

УДК 616.432-006.88-071

Н.А. Белякова¹, И.Г. Цветкова¹, А.В. Ларева¹, Н.О. Милая¹, Д.А. Красноярская²,
О.В. Коновалова², О.А. Васюткова^{1,2}

МАКРОПРОЛАКТИНОМА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹ Кафедра эндокринологии ФГБОУ ВО Тверской Государственный медицинский университет
Минздрава России,

² ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница»

В статье приведено клиническое наблюдение инвазивной инфильтративной пролактино-секретирующей резистентной супрапараселлярной макроаденомы гипофиза у мужчины 30 лет. В динамике прослежены закономерности продолженного роста опухоли после эндоскопической трансфеноидальной аденомэктомии.

Ключевые слова: макропролактинома, клиническое наблюдение.

MACROPROLACTINOMA (CLINICAL OBSERVATION)

N.A. Belyakova¹, I.G. Tsvetkova¹, A.V. Lareva¹, N.O. Milaya¹, D.A. Krasnoyarskaya²,
O.V. Konovalova², O.A. Vasyutkova^{1,2}

¹ Tver State Medical University,

² Regional Clinical Hospital, Tver

The article presents a clinical case of invasive infiltrative prolactin-secreting resistant supraparasellar macroadenoma of the pituitary gland in a 30-year-old man. Patterns of continued tumor growth after endoscopic transfenoidal adenectomy are traced in dynamics.

Key words: macroprolactinoma, clinical observation.

Введение

Из всех обнаруженных аденом гипофиза в 50% случаев верифицируются пролактиномы, при этом до 80% функционирующих аденом – секретирующие пролактин. [1]. По статистике гистологов, клинически не проявляющиеся аденомы гипофиза обнаруживают у 1,5–26,7% мужчин и женщин, причем около 40% этих случайных находок являются пролактиномами. В целом распространенность аденом, секретирующих пролактин, находится в диапазоне от 100 до 750 случаев на 1 млн взрослого населения, а заболеваемость варьирует от 6 до 10 новых случаев на 1 млн населения за 12 месяцев.

Чаще всего пролактиномы дебютируют в возрастной группе от 20 до 50 лет, мужчин среди заболевших заметно меньше, чем женщин (1:10), но среди пациентов старше 50 лет гендерные различия по заболеваемости не обнаруживаются [2]. У женщин обычно выявляют микропролактиномы (60%), у мужчин – макропролактиномы (70%). Для мужчин характерны крупные аденомы, осложненные патологией со стороны нервной системы и зрительной функции [3]. Считается, что размеры пролактином и агрессивность их прогрессирования в большей степени связаны с заложенным в них пролиферативным потенциалом. Доказано, что маркеры митотической активности Ki-67 и PCNA (proliferating cell nuclear antigen), отвечающие за степень клеточной пролиферации, в больших титрах выявляют у мужчин с макропролактиномами по сравнению с заболевшими женщинами значимо чаще [1]. В подавляющем большинстве случаев пролактиномы являются спорадическим заболеванием. В части случаев они могут развиваться в составе синдрома множествен-

ной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1). При синдроме МЭН-1 пролактиномы составляют до 30% аденом гипофиза и характеризуются более агрессивным клиническим течением сравнительно со спорадическими опухолями [4].

В ряде случаев пролактиномы могут развиваться в рамках синдрома семейных изолированных аденом гипофиза (Familial isolated pituitary adenomas – FIPA), на долю которого приходится до 5% от всех опухолей гипофиза [4]. Синдром FIPA – это аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью гена AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene), относящегося к генам-супрессорам опухолеобразования. Его мутации идентифицированы у 20% семей с FIPA, сопровождаются развитием аденом гипофиза, секретирующих гормон роста и пролактин, которые диагностируются в молодом возрасте, характеризуются большими размерами, агрессивным клиническим течением и резистентностью к терапии агонистами дофаминовых рецепторов (АДР) [5].

