечаются в 24% случаев, к каберголину – в 11%. В 80-85% наблюдений пролактиномы, резистентные к бромокриптину, сохраняют чувствительность к каберголину, однако, для достижения клинического эффекта они требуют назначения более высоких доз препарата (свыше 1,5 мг в неделю) [7].

В нашем исследовании полная резистентность к агонистам дофамина констатировалась при отсутствии нормализации уровня ПРЛ и уменьшения размеров опухоли на 50% от исходного на фоне приема средних терапевтических доз препаратов (5 мг в сутки для бромокриптина и 1 мг в неделю для каберголина). Диагноз частичной резистентности к агонистам дофамина устанавливался при отсутствии уменьшения размеров пролактиномы, или при невозможности восстановления фертильности, на фоне нормализации уровня ПРЛ.

Различные типы резистентности к терапии бромокриптином наблюдались у 4 (16,7%) из 24 больных, получавших данный препарат. Что составило 9,5% (2 из 21) среди женщин и 66,7% (2 из 3) среди мужчин, находившихся на терапии бромокриптином.

Полная резистентность к бромокриптину констатирована в 2 случаях микропролактином (1 женщина и 1 мужчина). При этом замена бромокриптина на каберголин в средней недельной дозе $0,375 \pm 0,125$ мг через $4,5 \pm 1,5$ месяца привела к нормализации концентрации ПРЛ в крови и восстановлению фертильности.

Частичная резистентность к бромокриптину (в суточной дозе 5 мг) констатирована также у 2 больных (1 женщина и 1 мужчина). В первом случае у пациентки с небольшой пролактиномой отмечалось отсутствие уменьшения размеров аденомы с прогрессированием хиазмального синдрома, несмотря на нормализацию уровня ПРЛ и восстановление менструального цикла, что потребовало хирургического удаления опухоли. Во втором наблюдении у больного также отсутствовала положительная динамика размеров аденомы, несмотря на достижение целевых значений ПРЛ. Перевод на терапию каберголином 0,5 мг в неделю привел к сокращению размеров опухоли на 50% спустя 3 месяца от начала приема препарата.

Резистентность к каберголину была отмечена у 9 (7%) из 127 больных (110 женщин и 17 мужчин), принимавших данный препарат. Что составило 8,2% (9 из 110) среди женщин, находившихся на терапии каберголином. Резистентность к каберголину у мужчин не наблюдалась.

Полная резистентность к каберголину в виде отсутствия положительной динамики уровня ПРЛ и размеров аденомы на

фоне приема 1 мг препарата в неделю отмечена у 9 женщин (4 случая небольших и 5 случаев микроаденом). При этом у 3 пациенток микропролактиномами увеличение дозы препарата до $4,8 \pm 2,16$ мг в неделю привело к нормализации уровня ПРЛ через 6-12 месяцев. Еще у 2 женщин с микропролактиномами, резистентными к каберголину, наблюдалось снижение уровня ПРЛ, не достигшее целевых значений через 6-12 месяцев, потребовавшее дальнейшего увеличения дозы препарата. В 3 случаях небольших пролактином увеличение дозы каберголина до 3,5 мг в неделю было достаточным для достижения положительной динамики уровня ПРЛ и размера опухоли. В одном наблюдении небольшой пролактиномы с отсутствием клинического эффекта от приема 3,5 мг в неделю в течение 3 лет, было проведено трансанзальное удаление опухоли, приведшее к нормализации уровня ПРЛ и восстановлению менструального цикла.

В нашем исследовании хирургическое лечение пролактином потребовалось в 19 случаях (12,5% от общего числа больных), из них 6 мужчин (30% от всех пациентов) и 13 женщин (10% от всех пациенток). Трансанзальная-трансфеноидальная аденомэктомия под микроскопическим контролем была проведена 11 (58%) больным, под эндоскопическим мониторингом – 6 (31,5%), в 2 случаях (10,5%) потребовалась транскраниальная аденомэктомия. Показанием к хирургическому лечению в 17 (89%) случаях был быстро прогрессирующий хиазмальный синдром с грубыми зрительными нарушениями; в 1 (5%) – абсолютная непереносимость дофаминомиметиков (бромокриптина и каберголина), в 2 (10%) – полная или частичная резистентность к агонистам дофамина (1 – к каберголину; 1 – к бромокриптину). В 12 (64%) наблюдениях, из них 11 женщин и 1 мужчина, оперативное лечение привело к нормализации уровня ПРЛ. В 7 (36%) случаях, из них 5 мужчин и 2 женщины, отмечено снижение уровня ПРЛ без достижения его целевых значений, потребовавшее в послеоперационном периоде назначения агонистов дофамина в средних терапевтических дозах.

Таким образом, клиническое течение пролактином у женщин характеризуется преобладанием микроаденом, высокой эффективностью медикаментозной терапии, низкой частотой развития резистентности к агонистам дофамина.

