

УДК 616.432-006.55-085

ХАЛИМОВА З.Ю., ХОЛОВА Д.Ш., АЛИМУХАМЕДОВА Г.А.

Специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии Республики Узбекистан, г. Ташкент

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ D₂-РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕАКТИВНЫМИ АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА С НАСЛЕДСТВЕННО ОТЯГОЩЕННЫМ АНАМНЕЗОМ

Резюме. Приведен анализ двух клинических случаев больных с неактивными аденомами гипофиза (НАГ) с наследственно отягощенным анамнезом. Наличие наследственной предрасположенности или семейно-ассоциированных случаев НАГ является диагностически и прогностически неблагоприятным фактором. Полученные данные необходимо учитывать при проведении обследования и разработке тактики лечения при выявлении больных НАГ с наследственной предрасположенностью.

Ключевые слова: неактивные аденомы гипофиза, лечение, каберголин.

В настоящее время оптимальным методом лечения неактивных аденом гипофиза (НАГ) в большинстве случаев является консервативная терапия агонистами дофамина, приводящая к нормопрولاктинемии и уменьшению объема опухоли у 80 % больных [2, 4, 7]. На фоне лечения должны полностью восстановиться половые функции и фертильность, а также зрение, исчезнуть галакторея, повыситься до нормы плотность костной ткани, исчезнуть или значительно уменьшиться в размерах опухоль (по возможности без нарушения функций гипофиза или гипоталамуса или с их восстановлением) [3, 9]. Дофамин, который секретируется нейронами дугообразного ядра, является основным фактором, угнетающим секрецию пролактина через D₂-рецепторы, локализованные в мембранах лактотропоцитов [5, 10]. Одновременно установлено, что γ -аминомасляная кислота, гонадотропин-связывающий пептид, гастрин, соматостатин, а также стимуляция холинергической иннервации также участвуют в высвобождении пролактина [11]. В настоящее время препаратом выбора при лечении НАГ является каберголин. Большая эффективность каберголина, пролонгированность действия, удобная дозировка и хорошая переносимость делают его назначение наиболее клинически обоснованным для лечения как неактивных, так и гормонально-активных аденом гипофиза [8, 11]. С учетом вышеизложенного представляет особый интерес вопрос влияния каберголина на клиническое течение НАГ.

Эффективность каберголина в отношении уменьшения размеров опухоли мы наблюдали у больного К., 23 лет, который поступил в отделение нейроэндокринологии РСНПМЦЭ в ноябре 2013 года с жалобами на полидипсию, полиурию, эпизоды выраженной головной боли преимущественно в теменной и лобной областях, двоение при взгляде влево и вверх, общую слабость, повышенную утомляемость, зябкость, постоянную сонливость, ухудшение памяти, уменьшение массы тела, плохой аппетит. Из анамнеза: считает себя больным с 2011 г., когда на фоне полного здоровья появились жажда (пил до 7 л жидкости в сутки) и учащенное мочеиспускание. В апреле 2011 г. при обследовании в поликлинике по месту жительства был установлен несахарный диабет. При этом визуализирующие методы обследования головного мозга не проводились, а была назначена терапия десмопрессином с удовлетворительным эффектом. Однако с этого времени больной стал отмечать эпизоды сильных головных болей, постепенно нарастающую слабость, головокружение, выраженную сонливость, снижение аппетита, уменьшение массы тела, отечность конечностей. С мая 2013 года появились боли в коленных

Адрес для переписки с авторами:

Халимова З.Ю.

E-mail: zam-nar777@mail.ru.

© Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Алимухамедова Г.А., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

и голеностопных суставах. Из-за резкого снижения зрения пациент обратился к окулисту. При проведении МРТ гипоталамо-гипофизарной области была выявлена опухоль гипофиза. Для уточнения тактики лечения пациент направлен на консультацию к нейроэндокринологу. Объективно: нормостенического телосложения. Кожные покровы бледные, сухие. Небольшая отечность лица, пастозность голеней и стоп. Припухлость левого века, левосторонний птоз. ЧСС 70 уд/мин, АД 130/85 мм рт.ст. Внутренние органы — без особенностей. Щитовидная железа не увеличена, мягко-эластичной консистенции. Половой статус: оволосение на лобке горизонтальное, мошонка со складчатостью, слабой пигментации, яички $V_s = V_d = 20$ мл. Половой жизнью не живет в течение пяти последних лет, отсутствует половое влечение. Утренние эрекции редкие. По вопросу нарушения половых функций не обследовался, так как считал это возрастными изменениями. Отмечается двухсторонняя истинная гинекомастия. Общий анализ крови: Hb — 113 г/л (норма — 120–140), эритроциты — $3,7 \times 10^{12}$ /л (3,9–4,7), лейкоциты — $4,5 \times 10^9$ /л (4,0–9,0), лимфоциты — 25 % (19–39), палочкоядерные — 2 % (1–5), сегментоядерные — 66 % (47–72), эозинофилы — 2 % (1–6), моноциты — 5 % (3–11), СОЭ — 10 мм/ч (0–15). Общий анализ мочи: относительная плотность — 1010, белок (–), эп. пл. — 1–2 в п/з, лейкоциты — 3–4 в п/з. Биохимический анализ крови: АЛТ — 18 U/L (0–40); АСТ — 22 U/L (0–35); билирубин общий — 10,2 мкмоль/л (8,5–20,5); мочевины — 5,9 ммоль/л (2,5–8,3); креатинин — 75,9 мкмоль/л (61–132); общий белок — 75,9 г/л (63–85); альбумин — 42,0 г/л (35–55); кальций — 2,0 ммоль/л (2,1–2,6); калий — 3,4 ммоль/л (3,5–5,4); натрий — 145,8 ммоль/л (130–150); хлориды — 102,8 ммоль/л (97–105). Липидограмма: холестерин — 5,8 ммоль/л (3,7–5,2); триглицериды — 0,97 ммоль/л (до 1,7); ХС ЛПВП — 1,06 ммоль/л (более 1,6); ХС ЛПНП — 2,4 ммоль/л (2,4–5,4); ХС ЛПОНП — 0,44 ммоль/л (0,25–0,55); гликированный гемоглобин — 5,9 %, сахар крови натощак — 5,0 ммоль/л. Гормональные анализы крови: ЛГ — 0,6 МЕд/л (1,8–10,0), ФСГ — 1,5 МЕд/л (1,3–11,5), ПРЛ — 20,3 нг/мл (1–18), тестостерон — 1,25 нмоль/л (10,4–41,6), св. T_4 — 8,7 пмоль/л (11,5–23); ТТГ — 0,8 мМЕ/л (0,17–4,05), АКТГ — 11,6 нг/мл (< 50), кортизол — 208,1 нмоль/л (260–720). Анализ мочи по Зимницкому: суточный диурез 4600 мл на фоне двух капель десмопрессина в сутки; дневной — 1800 мл, ночной — 2800 мл, удельный вес — 1001–1014. ЭКГ — ритм синусовый, брадикардия. Умеренные метаболические изменения миокарда. Протокол МРТ головного мозга: на серии томограмм турецкое седло расширено, деформировано. В sella-области определяется крупное неправильной формы образование, распространяющееся кверху с проникновением в хиазмальную цистерну вдоль воронки гипофиза. Тенденция распространения опухоли латероселлярно влево. Образование с четкими неровными контурами, однородной структуры, раз-

мером 23 × 21 × 12 мм. Свечение от нейрогипофиза снижено. Пещеристые синусы и видимые отделы внутренних сонных артерий без особенностей. Заключение: МРТ-признаки объемного образования sellar-области (аденома гипофиза) с супраселлярным и латероселлярным преимущественно влево ростом. Консультация офтальмолога: VOD = 0,3–0,4; VOS = 0,3–0,4. Поля зрения — битемпоральная гемианопсия. Отек верхнего века OS, ограничение подвижности его вверх, репозиция затруднена. Глазное дно: диски зрительных нервов с четкими контурами, обычной окраски.