Клиническое наблюдение

Больной И., 30 лет, житель Тверской области, с 2015 года без видимого провоцирующего фактора отмечал снижение остроты зрения, выпадение участков зрения (сначала небольших) в левом глазу, позднее стал отмечать выпадение наружной половины поля зрения левого глаза. Обращался к офтальмологу по месту жительства, патологии органа зрения выявлено не было, в связи с чем был направлен к неврологу, назначена МРТ головного мозга (23.06.16). В ходе исследования выявлено интра-супра-ретро-параселлярное объемное образова-

ние однородной структуры в хиазмально-селлярной области размерами 3,6 × 4,5 × 4,5 см, которое компремировало дно 3-го желудочка, компремировало и охватывало сифон левой внутренней сонной артерии, не сужая ее просвета, охватывало ретроорбитальную часть левого зрительного нерва, хиазма и ткань гипофиза не определялись, просвет правой внутренней сонной артерии не был изменен, а сама артерия была несколько оттеснена латерально. С этими результатами был направлен к нейрохирургу, эндокринологу ОКП.

В гормональном профиле от 08.07.16 были получены демонстрирующие смешанную гормональную активность макроаденомы гипофиза: тиреотропный гормон (ТТГ) 1,84 мкМЕ/мл (0,35–4,94); пролактин 12 980,0 нг/мл (3,46–19,4); аденокортикотропный гормон 68,8 нг/мл (7,2–63,3); инсулиноподобный фактор роста 1 (ИРФ-1) 310,5 нг/мл (96,4–227,8).

В июле 2016 года пациент проходил стационарное лечение и обследование в эндокринологическом отделении ОКБ. При проведении пробы на подавление соматотропного гормона (СТГ) в пероральном глюкозотолерантном тесте данных за активность акромегалии (СТГ-продуцирующую аденому) не получено (СТГ на фоне пробы менее 1 нг/мл). На момент обследования имела место эулиемия (гликемический профиль 4,3–4,6–5,2–4,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 5,2%).

Был направлен на оперативное удаление аденомы гипофиза в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), которое было выполнено 14.10.16 года. По данным гистологического исследования подтверждена принадлежность опухоли к пролактиномам. В дальнейшем у эндокринолога не наблюдался, не обследовался. С июня 2017 года самостоятельно начал прием бромокриптина 2,5 мг (1 таблетка в сутки).

В результате дорожно-транспортного происшествия (был за рулем) 17.10.2017 пациент получил травмы. В выписном эпикризе из г. Ломоносов Ленинградской области указано, что больной И. находился в отделении травматологии с 17.10.2017 по 02.11.2017 с диагнозом: «Сочетанная травма головы, груди, живота. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга с образованием контузионных очагов левой височной, теменной и затылочной областей, закрытый перелом лобной кости и стенок орбиты. Отек головного мозга, ушибленная рана головы. Новообразование гипофиза. Состояние после удаления аденомы гипофиза». По данным проведенной МРТ головного мозга выявлены признаки рецидива аденомы гипофиза: на серии полученных изображений в селлярной области визуализируется образование неправильной формы размерами 41 мм (вертикальный) × 45 мм (поперечный) × 46 мм (передне-задний). Образование имеет однородную структуру, МР-сигнал от него равномерно усиливается после введения контрастного вещества. Дно турецкого седла, спинка седла, передние клиновидные отростки разрушены. Образование распро-

страняется в клиновидную пазуху (в основном в ее левую половину), в кавернозные синусы (в большей степени – в левый), окутывает со всех сторон сифоны обеих внутренних сонных артерий. Имеется выраженный супраселлярный рост с компрессией хиазмы, хиазмальной цистерны и дна третьего желудочка. Участков патологического МР-сигнала в полушариях большого мозга и мозжечка не обнаружено. Боковые желудочки умеренно расширены (9 мм), симметричные, без компрессионного воздействия; 3-й желудочек 7,5 мм, дно компремировано верхним полюсом образования; 4-й желудочек не расширен, не деформирован. Смещения срединных структур нет. Базальные цистерны головного мозга не расширены, без деформаций. Субарахноидальные пространства конвексимальной поверхности головного мозга не расширены, не деформированы. Стволовые структуры головного мозга без видимой патологии. Положение миндалин мозжечка правильное. Кранио-вертебральный переход без изменений. Глазные яблоки одинаковых размеров, ретробульбарные пространства свободные. Глазодвигательные мышцы и зрительные нервы не утолщены. Заключение: аденома гипофиза больших размеров, с инфра-, супра-, пара-, анте- и ретроселлярным ростом, с компрессией хиазмы и дна третьего желудочка, вовлечением в ткань образования сифонов внутренних сонных артерий. Умеренно выраженная внутренняя гидроцефалия.

