

УДК 616.432-006.55:616.327.2-072.1-089.8.

ХАЛИМОВА З.Ю., ХОЛОВА Д.Ш., ХАМЕДОВА Ф.С., УРМАНОВА Ю.М., САФАРОВА Ш.М., АЛИЕВА Д.А.
Специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии
Республики Узбекистан, г. Ташкент
Бухарский государственный медицинский институт

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА БОЛЬНЫХ С СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Резюме. Изучение частоты случаев неактивных аденом гипофиза (НАГ) среди родственников имеет большое значение для выбора стратегии и тактики лечения этих больных, разработки методов прогнозирования в семьях популяции с генетической предрасположенностью к этому заболеванию.

Цель исследования — изучить особенности клинической симптоматики, их значение для дифференциальной диагностики в популяции больных со спорадическим и семейным анамнезом НАГ.

Материалы и методы. Больные с НАГ были разделены на две альтернативные группы: первая группа — 50 (70,4 %) пациентов со средовыми факторами без отягощенного семейного анамнеза, вторая — 21 (29,6 %) больной с отягощенным семейным анамнезом, в том числе с панмиксией — 9 (2,7 %) и инбридингом — 12 (16,9 %) пациентов.

Результаты. У больных в популяции между спорадическими и наследственными НАГ имеются особенности как по степени тяжести клинического течения, так и по срокам выявления симптомов заболевания. У больных с семейным НАГ основные клинические симптомы заболевания имеют следующие особенности: зрительные, половые расстройства, головные боли, вегетативные кризы, климакс наступают в возрасте до 20–25 лет, а время установления диагноза — 10–20 лет; чаще выявляются аденомы > 10 мм, которые прогрессируют быстрее в гигантские аденомы, с более тяжелым течением заболевания, чем у больных с несемейной НАГ.

Выводы. Семейная форма НАГ и развитие клинических симптомов в раннем возрасте должны быть объектом диагностического скрининга и рассматриваться в качестве одного из модифицирующих факторов возникновения этого заболевания.

Ключевые слова: гипофиз, аденома, диагностика.

Введение

Ранняя диагностика неактивных аденом гипофиза (НАГ) относится к сложным вопросам современной нейроэндокринологии, так как даже высокоинформативные компьютерные и магнитно-резонансные томографы, а также клиничко-лабораторные, иммуноферментные гормональные исследования не дают правильный ответ в 30–55 % случаев, а при микроаденомах (размерах опухоли до 1 мм) — в 90–100 % случаев [8, 10, 12]. На стадии микроаденомы НАГ диагностируются редко и чаще всего в качестве случайной находки [4, 6, 13]. Диагноз, как правило, верифицируется уже тогда, когда аденома достигает значительного размера, вызывая нарушения зрения, головную боль и другие неврологические симптомы, связанные с инвазией опухоли

в полость черепа и структуры основания черепа [1, 5]. Как показывают литературные источники, НАГ встречается в 25–43 % случаев гипофизарных аденом и до 10 % всех внутричерепных опухолей [4, 8, 9]. В связи с прогрессом медицинской генетики, молекулярной биологии появилась возможность расширить представление о патогенезе НАГ [2, 3, 7]. Молекулярно-генетическими исследованиями установлено, что до 5 % случаев НАГ составляют генетически предрасположенные лица [11, 22]. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют сравнительные данные клинического течения и диагностики заболевания в популяциях между спорадическими

© Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Хамедова Ф.С.,
Урманова Ю.М., Сафарова Ш.М., Алиева Д.А., 2013
© «Международный эндокринологический журнал», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

и семейными случаями НАГ [2, 12]. Проведение исследований в этом направлении позволит улучшить доклиническую диагностику, дифференцированно подойти к тактике лечения больных НАГ.

В связи с вышеизложенным целью исследования было изучено особенности клинической симптоматики, их значение для дифференциальной диагностики в популяции больных со sporadическим и семейным анамнезом НАГ.