У мужчин пролактиномы имеют более высокую потенцию к росту, чаще диагностируются на стадии больших аденом, сопровождающихся неврологическими нарушениями, требующими хирургического лечения в 30% случаев против 10% у женщин.

Для изучения возможного влияния возраста на клиническое течение пролактином, пациенты в соответствии со средним возрастом вступления в климактерический период были разделены на 2 группы [7, 8]. Первую группу составили больные до 50 лет, вторую – старше 50 лет. В возрасте до 50 лет диагноз пролактиномы установлен 133 (88%) пациентам, из них 113 (91%) женщин и 20 (9%) мужчин.

На момент постановки диагноза ведущими клиническими проявлениями у женщин репродуктивного возраста были симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма. Нарушения менструального цикла наблюдались у 79 (70%) больных, галакторея – у 61 (54%), бесплодие – у 60 (53%). Микроаденомы выявлены у 15 (13%) женщин, из них наличие хиазмального синдрома установлено у 13 (9%) пациенток, гипопитуитаризма в виде сочетания гипогонадотропного гипогонадизма и вторичного гипотиреоза – у 1 (6%).

У мужчин этой возрастной группы главными жалобами были снижение либидо и потенции, которые наблюдались у 13 (65%) пациентов, у 4 (20%) – констатирована истинная гинекомастия. Макроаденомы диагностированы у 12 (58%)



человек, из них хиазмальный синдром установлен в 2 (17%) наблюдениях, гипопитуитаризм в виде сочетания гипогонадотропного гипогонадизма и вторичного гипотиреоза выявлен в 3 (25%) случаях.

Таким образом, у лиц репродуктивного возраста, независимо от пола, развивается типичная клиническая картина гиперпролактинемического гипогонадизма, которая у женщин распознается, а у мужчин чаще игнорируется. Последнее является одной из причин поздней диагностики заболевания на стадии макроаденомы с более частым, чем у женщин развитием различных неврологических нарушений и гипопитуитаризма.

В возрастной группе пациентов старше 50 лет пролактиномы диагностированы у 18 (12%) человек, из них 11 (61%) женщины и 7 (39%) мужчин. На момент постановки диагноза основными клиническими проявлениями заболевания, как у женщин, так и у мужчин, были неврологические симптомы, обусловленные масс-эффектом опухоли: головные боли - у 9 (86%) женщин и у 5 (79%) мужчин; нарушения зрения у 6 (56%) женщин и у 5 (78%) мужчин. Макроаденомы выявлены у 7 (68%) женщин и 6 (89%) мужчин, из них гиперпролактинемический гипогонадизм в сочетании со вторичным гипотиреозом диагностирован у 1 (14%) женщины и у 2 (33%) мужчин. Пангипопитуитаризм (сочетание гипогонадотропного гипогонадизма, вторичного гипотиреоза, вторичной надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета) констатирован у 2 (33%) мужчин.

Таким образом, у лиц обоих полов в возрасте старше 50 лет увеличивается частота макропролактином с хиазмальным синдромом, что частично связано с отсутствием четких клинических признаков гиперпролактинемии в периоде климактерия. Появление симптомов гипогонадизма у мужчин данного возраста часто ассоциируется с возрастным андрогенным дефицитом, что также приводит к более позднему установлению диагноза на стадии неврологических нарушений и гипопитуитаризма.

Заключение

У больных репродуктивного возраста наиболее ранними клиническими признаками пролактином являются симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма, игнорирование которых при формировании макроаденомы приводит к диагностике заболевания на стадии неврологических и зрительных нарушений. У мужчин репродуктивного возраста

пролактиномы характеризуются более агрессивным течением с высокой частотой развития макроаденомы и меньшей эффективностью консервативного лечения. У пациентов старше 50 лет пролактиномы чаще диагностируются в связи с появлением симптомов масс-эффекта опухоли, поскольку в период климактерия симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма либо игнорируются, либо расцениваются как возрастные изменения репродуктивной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шанько Ю.Г., Журавлев В.А. Современные подходы к диагностике и лечению аденомы гипофиза и других образований хиазмально-селлярной области - ARS MEDICA. — 2009. — № 3 (13). — С. 171-181.
2. Antonio Ciccarelli, Adrian F. Daly and Albert Beckers. The Epidemiology of Prolactinomas // Pituitary. — 2010. — Vol. 8, № 1. — P. 3-6.
3. Gillam M.P. Molitch M.E., Lombardi G. et al. Advances in the Treatment of Prolactinomas // Endocrine Reviews. — 2006. — Vol. 27, № 5. — P. 485-534.
4. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение // Consilium. Medicum. — 2001. — № 11, Т. 3.
5. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение. (14.00.03-эндокринология): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007.
6. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. — 2011.
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М.: МИА, 2001.
8. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: Медицинское информационное агенство, 2003. — 247 с.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА

«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848