В отделении проводилась терапия препаратами глюкокортикоидов для парентерального введения (гидрокортизона ацетат 25% по 2,0 утром и 1,0 в 16:00), терапия препаратами тиреоидных гормонов (левотироксин натрия по 50 мкг), препаратами десмопрессина — интраназально (доза была увеличена — по 1 капле каждые 8 часов) и назначен каберголин в дозе 0,5 мг каждые 48 часов.

Больной выписан из отделения с диагнозом: макроаденома гипофиза с супра- и параселлярным влево ростом (НАГ). Осложнения: пангипопитуитаризм, вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм. Центральная несахарный диабет. Функциональная гиперпролактинемия. Двухсторонняя амблиопия.

Была выбрана тактика динамического наблюдения за пациентом с повторным осмотром через 3 месяца и рекомендовано: кортизона ацетат по 25 мг 2 раза в день, левотироксин натрия по 50 мкг в день, омнадрен 250 1 мл внутримышечно 1 раз в 4 недели; десмопрессин по 1 капле каждые 8 часов, каберголин в дозе по 0,5 мг каждые 48 часов в течение 6–12 месяцев. Больной назначенную терапию переносил без побочных явлений, через 3 месяца от начала терапии стал отмечать повышение АД, склонность к отекам. Доза десмопрессина сначала была снижена до двух капель в сутки, затем через 1,5 месяца препарат был полностью отменен. При контрольном анализе мочи без применения десмопрессина наблюдался нормальный удельный вес. Несмотря на отмену десмопрессина, сохранялись тенденция к повышению АД, склонность к повышенному аппетиту. Была снижена доза кортизона ацетата до 25 мг и левотироксина натрия — до 25 мкг в день.

При повторном визите пациента через 6 месяцев гормональные анализы крови показали нормальные уровни кортизола в 8 часов и нормальные уровни свободного кортизола в суточной моче, нормостенирию без препаратов десмопрессина. Далее доза каберголина была снижена до 0,5 мг каждые 72 часа, и рекомендовано продолжить прием левотироксина натрия по 25 мкг с достижением эутиреоза. На фоне приема омнадрена симптомы гипоандрогении нивелировались, что позволило увеличить интервал вводимой дозы препарата от трех недель до 1–1,5 месяца.

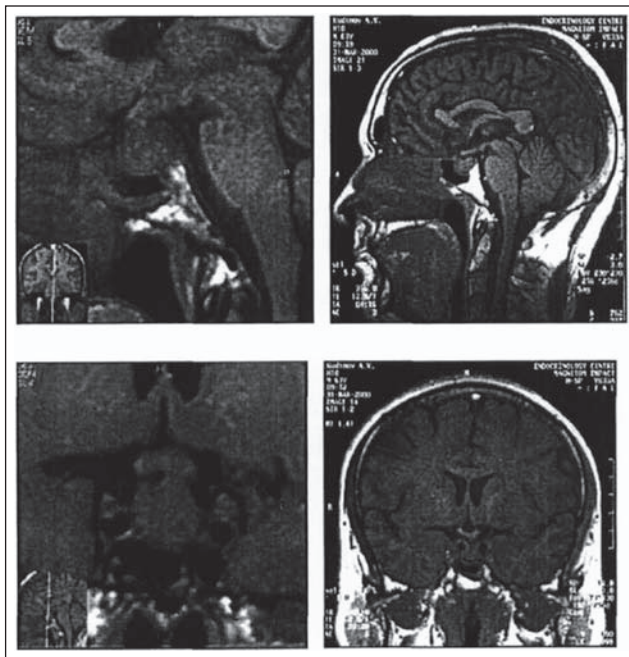


Рисунок 1. МРТ больного К.: слева фронтальные и сагиттальные срезы до лечения, справа — через 6 месяцев лечения каберголином

При исследовании через 6 месяцев результаты МРТ головного мозга были следующими: турецкое седло не расширено, отмечается значительная положительная динамика опухоли — отсутствие супраселлярного распространения. Опухоль однородной структуры, размером $17 \times 15 \times 9$ мм. Нейрогипофиз без особенностей. Пещеристые синусы и видимые отделы внутренних сонных артерий без особенностей. Заключение: МРТ-признаки состояния после лечения аденомы гипофиза, значительная положительная динамика опухоли — отсутствие супраселлярного распространения (рис. 1).