Материалы и методы

Исследования проведены на базе РСНПМЦЭ с 2007 по 2013 г. (директор — д.м.н., профессор С.И. Исмаилов). В исследование включено 71 больной НАГ с интраселлярной аденомой гипофиза (размер опухоли от 1 мм и более). Диагноз НАГ верифицировали на основании тщательно собранного анамнеза, изучения динамики течения заболевания, результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также ИФА-исследования — определения в сыворотке крови содержания гипофизарных гормонов: пролактина, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, соматотропного, адренокортикотропного и тиреотропного. Для диагностики НАГ важное место в наших исследованиях занимал сбор семейного анамнеза для установления наследственной предрасположенности к этому заболеванию. Семейный анамнез выясняли с помощью стандартной анкеты «Семейный анамнез — изолированные формы аденомы гипофиза» (Familial Isolated Pituitary Adenomas — FIPA, ВОЗ, 2005) [14, 16]. Вместе с тем сходный эффект могут вызывать и факторы среды [20, 21]. Учащение случаев НАГ среди родственников может объясняться суммарным действием неблагоприятных факторов внутренней и внешней среды, тогда как у больных НАГ sporadической формы — в большинстве случаев влиянием агрессивных факторов среды [8, 17, 18]. Случаи заболевания НАГ регистрировали у родственников I степени родства (родители, родные братья и сестры, дети). Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного двух или более пораженных родственников. Критериями исключения из обследования были больные НАГ с пролактиномами, соматотропиномами, гонадотропиномами, синдромом Иценко — Кушинга, тиреотропиномами, гипогонадизмом и акромегалией, больные после лучевой терапии и с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы, в том числе с сахарным диабетом, а также с множественными эндокринными неоплазиями (MEN I) и CNC, которые возникают в связи с мутацией в генах MEN I и PRKAR1A соответственно [2, 15, 23]. Оценку клинической картины у больных НАГ проводили путем анализа основных жалоб на момент установления заболевания. При этом придерживались предложенной схемы-вопросника, отмеченной в монографии Е.И. Маровой [5]. При клиническом обследовании особое внимание обращали на такие нарушения:

— зрительные (снижение остроты зрения, ограничение полей зрения, двоение в глазах, слезотечение);

— расстройство половой функции (у женщин — аменорея, нарушение менструального цикла (олигоменорея, олигопсоменорея), галакторея, избыточный рост волос, у мужчин — снижение либидо или импотенция, простатит, орхит);

— неврологические нарушения (головные боли, нарушение сна, головокружение, нарушение обоняния, снижение памяти, апатия);

— общие (жажда, слабость и утомляемость, увеличение массы тела, сонливость, вегетативные кризы).

Следует отметить, что у больных НАГ выявлялись симптомы, клиническая картина которых требовала участия различных специалистов. В связи с этим для уточнения диагноза НАГ, кроме нейроэндокринолога, требовалось участие узких специалистов: терапевтов, невропатолога, офтальмолога, сексопатолога, гинеколога, онколога, специалиста КТ, рентгенолога и др. Согласно поставленной цели и задачам исследования, больные с НАГ были разделены на две альтернативные группы: первая группа — 50 (70,4 %) пациентов со средовыми факторами без отягощенного семейного анамнеза и вторая — 21 (29,6 %) пациент с отягощенным семейным анамнезом, в том числе с панмиксией — 9 (2,7 %) и инбридингом — 12 (16,9 %) пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что больные были в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $44,50 \pm 3,85$ года). Вместе с тем наибольшее число поступивших больных НАГ приходится на возраст от 35 (23,9 %) до 40 (25,4 %) лет и в меньшей степени в возрасте до 30 (18,3 %) и 55 (5,6 %) и старше лет, что согласуется с литературными данными [19]. Необходимо подчеркнуть, что практически у всех больных НАГ заболевание было выявлено случайно после многократных обращений к врачам. В результате анализа полученных данных установлено, что у больных НАГ редко встречаются отдельные симптомы, чаще они сочетаются и/или в большей степени выявляется многосимптомность заболевания — по 3–5 симптомов одновременно. Сочетание двух-трех симптомов заболевания в первой группе выявлено у 17 (34,0 %), многосимптомность — у 20 (40,0 %) и моносимптомность — у 13 (26,0 %) пациентов. Во второй группе сочетание двух-трех симптомов выявлено у 7 (33,3 %), многосимптомность — у 13 (61,9 %) и моносимптомность — у 1 (4,8 %) больного. Как в первой, так и во второй группе у больных НАГ важными клиническими проявлениями были половые нарушения — у 64 и 90,5 % пациентов соответственно, снижение зрения — у 36 и 76,2 %, головные боли — у 54 и 80,9 %, отсутствие менструаций — у 22,0 и 28,0 %, нарушение менструального цикла — у 18,0 и 23,8 % женщин в возрасте до 50 лет, нарушение половых функций у мужчин до 55 лет — у 24,0 и 38,1 % соответственно.

У женщин первой группы чаще встречается длительность заболевания до 20 лет и более 21 года —

28 и 20 % соответственно, сходная картина в этой группе отмечается и у мужчин — у 20 и 12,5 %. Во второй группе среди женщин с длительностью заболевания до 5, 10 лет — соответственно 14,3 и 28,6 %, а среди мужчин с длительностью заболевания до 5 лет — 19,0 %, до 10 лет — 9,5 %, до 20 лет — 14,3 % пациентов. По размеру опухоли гипофиза у больных с неактивной аденомой в первой группе чаще выявляются аденомы до 10 и 20 мм: у женщин — 34 и 16,0 % соответственно, у мужчин — 26,0 и 18,0 %. У больных второй группы (как у женщин, так и у мужчин) чаще выявляются аденомы до 20 мм и гигантские (28,6 мм) — у 19,0 и 33,3 % (табл. 1).