В ноябре 2017 года пациент обратился к эндокринологу областной поликлиники Твери, проведено дополнительное обследование содержания пролактина (10 000 нг/мл – выше нормы). С 5.12.2017 по 13.12.17 проходил стационарное лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ ОКБ с диагнозом: E22.1 Гиперпролактинемия. Макроаденома гипофиза с инфра-, супра-, пара-, анте- и ретроселлярным ростом, с компрессией хиазмы и дна третьего желудочка, вовлечением в ткань образования сифонов внутренней сонной артерии, пролактин-секретирующая. Оптико-хиазмальный синдром: левосторонняя темпоральная гемипанопсия. Атрофия зрительного нерва левого глаза. Избыточная масса тела. Умеренно выраженная внутренняя гидроцефалия.

За время госпитализации проведено комплексное обследование, подтвердившее наличие пролактин-секретирующей макроаденомы гипофиза. Уровень пролактина – более 10 000 нг/мл. Клинико-лабораторных данных за гипогонадизм не получено – фолликулостимулирующий гормон 1,63 мМЕ/мл (1,5–12,4); лютеинизирующий гормон 2,34 мМЕ/мл (1,7–8,6); тестостерон 12,62 нмоль/л (8,64–29). Выявлен функциональный гиперкортицизм (суточный ритм кортизола: 08:00 – 1594 нмоль/л; 23:00 – 416 нмоль/л). Углеводный обмен не нарушен (инсулин 9,23 мкЕ/мл (2,6–24,9); глюкоза крови натощак 4,65 мм/л; гликозилированный гемоглобин 5,2%). На момент обследования – эутиреоз (свободный Т3 4,22 пмоль/л (3,1–6,8), свободный Т4 11,55 пмоль/л (12–22); ТТГ 2,77 МКме/мл (0,27–4,2). Соматотропный гормон в

норме – 0,10 нг/мл. Нарушений со стороны выработки антидиуретического гормона не выявлено. В пробе мочи по Зимницкому: 1-я порция (6:00–9:00) – количество 0 мл; 2-я порция (9:00–12:00) – количество 100 мл, удельный вес 1012 г/л; 3-я порция (12:00–15:00) – количество 0 мл; 4-я порция (15:00–18:00) – количество 200 мл, удельный вес 1015 г/л; 5-я порция (18:00–21:00) – количество 300 мл, удельный вес 1011 г/л; 6-я порция (21:00–24:00) – количество 0 мл; 7-я порция (24:00–3:00) – количество 0 мл; 8-я порция (3:00–6:00) – количество 200 мл, удельный вес – 1013 г/л; дневной диурез – 300 мл; ночной диурез – 500 мл; общий диурез – 800 мл.

Результатами обследования установлены показания для направления пациента за пределы Тверской области для оперативного высокотехнологического (нейрохирургического) лечения.

С 05.02.18 по 09.02.18 проходил стационарное лечение в нейрохирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, проведено трансфеноидальное эндоскопическое удаление аденомы гипофиза (гистологическое исследование: пролактин-секретирующая аденома гипофиза). После оперативного лечения рекомендован прием каберголина по 0,5 мг 2 раза в неделю, контрольная магнитно-резонансная томография через 6 месяцев.

В марте 2018 года консультирован эндокринологом областной поликлиники г. Твери, по анализам крови: пролактин – 34 032,00 (значительно выше нормы), Т4 свободный – 11,59 (норма). Была увеличена доза каберголина, с марта 2018 года принимает каберголин 0,5 мг по 2 таблетки два раза в неделю, омерпазол 20 мг два раза в день, калия йодид 200 мкг утром. В апреле 2018 г. пролактин – 10 000 нг/мл (повышен), Т4 свободный – 13,46 (норма), Т3 свободный – 3,83 (норма), кортизол – 441,8 (норма).