Таким образом, лечение каберголином больного с гормонально-неактивной опухолью гипофиза и гипоталамо-гипофизарной недостаточностью способствовало уменьшению объема опухоли более чем на 50 % от исходного и привело к практически полному восстановлению нарушенных гипоталамо-гипофизарных функций и к возможности сократить заместительную гормональную терапию, назначенную за 7 месяцев до начала лечения каберголином. Доза каберголина была уменьшена до 0,5 мг каждые 72 часа. Следует отметить, что данный больной не имел семейно-ассоциированного анамнеза НАГ.

Вместе с тем при лечении каберголином наблюдаются случаи резистентности к препарату. Так, больная З., 1985 г.р., обратилась в РСНПМЦ эндокринологии в мае 2012 года с жалобами на головные боли, нарушение менструальной функции и бесплодие в течение двух лет. Из анамнеза: считает себя больной с 2010 г. Связывает свою болезнь с замужеством. Больная в 2010 году вышла замуж, и через 2–3 месяца после замужества у нее нару-

шился менструальный цикл. Больная обратилась к гинекологу по месту жительства. Было назначено противовоспалительное и гормональное лечение, однако положительных результатов от лечения не было. Со временем стала отмечать периодические головные боли, купирующиеся анальгетиками. Анамнез жизни: второй ребенок в семье. Родилась с весом 3400 г, ростом 50 см. Беременность и роды у матери протекали без особенностей. В детстве ничем не болела. Аллергологический анамнез неотягощен. Семейный анамнез: родители больной являются двоюродными братом и сестрой. У отца больной в возрасте 45 лет была выявлена неактивная аденома гипофиза. Объективный статус: общее состояние относительно удовлетворительное. Нормостенического телосложения. Рост 165 см, масса тела 65 кг. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, нормальной влажности, стрии отсутствуют. Лимфатические узлы не увеличены. Выявлена лакторея. ЧСС 88 в минуту, АД 110/70 мм рт.ст. Внутренние органы без особенностей. Суточный диурез 1500 мл. Стул: склонность к запорам.

Из данных лабораторного обследования: общий анализ крови, биохимические анализы крови, общий анализ мочи без отклонений; гормональные анализы крови: ПРЛ — 45,7 нг/мл (норма 1–27), тестостерон — 1,25 нмоль/л (0,7–3,1), эстрадиол — 50,0 нг/мл (фол. ф. (среднее значение) — 57–277), св. T_4 — 22,7 пмоль/л (11,5–23); ТТГ — 3,1 мМЕ/л (0,17–4,05), АКТГ — 22,4 нг/мл (< 50), кортизол — 358,4 нмоль/л (260–720), СТГ — 0,67 (0–20). ЭКГ: ритм синусовый, умеренные метаболические изменения в миокарде левого желудочка. УЗИ внутренних органов без особенностей. Консультация нейроофтальмолога: глазное дно бледно-розового цвета, границы слегка ступенчатые, экскавация выражена. Артерии неравномерного калибра, вены незначительно расширены. Макулярный рефлекс «+». Visus: OD — 0,9; OS — 0,9. Диагноз: ангиопатия сосудов сетчатки.