Следует отметить, что у больных второй группы с наследственными признаками НАГ чаще, чем у больных первой группы (без наследственных при-

знаков), преобладает значительная частота клинических признаков, таких как половые нарушения — 26,5 %, снижение зрения — 40,2 %, головные боли — 26,5 %, двоение в глазах — 15,0 %, зрительный дискомфорт — 12,5 %, обонятельные нарушения — 19,8 %, вегетативные кризы — 12,3 %. Выявлена зависимость частоты клинических признаков от длительности заболевания среди женщин до 5 и 20 лет — 12,3 и 24,6 %, но в меньшей степени до 20 лет и более 21 года — 23,2 и 15,2 %. Среди мужчин такой зависимости не обнаружено.

Опухоли размером до 20 мм и гигантские аденомы чаще наблюдались у женщин второй группы (в меньшей степени до 10 мм — 29,2 %), а среди мужчин во второй группе опухоли размером до 10 мм встречались реже, чем в первой группе (на

Таблица 1. Признаки заболевания при анализе историй болезни у больных НАГ в исследуемых группах в сравнительном аспекте

Признак	Первая группа, n = 50		Вторая группа, n = 21		Δ, % 2–1
	Абс.	%	Абс.	%	
Половые нарушения	32	64,0	19	90,5	+26,5
Снижение зрения	18	36,0	16	76,2	+40,2
Головные боли	27	54,0	17	80,9	+26,9
Ограничение полей зрения	1	2,0	2	9,5	+7,5
Двоение в глазах	2	4,0	4	19,0	+15,0
Слезотечение	2	4,0	2	9,5	+5,5
Зрительный дискомфорт	1	2,0	3	14,3	+12,3
Обонятельные нарушения	2	4,0	5	23,8	+19,8
Вегетативные кризы	1	2,0	3	14,3	+12,3
Избыточный рост волос	–	–	1	4,8	+4,8
Ликворея	–	–	1	4,8	+4,8
Женщины до 50 лет:					
— нарушение менструального цикла	9	18,0	5	23,8	+5,8
— отсутствие менструаций	11	22,0	6	28,6	+6,6
Мужчины до 55 лет:					
нарушение половых функций	12	24,0	8	38,1	+14,1
Длительность заболевания, лет					
— женщины:					
до 5	1	2,0	3	14,3	+12,3
до 10	2	4,0	6	28,6	+24,6
до 20	13	26,0	1	4,8	–21,2
> 21	10	20,0	1	4,8	–15,2
— мужчины:					
до 5	3	6,0	4	19,0	+13,0
до 10	5	10,0	2	9,5	–0,5
до 20	10	20,0	3	14,3	–5,7
> 21	6	12,0	1	4,8	–7,2
По размеру опухоли, мм:					
— женщины:					
до 10	17	34,0	1	4,8	–29,7
> 20	8	16,0	6	28,6	+12,6
гигантские	1	2,0	4	19,0	+17,0
— мужчины:					
до 10	13	26,0	1	4,8	–21,2
> 20	9	18,0	2	9,5	–8,5
гигантские	2	4,0	7	33,3	+29,3

21,2 %), а гигантские, наоборот, чаще (на 31,3 %). Несомненно, на частоту клинических признаков заболевания НАГ влияли размеры опухоли. При анализе частоты жалоб в первой группе на зрительные нарушения выявлено снижение остроты зрения у больных НАГ с опухолью до 10 мм у 10 % обследуемых, до 20 мм — у 70,0 %, с гигантской — у 100 %, у больных второй группы — 50,0; 87,5 и 72,7 % соответственно. У больных первой и второй групп с опухолью до 10 мм не выявлено жалоб на ограничение полей зрения, диплопию, жжение в глазах и слезотечение. В то же время эти симптомы выявлены у больных с размерами опухоли до 20 мм и с гигантскими аденомами. Среди больных первой группы снижение остроты зрения выявлялось у 70,6 %, во второй — у 87,5 %, с гигантскими опухолями в первой и во второй группах — соответственно в 100,0 и 72,7 % случаев.

В первой группе ограничение поля зрения у больных с опухолью до 20 мм и с гигантскими аденомами выявлено у 5,9 и 33,3 % пациентов, случаи диплопии и слезотечения также выявлялись в этих пределах. Во второй группе у больных НАГ с опухолями до 20 мм и гигантскими аденомами выявлены ограничение поля зрения, жжение в глазах и слезотечение (по 12,5 и 9,1 % случаев), диплопия — в 12,5 и 27,3 % случаев и 1 (9,1 %) пациент был с отсутствием зрения (табл. 2).

