

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПРОЛАКТИНОМ

Гогитидзе Т. Г.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
admin@iper.com.ua*

Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы) являются одной из частых причин гиперпролактинемии и составляют до 45 % от общего количества опухолей гипофиза [1]. Распространенность пролактином варьирует от 100 до 755 случаев на 1 млн взрослого населения, заболеваемость — от 6 до 10 новых случаев на 1 млн населения в год [2, 3]. Известно, что у женщин чаще диагностируются микропролактиномы (59 %), у мужчин — макропролактиномы (71 %) [4, 5].

Гиперпролактинемия приводит к развитию синдрома гиперпролактинемического гипогонадизма у мужчин и персистирующей галактореи-аменореи у женщин [1]. Установлено, что гиперпролактинемия сопровождает каждый третий случай бесплодия у женщин [6].

Клинические симптомы органической гиперпролактинемии в настоящее время хорошо изучены и изложены в ряде фундаментальных работ [7–9]. В тоже время, результаты многочисленных клинических исследований не дают четкого представления о количественных критериях частоты симптомов гиперпролактинемии на момент манифестации заболевания [1, 10]. Остаются также до конца неизученными половые и возрастные клинические особенности манифестации и течения пролактином, а также характер гормонально-метаболических нарушений, возникающих вследствие длительно-го воздействия гиперпролактинемии.

Целью настоящего исследования было выяснение половых особенностей манифестации и клинического течения пролактином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 больных (6 мужчин и 34 женщины) с пролактиномами. Средний возраст обследованных составил $37,8 \pm 11,25$ лет (Me 35,5 лет), длительность заболевания — $6,1 \pm 5,1$ лет.

Гиперпролактинемию диагностировали по результатам определения уровня пролактина (ПРЛ) в трех пробах сыворотки крови с учетом практических рекомендаций

Европейского эндокринологического общества [11].

План обследования пациентов включал: анализ жалоб на момент манифестации заболевания и осмотра, анамнеза жизни и наличия сопутствующей эндокринной патологии (нарушения углеводного обмена и липидного спектра крови, патология щитовидной железы), определение антропомет-

рических показателей: индекса массы тела (ИМТ) и объема талии (ОТ).

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у всех обследованных была верифицирована аденома гипофиза. МРТ проводилось в отделении лучевой диагностики областной клинической больницы г. Харькова (зав. — к. м. н. В. Н. Куцын) на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Impact напряжением магнитного поля 1 Тл с использованием поверхностной катушки для головы.

Уровень глюкозы в плазме капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе «Biosen C». Для выявления нарушенной толерантности к глюкозе по показаниям проводили оральный тест толерантности к глюкозе со стандартной нагрузкой 75 г глюкозы.

Уровни общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов определяли ферментативным методом с помощью коммерческих наборов реагентов «Диалипон ДС» (Россия). Уровни липопротеинов низкой и очень низкой плотности рассчитывали по общепринятым формулам [12].

Кровь для гормонального исследования получали из локтевой вены натощак не менее чем после 8-часового голодания. Уровень ПРЛ, тиреотропного гормона гипофиза, свободного тироксина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 с помощью коммерческих наборов реагентов ЗАО «Алкор Био» (Россия).

Оценку объёма щитовидной железы и её структуры осуществляли при помощи ультразвукового комплекса Aloka SSD-1100 (Япония) с использованием линейного датчика 7,5 МГц.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Проверка нормальности распределения данных в группе осуществлялась на основании визуальной оценки категоризированных гистограмм и по тесту Колмогорова-Смирнова. Для сравнения нескольких групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. Результаты представлены как среднее арифметическое и его статистическая ошибка ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным МРТ головного мозга, у 65 % больных в исследуемой выборке диагностирована микропролактинома (< 10 мм) и у 35 % — инвазивная макроаденома гипофиза (в том числе у 5 % — гигантская аденома).

Учитывая данные литературы [9, 13] и собственный клинический опыт, все жалобы обследованных нами больных были разделены на следующие группы: нарушения половой функции (нарушения менструального цикла, галакторея, бесплодие, снижение либидо и потенции), неврологические (головная боль, головокружение, депрессия, нарушения сна, эмоциональная лабильность, ухудшение памяти, шум в ушах, шаткость походки), нейроофтальмологические (снижение остроты зрения, ограничение боковых полей зрения) и общего характера (увеличение массы тела, слабость, утомляемость).

На момент госпитализации возраст обследованных женщин был от 16 до 66 лет ($38,7 \pm 12,4$ лет в среднем). Распределение женщин по возрастным группам представлено на рис. 1. Анализ анамнеза заболевания показал, что жалобы на момент манифестации заболевания у женщин были связаны с нарушением половой функции, а именно — нарушениями менструального цикла (73,5 %), галактореей (50 %), снижением либидо (20,5 %) и разного характера неврологическими расстройствами, такими как головная боль (79,4 %), головокружение (35,3 %) и нарушения сна (61,7 %). Обращала также на себя внимание выраженность жалоб общего характера: слабость (70,5 %), усталость (64,7 %) и прогрессирующее увеличение массы тела (38,2 %), что в некоторых случаях маскировало клиническую симптоматику и затрудняло своевременную диагностику заболевания.