МРТ гипоталамо-гипофизарной области: гипофиз обычной формы, размеры: передне-задний — 1,0 см, поперечный — 1,4 см, вертикальный — 0,7 см. Аденогипофиз с четкими ровными контурами, неоднородными сигнальными характеристиками за счет наличия умеренно-гипоинтенсивного участка слева до 0,4 см в диаметре. Нейрогипофиз расположен обычно, с четкими ровными контурами, однородными гиперинтенсивными сигнальными характеристиками. Воронка гипофиза расположена центрально, шириной 0,2 см. Заключение: признаки микроаденомы гипофиза.

На основании результатов обследования больной выставлен следующий диагноз. Основной: неактивная аденома гипофиза интраселлярной локализации (семейно-ассоциированная форма). Функциональная гиперпролактинемия. Осложнение: лакторея-дисменорея. Бесплодие I (2 года).

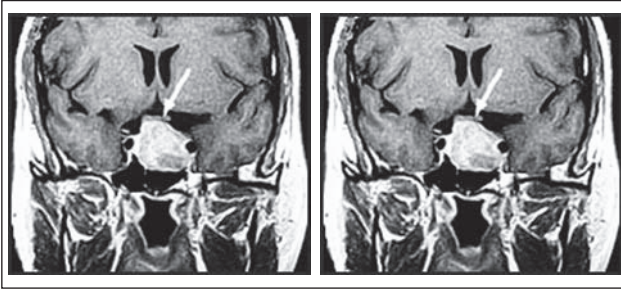


Рисунок 2. МРТ-снимок больной 3. до и после трехмесячной терапии каберголином

Рекомендовано каберголин по 0,25 мг каждые 72 часа в течение шести месяцев, контрольный осмотр через 3 месяца. Больная в указанное время не явилась на повторное обследование и консультацию, а через 1,5 года вновь поступила с жалобами на головные боли, аменорею и ухудшение зрения. Выяснилось, что после первого визита больная забеременела и родила ребенка. Через 1 год после рождения ребенка состояние больной ухудшилось, головные боли не купировались анальгетиками, ухудшилось зрение. Аменорею она связывала с кормлением ребенка грудью, 3 месяца назад она прекратила кормление грудью без возобновления менструального цикла.

При МРТ гипоталамо-гипофизарной области установлено, что турецкое седло расширено, деформировано. В sellarной области определяется крупное неправильной формы образование, распространяющееся кверху проникновением в хиазмальную цистерну вдоль воронки гипофиза. Тенденция распространения опухоли латероселлярно вправо. Образование с четкими неровными контурами, однородной структуры, размером 21 × 24 × 15 мм. Нейрогипофиз без особенностей. Пещеристые синусы и видимые отделы внутренних сонных артерий без особенностей. Заключение: МРТ-признаки объемного образования sellarной области (аденома гипофиза) с эндо-, супра- и латероселлярным вправо ростом. Опухоль тесно прилежит к хиазме зрительных нервов.

Результаты гормонального обследования: ПРЛ — 86,3 нг/мл (1–27), тестостерон — 3,25 нмоль/л (0,7–3,1), св. T₄ — 10,7 пмоль/л (11,5–23), ТТГ — 1,1 мМЕ/л (0,17–4,05), АКТГ — 12,9 нг/мл (< 50), кортизол — 221,4 нмоль/л (260–720), СТГ — 0,06 (0–20), ЛГ — 22,0 МЕ/л (лютеин. ф. 0,7–24,3), ФСГ — 3,5 МЕ/л (лютеин. ф. 1,3–10).

На основании результатов обследований больной выставлен следующий диагноз. Основной: неактивная аденома гипофиза с эндо-, супра- и латероселлярным вправо ростом (семейно-ассоциированная форма). Рецидивирующее течение. Функциональная гиперпролактинемия. Осложнения: нормогонадотропная яичниковая недостаточность. Аменорея II (3 мес.). Вторичный гипотиреоз средней степени тяжести.