Необходимо указать, что у больных второй группы при размерах опухоли до 2 мм по сравнению с больными первой группы чаще отмечались жалобы на снижение остроты зрения — на 16,9 %, ограничение поля зрения, диплопию, слезотечение — по 6,6 %, жжение в глазах — на 12,5 %; при гигантских опухолях — на отсутствие зрения и жжение в глазах (на 9,1 %). Вместе с тем у больных второй группы с гигантскими опухолями реже встречались случаи снижения остроты зрения, ограничения поля зрения, диплопии и слезотечения — на 27,3; 24,2; 6,0 и 24,2 % соответственно.

При анализе показателей частоты жалоб на половые нарушения у больных НАГ в зависимости от размера опухоли прослеживается та же тенденция, что и в предыдущих исследованиях — с увеличением размера опухоли увеличивается частота жалоб. Так, среди больных первой группы с размером опухоли до 10 мм у 10 % женщин выявлены жалобы на аменорею, у 16,6 % — на нарушение менструального цикла, у 10 % мужчин отмечались снижение либидо или импотенция; у больных с размерами опухоли до 20 мм жалобы на развитие аменореи предъявляли 35,2 % пациенток, нарушение менструального цикла — 23,5 %, галакторею — 11,8 %, а у мужчин на импотенцию — 47,1 %. С гигантскими опухолями на аменорею жаловались 66,7 % женщин, а у мужчин на импотенцию предъявляли жалобы 33,3 % (табл. 3). Во второй группе среди 50 % женщин с опухолью до 10 мм регистрировались жалобы на нарушения менструального цикла, та же цифра отмечена и у мужчин с импотенцией.

Среди пациентов с опухолью до 20 мм жалобы на развитие аменореи предъявляли 25,0 % женщин, нарушение менструального цикла — 50,0 %, симптомы галактореи — 37,5 %, а среди мужчин на импотенцию — 25,0 %. При гигантских опухолях гипофиза у женщин выявлено 36,4 % случаев с аменореей, 9,1 % случаев с избыточным ростом волос на лице, шее, груди, руках и ногах, лобковой части, а среди мужчин — 45,5 % случаев с импотенцией.

Проведя сравнительный анализ частоты жалоб на половые нарушения, можем отметить, что у больных второй группы с опухолью до 10 мм чаще, чем в первой группе, встречаются жалобы на нарушения менструального цикла (на 33,4 % среди женщин) и развитие импотенции (на 40,0 % у мужчин). При опухолевом процессе размером до 20 мм у больных второй группы среди женщин чаще выявляются жалобы на нарушение менструального цикла (на 26,5 %), симптомы галактореи (на 25,7 %), а с гигантскими опухолями — на избыточный рост волос у женщин, на импотенцию у мужчин (на 12,2 %).

Интересные данные нами выявлены при изучении частоты жалоб на неврологические нарушения у больных НАГ в группах в зависимости от размера опухоли. В первой группе с опухолью до 10 мм жалобы на головные боли предъявляли 46,7 % больных НАГ, во второй группе — 50,0 %, в этой же группе 50,0 % больных предъявляли жалобы на головокружение.

С опухолью до 20 мм в первой группе жалобы на головную боль, нарушение сна, головокружение предъявляли 58,8; 17,6 и 11,8 % соответственно, а во второй группе в 62,8 % случаев больные предъявляли жалобы на головную боль и нарушение сна, 50,0 % — на головокружение и по 12,5 % — на отсутствие обоняния, снижение памяти. У больных с гигантскими опухолями НАГ в первой группе в 100,0 % случаев регистрировались жалобы на головную боль, головокружение и в 66,7 % — на нарушение сна. Во второй группе в 100,0 % случаев предъявляли жалобы на головные боли, нарушение сна, головокружение и по 9,1 % случаев — на отсутствие обоняния, снижение памяти и апатию (табл. 4). Следует указать, что жалобы выявлялись чаще у больных второй группы, чем первой. У больных с размером опухоли до 10 мм во второй группе головные боли с головокружением регистрировались чаще на 3,0 и 50,0 %, чем в первой группе; с размером опухоли до 20 мм жалобы на головную боль — на 4,0 %, нарушение сна — на 45,2 %, головокружение — на 38,2 %, отсутствие обоняния и снижение памяти — на 12,5 %. Среди больных с гигантскими опухолями в гипофизе жалобы на нарушение сна встречались у 33,3 %, отсутствие обоняния, снижение памяти и апатию — по 9,1 %. При изучении данных частоты жалоб на общие соматические нарушения выявлено, что в первой группе с опухолью до 10 мм отмечались симптомы слабости и быстрой утомляемости (23,3 % случаев), снижение памяти (10,0 %), во второй группе эти показатели составили 100,0 и 50,0 % соответственно.