При обследовании 23.04.18: глюкоза натощак – 4,69 ммоль/л. В общем анализе мочи удельный вес – 1015 г/мл. Был консультирован нейрохирургом, выставлен диагноз: продолженный рост инвазивной инфильтративной пролактин-секретирующей резистентной супрапараселлярной аденомы гипофиза (D35.2).

Пациент был госпитализирован в эндокринологическое отделение для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное. Питание избыточное, ожирение по гиноидному типу. Рост – 183 см, вес – 95 кг. ИМТ = 28,36 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, суховаты. На коже живота тонкие светлые стрии. Видимые слизистые розовые. Черты лица не укрупнены. Периферические лимфоузлы не увеличены, с окружающими тканями не спаяны, безболезненные при пальпации. Периферических отеков нет. Костно-мышечная система без видимой патологии. Двусторонняя липомастия. Грудные железы без уплотнений. Выделений из сосков при надавливании нет. Щитовидная железа не увеличена, эластичной

консистенции, не спаяна с окружающими тканями, безболезненна, неоднородна. Узловые образования отчетливо не пальпируются. Глазные симптомы отрицательные. Экзофтальма нет. Тремор пальцев рук не определяется. Паращитовидные железы не пальпируются. Симптом Труссо отрицательный. Симптом Хвостека 1,2,3: отрицательный. ЧДД 15 в 1 минуту. Перкуторно над легкими звук ясный легочный с обеих сторон. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не изменены. Пульс 72 в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный. ЧСС 72 в 1 минуту, АД 100/70 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Язык влажный, чистый. Запаха ацетона изо рта нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Печень не увеличена. Селезенка, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Пульсация на артериях *dorsalis pedis*, *tibialis posterior* сохранена. Язвенных поражений на нижних конечностях нет. Стопы широкие.

При обследовании в условиях стационара: гликированный гемоглобин – 5,3%; суточные колебания сахара: 08:00 глюкоза – 4,6 ммоль/л; 12:00 глюкоза – 4,1 ммоль/л. Калий крови – 4,10 ммоль/л, натрий – 141,0 ммоль/л, кальций – 2,50 ммоль/л, билирубин общий – 14,0 мкм, билирубин прямой – 2,0 мкмоль/л, АСТ – 0,34 мккатал/л, АЛТ – 0,31 мккатал/л, щелочная фосфатаза – 2,50 мккатал/л. Липидный спектр: холестерин общий – 6,5 ммоль/л, холестерин ЛПВП – 2,30 ммоль/л, холестерин ЛПНП – 4,20 ммоль/л, триглицериды – 1,60 ммоль/л. Белок крови – 75 г/л; мочевины – 6,6 ммоль/л; креатинин – 104,5 мкмоль/л; мочевины кислота – 358 мкмоль/л; фосфор – 1,20 ммоль/л.

Исследования гормонов: пролактин 10 000 нг/мл (выше нормы); ТТГ 2,64 пмоль/л (норма); кортизол 495,9 нмоль/л (норма).

На компьютерной томографии гипофиза отмечено: гипофиз в размерах увеличен: высота 23,4 мм, передне-задний размер 31 мм, поперечный размер 35 мм. Структура гипофиза неоднородная за счет разрастания патологического мягкотканного компонента плотностью около 50 НУ и более высокоплотных включений (микрокальцинаты? участки микрокровоизлияний?). Отмечается распространение образований в полость ячеек клиновидной пазухи с деформацией верхней стенки клиновидного синуса, пластинки турецкого седла с распространением на область зрительного канала (данные изменения значительно преобладают слева).

Консультация нейрохирурга уточнила диагноз: «Продолженный рост инвазивной инфильтративной пролактинсекретирующей резистентной супрапараселлярной аденомы гипофиза (D35.2)». Учитывая инфильтративный инвазивный характер роста опухоли, дальнейшее хирургическое лечение нецелесообразно. Необходима консультация радиолога и проведение лучевой терапии или радиохирургии.

Консультация офтальмолога: OU – передний отрезок спокоен, хрусталик прозрачный, рефлекс с глазного дна розовый. OD – ДЗН бледно-розовый, границы четкие, в макулярной зоне и на периферии без особенностей, артерии сужены, вены расширены. OS – ДЗН белый, границы четкие, в макулярной зоне и на периферии без особенностей, артерии сужены, вены нормального калибра. Заключение: Частичная атрофия зрительного нерва левого глаза. Левосторонняя гемипанопсия обоих глаз.