Больной после консультации нейрохирурга рекомендовано оперативное лечение: трансназальная-транссфеноидальная аденомэктомия гипофиза (ТАГ). Больная отказалась от оперативного лечения. Поэтому были назначены каберголин по 0,5 мг каждые 48 часов и повторное обследование через 3 месяца. После трех месяцев лечения больной проведено повторное МРТ-обследование гипоталамо-гипофизарной области, при котором не было положительной динамики (рис. 2). После консультации нейрохирурга больной была произведена ТАГ в отделение нейрохирургии РСНПМЦЭ.

Таким образом, анализ клинических случаев показал, что наличие наследственной предрасположенности или семейно-ассоциированных случаев НАГ является диагностически и прогностически неблагоприятным фактором. Полученные данные необходимо учитывать при проведении обследования и разработке тактики лечения при выявлении больных НАГ с наследственной предрасположенностью.

Список литературы

1. Астафьева Л.И., Вакс В.В., Марова Е.И. и др. Иммуногистохимическое исследование макроадеом гипофиза, сопровождающихся гиперпролактинемией // Актуальные проблемы эндокринологии: Тез. докл 3-й Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2003. — С. 235–236.
2. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Дедов И.И. и др. Различия в клинической симптоматике и ответе микропролактином на терапию агонистами допамина у мужчин и женщин // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 3. — С. 12–16.
3. Вавилова Т.П., Петрович Ю.А. Определение активности нитратредуктазы в смешанной слюне // Вопр. мед. химии. — 1991. — № 2. — С. 69–74.
4. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. — 427 с.
5. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. — 2-е изд. — Минск: Беларусь, 2002. — 495 с.
6. Коновалов А.Н., Кадашев Б.А., Коришунов А.Г. Опухоли центральной нервной системы // Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: Медицина, 2005. — Т. 1. — С. 669–683.
7. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Под ред. проф. Б.А. Кадашева. — Москва; Тверь: Триада-Х, 2007. — 368 с.
8. Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А., Вороница Е.Н. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндотелиальной NO-синтазы // Клин. мед. — 2008. — № 4. — С. 32–35.
9. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. Влияние активности функции NO-системы на развитие дисфункции эндотелия у больных с риском развития НАГ // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2010. — № 1. — С. 210–217.
10. Beckers 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.
11. Chanson P., Young J. Pituitary incidentalomas // Endocrinologist. — 2003. — Vol. 13. — P. 124–135.

Получено 30.07.15 ■

Халімова З.Ю., Холова Д.Ш., Алімухамедова Г.А.
Спеціалізований науково-практичний медичний центр
ендокринології Республіки Узбекистан,
м. Ташкент

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
АГОНІСТІВ D₂-РЕЦЕПТОРІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
ІЗ НЕАКТИВНИМИ АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА
ІЗ СПАДКОВО ОБТЯЖЕНИМ АНАМНЕЗОМ**

Резюме. Наведено аналіз двох клінічних випадків хворих із неактивними аденомами гіпофіза (НАГ) із спадково обтяженим анамнезом. Наявність спадкової схильності або сімейно-асоційованих випадків НАГ є діагностично й прогностично несприятливим чинником. Отримані дані слід ураховувати при проведенні обстеження та розробки тактики лікування при виявленні хворих із НАГ із спадковою схильністю.

Ключові слова: неактивні аденоми гіпофіза, лікування, каберголін.

Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh., Alimukhamedova G.A.
Specialized Research and Practice Medical Center
of Endocrinology, Ministry of Health of the Republic
of Uzbekistan, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

**EFFICIENCY OF D₂ RECEPTORS
AGONISTS IN TREATMENT OF PATIENTS
WITH NON-FUNCTIONAL PITUITARY ADENOMA
WITH HEREDITARY-TAINTED ANAMNESIS**

Summary. There were analyzed two clinical cases of non-functional pituitary adenoma with the hereditary-tainted anamnesis. The presence of the original disposition or familial-hereditary cases of non-functional pituitary adenoma is a diagnostically and prognostically unfavorable factor. The obtained data should be taken into account while observation and choice of treatment strategy in patients with non-functional pituitary adenoma and original disposition.

Key words: nonfunctional pituitary adenoma, treatment, cabergoline.