Таблица 2. Сравнительные данные частоты жалоб на зрительные нарушения у больных НАГ в группах в зависимости от размера опухоли

Нарушения	До 10 мм				> 10 мм				Гигантские аденомы				
	Первая группа, n = 30		Вторая группа, n = 2		Первая группа, n = 17		Вторая группа, n = 8		Первая группа, n = 3		Вторая группа, n = 11		Δ%, 2-1
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Снижение остроты зрения	3	10,0	1	50,0	12	70,6	7	87,5	3	100,0	8	72,7	-27,3
Ограничение поля зрения	-	-	-	-	1	5,9	1	12,5	1	33,3	1	9,1	-24,2
Отсутствие зрения	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	+9,1
Диплопия	-	-	-	-	1	5,9	1	12,5	1	33,3	3	27,3	-6,0
Жжение в глазах	-	-	-	-	-	-	1	12,5	-	-	1	9,1	+9,1
Слезотечение	-	-	-	-	1	5,9	1	12,5	1	33,3	1	9,1	-24,2

Таблица 3. Сравнительные данные частоты жалоб на половые нарушения у больных НАГ в группах в зависимости от размера опухоли

Нарушения	До 10 мм				> 10 мм				Гигантские аденомы				
	Первая группа, n = 30		Вторая группа, n = 2		Первая группа, n = 17		Вторая группа, n = 8		Первая группа, n = 3		Вторая группа, n = 11		Δ%, 2-1
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Аменорея	3	10,0	-	-	6	35,3	2	25,0	2	66,7	4	36,4	-30,3
Нарушение менструального цикла (олигоменорея, олигоопсоменорея)	5	16,6	1	50,0	4	23,5	4	50,0	-	-	-	-	-
Галакторея	-	-	-	-	2	11,8	3	37,5	-	-	-	-	-
Избыточный рост волос	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	+9,1
У мужчин													
Снижение либидо или импотенция	3	10,0	1	50,0	8	47,1	2	25,0	1	33,3	5	45,5	+12,2

Таблица 4. Сравнительные данные частоты жалоб на неврологические нарушения у больных НАГ в группах в зависимости от размера опухоли

Нарушения	До 10 мм						> 10 мм						Гигантские аденомы					
	Первая группа, n = 30		Вторая группа, n = 2		Δ%, 2-1		Первая группа, n = 17		Вторая группа, n = 8		Δ%, 2-1		Первая группа, n = 3		Вторая группа, n = 11		Δ%, 2-1	
	Абс.	%	Абс.	%			Абс.	%	Абс.	%			Абс.	%	Абс.	%		
Головные боли	14	46,7	1	50,0	+3,0		10	58,8	5	62,8	+4,0	3	100,0	11	100,0	0		
Нарушение сна	-	-	-	-	-		3	17,6	5	62,8	+45,2	2	66,7	11	100,0	+33,3		
Головокружение	-	-	1	50,0	+50,0		2	11,8	4	50,0	+38,2	3	100,0	11	100,0	0		
Отсутствие обоняния	-	-	-	-	-		-	-	1	12,5	+12,5	-	-	1	9,1	9,1		
Снижение памяти	-	-	-	-	-		-	-	1	12,5	+12,5	-	-	1	9,1	+9,1		
Апатия	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	+9,1		

Таблица 5. Сравнительные данные частоты жалоб на общесоматические нарушения у больных НАГ в группах в зависимости от размера опухоли

Нарушения	До 10 мм						> 10 мм						Гигантские аденомы					
	Первая группа, n = 30		Вторая группа, n = 2		Δ%, 2-1		Первая группа, n = 17		Вторая группа, n = 8		Δ%, 2-1		Первая группа, n = 3		Вторая группа, n = 11		Δ%, 2-1	
	Абс.	%	Абс.	%			Абс.	%	Абс.	%			Абс.	%	Абс.	%		
Жажда	-	-	-	-	-		1	5,9	3	37,5	+31,6	1	33,3	4	36,4	+3,1		
Слабость, утомляемость	7	23,3	2	100,0	+76,7		9	52,9	6	75,0	+22,1	3	100,0	11	100,0	0		
Увеличение массы тела	-	-	-	-	-		2	11,8	3	37,5	+25,7	-	-	2	18,2	+18,2		
Снижение массы тела	3	10,0	1	50,0	+40,0		2	11,8	4	50,0	+38,2	-	-	2	18,2	+18,2		
Сонливость	-	-	-	-	-		2	11,8	2	25,0	+13,2	1	33,3	2	18,2	+18,2		
Вегетативные кризы	-	-	-	-	-		-	-	1	12,5	+12,5	1	33,3	5	45,5	+12,2		
Снижение АД	1	3,33	2	100,0	+96,7		3	17,6	5	62,5	+44,9	2	66,7	9	81,8	+15,1		