По результатам обследования был выставлен основной диагноз: E22.1 Гиперпролактинемия. Макroadенома гипофиза с инфра-, супра-, пара-, анте- и ретроселлярным ростом, с компрессией хиазмы и дна третьего желудочка, вовлечением в ткань образования сифоны ВСА, пролактин-секретирующая. Состояние после эндоскопической трансфеноидальной аденоэктомии (2016, 2018 гг.). Осложнение основного заболевания: Оптико-хиазмальный синдром: левосторонняя темпоральная гемипанопсия OU. Атрофия зрительного нерва левого глаза. Избыточная масса тела. Умеренно выраженная внутренняя гидроцефалия. Диагноз клинический сопутствующий: Хронический эрозивный гастродуоденит, ремиссия. Многоузловой нетоксический зоб, эутиреоз. Состояние после черепно-мозговой травмы, ушиба мозга 1-й ст. (2017 г.) с левосторонним пирамидным синдромом. Инфекция мочевыводящих путей.

Заключение

Представленный случай подтверждает данные литературы о том, что у мужчин чаще, чем у женщин диагностируются макропролактиномы (71%) на стадии средних (от 26 до 35 мм) и больших (от 36 до 59 мм в диаметре) опухолей с развитием неврологических и зрительных нарушений [1]. У мужчин пролактиномы имеют более высокую склонность к росту, чаще диагностируются на стадии больших аденом, сопровождающихся неврологическими и зрительными нарушениями, требующих хирургического лечения в 30% случаев [1, 2]. Клиническая картина заболевания у описанного пациента отличается дебютом в молодом возрасте, большим размером аденомы, агрессивным течением и резистентностью к терапии агонистами дофаминовых рецепторов, что может соответствовать синдрому FIPA, подтверж-

дение которого возможно при генетической верификации.

Литература/References

1. Ciccarelli, A. The Epidemiology of Prolactinomas / A. Ciccarelli, A.F. Daly, A. Beckers // Pituitary. – 2010. – Vol. 8. – № 1. – P. 3–6.
2. Colao, A. The prolactinoma / A. Colao // Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 23. – P. 575–596.
3. Клиническая нейроэндокринология / И.И. Дедов (ред.). – М., 2010. – С. 109–137.
4. Klinicheskaya nejroendokrinologiya / I.I. Dedov (red.). – М., 2010. – S. 109–137.
5. The prevalence of the aryl hydrocarbon receptor-1 interacting protein gene in Familial Isolated Pituitary Adenomas / E.A. Wieten et al. // Erasmus Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 1. – P. 56–59.
6. Beckers, A. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas / A. Beckers, A. Daly // Eur. J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 157. – № 4. – P. 371–382.
7. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Посobie для врачей / Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова, В.В. Вакс. – М.: Эндокринологический научный центр РАМН, 2007. – 56 с.
8. Giperprolaktinemiya u zhenshchin i muzhchin. Posobie dlya vrachej / G.A. Mel'nichenko, E.I. Marova, L.K. Dzeranova, V.V. Vaks. – М.: Endokrinologicheskij nauchnyj centr RAMN, 2007. – 56 s.
9. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline / S. Melmed et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, 2. – P. 273–288.
10. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features / F. Donadio et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 37. – P. 552–557.
11. Гендерные особенности клинического течения пролактин-секретирующих аденом гипофиза / Ф.А. Насыбуллина, Г.Р. Вагапова, Б.Ю. Пашаев, Д.В. Бочкарев // Практическая медицина. – 2012. – Т. 65. – № 9. – С. 120–123.
12. Gendernye osobennosti klinicheskogo techeniya prolaktin-sekretiruyushchih adenom gipofiza / F.A. Nasybullina, G.R. Vagapova, B.Yu. Pashaev, D.V. Bochkarev // Prakticheskaya medicina. – 2012. – T. 65. – № 9. – S. 120–123.

Белякова Наталья Александровна (контактное лицо) – д. м. н., проф., заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. (4822) 56-26-64; e-mail: tverendo@mail.ru.