При размере опухоли до 20 мм в первой группе жалобы на жажду предъявляли 5,9 % больных НАГ, на слабость и утомляемость — 52,9 %, по 11,8 % случаев — на увеличение и/или снижение массы тела и сонливость. Во второй группе жалобы на жажду предъявляли 37,5 % пациентов, слабость и утомляемость — 75,0 %, увеличение массы тела — 37,5 %, снижение массы тела — 50,0 %, сонливость — 25,0, вегетативные кризы — 12,5 %. У больных с гигантскими размерами опухоли в первой группе жалобы на жажду предъявляли 33,3 %, слабость и утомляемость — 100,0 %, сонливость и вегетативные кризы — по 34,3 %, а во второй группе жалобы на жажду — 36,4 %, слабость — 100,0 % пациентов, увеличение массы тела и/или снижение массы тела, сонливость — по 18,2 %, вегетативные кризы — 45,5 %. У больных НАГ первой и второй групп встречались случаи снижения уровня артериального давления (АД). В первой группе этот показатель был выявлен у 3,33 % больных НАГ с размером опухоли до 10 мм, во второй группе — в 100,0 % случаев. С опухолью до 20 мм и гигантскими аденомами в первой группе снижение АД было выявлено в 17,6 и 66,7 % случаев, а во второй группе — в 62,5 и 81,8 % случаев (табл. 5).

Как и в предыдущих исследованиях, у больных второй группы жалобы на общие вегетативные нарушения отмечались значительно чаще, чем в первой группе. У больных НАГ с размерами опухоли до 10 мм частота жалоб на слабость, снижение массы тела и АД составляла 76,7; 40,0 и 96,7 % соответственно. С опухолью до 20 мм жалобы на жажду, слабость и утомляемость, увеличение и/или снижение массы тела, сонливость, вегетативные кризы, снижение АД предъявляли соответственно 31,6; 22,1; 25,7; 38,2; 13,2; 12,5 и 44,5 % пациентов.

Таким образом, анализ полученных результатов исследований показал, что у больных НАГ первой и второй группы наблюдаются значительные зрительные, половые, неврологические и общие соматические нарушения, что может быть связано с развитием гипофизарной недостаточности различной степени выраженности вследствие давления нормальной гипофизарной ткани или гипофизарной ножки, в результате чего, можно полагать, гормоны не достигают гипофиза. У пациентов с размером опухоли до 20 мм и с гигантскими аденомами, по мнению большинства исследователей, чаще встречаются жалобы на зрительные и неврологические, а также половые и общесоматические нарушения. Установлено, что давление зрительного нерва или оптической хиазмы приводит к ограничению полей зрения (квадрантопсия или гемианопсия, главным образом битемпоральная). В других случаях могут наблюдаться диплопия или офтальмоплегия. Предполагается, что возникновение зрительных нарушений является первым симптомом заболевания НАГ. Следует подчеркнуть, что среди важных симптомов, которые не учитываются нейроэндокринологами и терапев-

тами, являются частые и сильные головные боли, связанные с давлением на твердую мозговую оболочку. Внутрочерепная гипертензия с головной болью, тошнотой, рвотой, возникающими внезапно, как правило, сопровождается быстрым снижением зрения, гипотензией, что является типичной картиной апоплексии гипофиза вследствие геморрагического инфаркта опухоли, а в некоторых случаях первым проявлением НАГ. Можно полагать, что увеличение частоты жалоб с прогрессированием роста опухоли, различие симптомов заболевания соответствуют степени компрессии или инвазии соседних структур. В связи с этим, как правило, диагноз врачами устанавливается, когда размеры опухоли уже были большие, вызывающие нарушения зрения, головную боль и/или гипопитуитаризм, а микроаденомы (опухоли до 10 мм) идентифицируются редко из-за незначительных симптомов заболевания. Незначительные клинические симптомы заболевания и эндокринологические проявления могут не вызывать беспокойства у больных НАГ, особенно на ранних стадиях заболевания. Нарушения половых функций гинекологами и сексопатологами расцениваются как случаи снижения фертильности, что у женщин связывают с нарушениями менструального цикла (вторичная аменорея, олигоменорея), у мужчин — со снижением либидо или импотенцией. Поэтому больные на ранних стадиях процесса редко обращаются за медицинской помощью. В связи с ростом опухолевого процесса, как часто отмечено у больных НАГ с размером опухоли до 20 мм и гигантскими аденомами, выявляются признаки вторичного гипотиреоза, в том числе такие, как апатия, гипотермия, сухость кожи, жажда, брадикардия, гипотензия и др., или вторичной надпочечниковой недостаточности (слабость, быстрая утомляемость, гипотензия). Важными гипоталамическими проявлениями у больных НАГ в сочетании с вторичным гипотиреозом являются увеличение и/или снижение массы тела, сонливость, вегетативные кризы, головокружение, отсутствие обоняния, снижение памяти и апатия.

В целом мониторинг показал, что у больных НАГ имеется целый спектр нарушений, который должен нацеливать эндокринолога на проведение специальных обследований головного мозга с помощью рентгенологических (КТ) и МРТ-исследований.

Важно подчеркнуть, что у больных НАГ второй группы (как у мужчин, так и у женщин) с размером опухоли до 20 мм и с гигантскими аденомами жалобы на расстройство зрения, нарушение половых функций, неврологические и другие клинические симптомы возникают значительно чаще и диагностируются значительно раньше — в основном в возрасте 30–40 лет. К сожалению, этот аспект особенностей клинического течения у больных с семейно-наследственным НАГ среди нейроэндокринологов упущен из

виду, что определяет актуальность проблемы. В наших исследованиях в диагностике опухоли гипофиза особое место занимали данные КТ и МРТ, которые являются высокоинформативным методом диагностики, дающим информацию о состоянии окружающих структур и опухолевом распространении. При этом практически у всех больных с макроаденомой опухоль хорошо визуализируется в хиазмально-интраселлярной области, о чем свидетельствует обычно гомогенное усиление после введения контрастного вещества. Некротических или кистозных образований на КТ нами не обнаружено. Важно отметить, что увеличение опухоли, визуализированное при МРТ-исследовании, совпадает с динамикой клинического течения заболевания.

Выводы

Проведенные клинические исследования показали, что у больных в популяции между спорадическими и наследственными НАГ имеются особенности как по степени тяжести клинического течения, так и по срокам выявления симптомов заболевания.

У больных с семейным НАГ основные клинические симптомы заболевания имеют следующие особенности:

- зрительные, половые нарушения, головные боли, вегетативные кризы, климакс наступают в возрасте до 20–25 лет, а время установления диагноза — 10–20 лет;

- чаще выявляются аденомы > 10 мм, которые прогрессируют быстрее в гигантские аденомы, с более тяжелым течением заболевания, чем у больных с несемейной НАГ;

- семейная форма НАГ и развитие клинических симптомов в раннем возрасте должны быть объектом диагностического скрининга и рассматриваться в качестве одного из модифицирующих факторов возникновения этого заболевания.

Список литературы

1. Вакс В.В. Неактивные аденомы гипофиза // *Нейроэндокринология: Клинические очерки* / Под ред. проф. Е.И. Маровой. — Ярославль: ДИА-пресс, 1999. — С. 276-307.
2. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю. и др. *MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России* // *Пробл. эндокринологии*. — 2009. — № 3. — С. 3-7.
3. Дедов И.И., Вакс В.В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза // *Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Тез. докл 3-й Всерос. науч.-практ. конф.* — М., 2003. — С. 3-5.
4. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. — Москва; Тверь: ООО «Триада Х», 2007. — 368 с.
5. Марова Е.И. *Нейроэндокринология*. — Ярославль, 1999. — 506 с.
6. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканич М.А. *Нейроэндокринные опухоли: руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2010. — 240 с.

7. Тюльпаков А.Н. Роль молекулярной генетики в диагностике и лечении эндокринных заболеваний. *Краткая характеристика моногенных форм наследственной эндокринопатии, диагностированных в ФГУ ЭНЦ за 15-летний период (1996–2010)* // *Пробл. эндокринологии*. — 2011. — № 1. — С. 26-34.

8. *Эндокринология* / Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, Р. Ларсен / Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. — 427 с.

9. Agha A., Thornton E., O'Kelly P. et al. *Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 5987-5992.

10. Alexandr J.M., Bikkal B.M., Zervas N.T. *Clinical nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin* // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 86, № 1. — P. 336-340.

11. *And the Comparative Risk Assessment Collaborating Group Selected major risk factor and global and regional burden* / M. Ezzati, A. Lopez, A. Rodgers et al. // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 1347-1360.

12. Arafah B.M., Nasrallah M.R. *Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management* // *Endocrinol. Relat. Cancer*. — 2001. — Vol. 4. — P. 287-305.

13. Beckers A. C.D. *Pituitary adenomas* // *Graph. Med. Ltd.* — 2007. — P. 367-481.

14. Beeckers A., Daly A.F. *The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas* // *Europ. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157, № 4. — P. 371-382.

15. Chahal H.S. *Familial isolated pituitary adenomas* // *Turopol. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 1. — P. 2638-2640.

16. Daly A.F., Vanbellinchev J.F., Rhoo S.K. et al. *Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 5. — P. 1917-1919.

17. Doherty G.M., Thompson N.W. *Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumors* // *J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 89. — P. 143-150.

18. Krages W., Schaaf L., Dralle H., Bjehm B.O. *Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1* // *Langenbeck. Arch. Surg.* — 2002. — Vol. 386. — P. 547-552.

19. Marini F., Falchetti A., Monte F. Del. et al. *Multiple endocrine neoplasia type 1* // *Orphanet. J. Rare.* — 2006. — Vol. 2. — P. 1-38.

20. Mekted S. *Update in pituitary disease* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, 2. — P. 331-338.

21. Ruentes F., Notkola J.-L., Shemeikka S. et al. *Familial aggregations of blood pressure in a population — based family study in eastern Finland* // *XX Congress of the European society of Cardiology*. — 1998. — Abstr. 563.

22. Szafrman A., Tønning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. *Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study* // *Pharmacotherapy*. — 2006. — Vol. 26. — P. 748-758.

23. Villa C., Magri F., Morbini P. et al. *Silent familial isolated pituitary adenomas: Histopathological and Clinical Case Report* // *Endocrine pathology*. — 2008. — Vol. 19, № 1. — P. 40-46.

24. Zhu X., Lin C.R., Prefontaine G.G., Tollkuhn J., Rosenfeld M.G. *Genetic control of pituitary development and hypopituitarism* // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 2005. — Vol. 15. — P. 332-340.

Получено 10.05.13 □

Халімова З.Ю., Холов Д.Ш., Хамедова Ф.С.,
Урманова Ю.М., Сафарова Ш.М., Алієва Д.А.
Спеціалізований науково-практичний медичний центр
ендокринології Республіки Узбекистан, м. Ташкент
Бухарський державний медичний інститут

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКА ХВОРИХ ІЗ СІМЕЙНИМ АНАМНЕЗОМ НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

Резюме. Вивчення частоти випадків неактивних аденом гіпофіза (НАГ) серед родичів має велике значення для вибору стратегії й тактики лікування цих хворих, розробки методів прогнозування в сім'ях популяції з генетичною схильністю до цього захворювання.

Мета дослідження — вивчити особливості клінічної симптоматики, їх значення для диференціальної діагностики в популяції хворих зі спорадичним і сімейним анамнезом НАГ.

Матеріали і методи. Хворі з НАГ були розподілені на дві альтернативні групи: перша група — 50 (70,4 %) пацієнтів зі середовищними факторами без обтяженого сімейного анамнезу, друга — 21 (29,6 %) хворий із обтяженим сімейним анамнезом, у тому числі з панміксією — 9 (2,7 %) й інбридингом — 12 (16,9 %) пацієнтів.

Результати. У хворих у популяції між спорадичними та спадковими НАГ є особливості як за ступенем тяжкості клінічного перебігу, так і за термінами виявлення симптомів захворювання. У хворих із сімейним НАГ основні клінічні симптоми захворювання мають такі особливості: зорові, статеві розлади, головні болі, вегетативні кризи, клімакс настають у віці до 20–25 років, а час встановлення діагнозу — 10–20 років; частіше виявляються аденоми > 10 мм, що прогресують швидше в гігантські аденоми, з більш тяжким перебігом захворювання, ніж у хворих із несімейною НАГ.

Висновки. Сімейна форма НАГ і розвиток клінічних симптомів у ранньому віці повинні бути об'єктом діагностичного скринінгу та розглядатися як один із модифікуючих факторів виникнення цього захворювання.

Ключові слова: гіпофіз, аденома, діагностика.

Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh., Khamedova F.S.,
Urmanova Yu.M., Safarova Sh.M., Aliyeva D.A.
Specialized Scientific and Practical Medical Center
of Endocrinology of Republic of Uzbekistan, Tashkent,
Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

FEATURES OF CLINICAL COURSE AND DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH FAMILY HISTORY OF NON-FUNCTIONING PITUITARY ADENOMAS

Summary. The study of the incidence of non-functioning pituitary adenomas (NFPA) among relatives is important for the choice of strategy and tactics of treatment of these patients, for the development of methods for predicting the population in families with a genetic predisposition to the disease.

The objective of the study — to investigate the features of clinical symptoms, their value in the differential diagnosis in a population of patients with sporadic and family history of NFPA.

Materials and Methods. Patients with NFPA were divided into two alternatives: the first group — 50 (70.4 %) patients with environmental factors with no family history, and the second — 21 (29.6 %) patients with burdened family history, including the panmixia — 9 (2.7 %) and inbreeding — 12 (16.9 %) patients.

Results. The patients in the population have characteristics between sporadic and hereditary NFPA both by the degree of severity of the clinical course, and by terms to identify the symptoms of the disease. In patients with familial NFPA main clinical symptoms of the disease have the following features — visual, sexual disorders, headaches, vegetative crises, menopause occur before the age of 20–25 years, and the time of diagnosis — 10–20 years; adenomas > 10 mm are being detected most often, they progress faster in giant adenomas, with more severe clinical course than in patients with non-familial NFPA.

Conclusions. The familial form of NFPA and the development of clinical symptoms at an early age should be the subject of a diagnostic screening and considered as one of the modifying factors of the disease.

Key words: hypophysis, adenoma, diagnosis.