В фертильном возрасте находилось 70,5 % обследованных женщин. У 29,4 % женщин пролактинома была диагностирована в менопаузе. Женщины фертильного возраста предъявляли жалобы на различной степени выраженности нарушения менструального цикла: олигоменорею (66,6 %), альгодисменорею (12,5 %) и аменорею (20,8 %). У женщин в менопаузе преобладали жалобы общего характера.

Возраст мужчин в обследованной выборке был от 20 до 40 лет ($33,0 \pm 4,7$ лет в среднем). Распределение мужчин по возрастным группам также представлено на диаграмме (рис. 1). У мужчин, также как и у женщин, первыми проявлениями органической гиперпролактинемии были жалобы, связанные с нарушением половой функции: снижение потенции (83,3 %) и либидо (66,6 %). Жалобы общего характера были представлены головной болью (67,2 %) и слабостью (58 %). У 15 % мужчин отсутствовала какая-либо клиническая симптоматика гиперпролактинемии, а аденома гипофиза была диагностирована случайно при проведении МРТ головного мозга по поводу других причин. У 2/3 мужчин пролактинома была диагностирована на стадии инвазивной макроаденомы, что указывало на позднюю диагностику заболевания (Ме донозологического периода — 3 года). Причиной первого обращения этих больных к врачу было снижение остроты зрения и/или ограничение боковых полей зрения, которые являются признаками

объемного процесса в области турецкого седла.

Сравнение частоты нейроофтальмологических и общих (неспецифических) жалоб у женщин и мужчин на момент обследования выявило следующие значимые отличия: слабость ($p=0,01$), утомляемость ($p=0,04$) и снижение эмоционального фона вплоть до развития депрессии ($p=0,05$), которые чаще встречались у мужчин.

По данным литературы, средний возраст мужчин с пролактиномой на момент диагностики заболевания на 10 лет больше, чем у женщин [14]. По-видимому, одна из возможных причин более поздней диагностики пролактином у мужчин кроется как раз в особенностях течения заболевания, а именно в преобладании жалоб общего характера. Появление нарушений менструального цикла и галактореи приводят к более раннему обращению женщин за медицинской помощью, в то время как мужчины возникающие нарушения половой функции расценивают, зачастую, как возрастные изменения.

Уже на момент манифестации заболевания 75 % обследованных нами пациентов предъявляли жалобы на головную боль, у 46,6 % были периодически возникающие головные боли, у 40 % — частые и у 13,3 % — постоянные. Жалобе на головную боль мы уделяли особое внимание, поскольку этот симптом является одним из первых признаков опухоли гипофизарной области [15]. Известно, что 10 % всех амбулаторных обра-

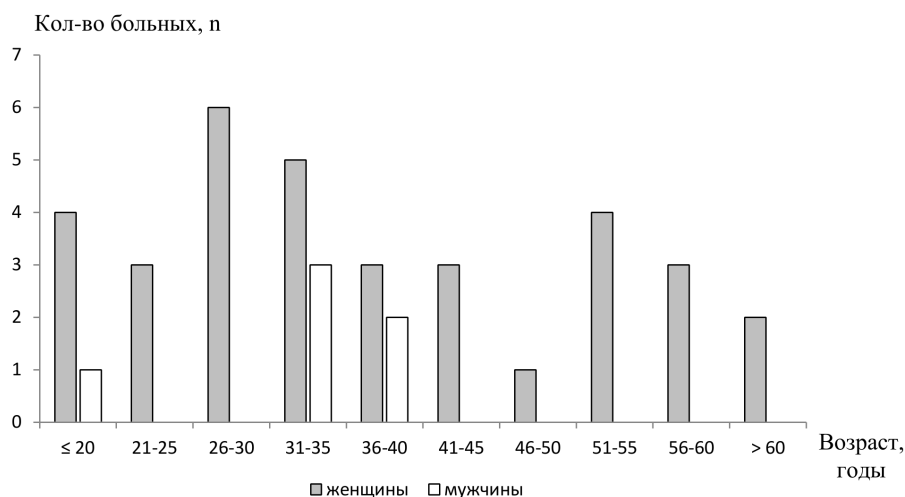


Рис. 1. Распределение больных с пролактиномой по возрастным группам.

щений по поводу различной патологии связаны с жалобой на головную боль различной локализации, продолжительности и интенсивности [16]. У больных прولاктиномой нами не было выявлено зависимости между частотой головной боли и размерами аденомы гипофиза. На головокружение, как одно из частых проявлений неврологических расстройств, предъявляли жалобу 52,5 % обследованных.

Анализ половых различий уровня ПРЛ в крови показал, что у мужчин он статистически значимо выше, чем у женщин ($187,1 \pm 37,2$ и $85,6 \pm 22,5$ нг/мл, соответственно; $p = 0,001$) (рис. 2). Выявленное отличие можно объяснить тем, что, как указывалось выше, у 2/3 обследованных мужчин имела место инвазивная макроаденома (в том числе у одного — гигантская аденома), а в исследованиях показана связь между уровнем ПРЛ и размерами аденомы [8, 9].

По данным МРТ головного мозга у 65 % больных была диагностирована микроаденома гипофиза, у 35 % — инвазивная макроаденома гипофиза (в т. ч. у 5 % гигантская аденома). При наличии гигантских аденом гипофиза доминирующими были жалобы на зрительные и неврологические расстройства, которые были обусловлены супраселлярным распространением опухолевого процесса с развитием хиазмального синдрома.

Обследованные нами больные имели избыточную массу тела, на что указывало значение ИМТ в общей выборке ($28,4 \pm 4,9$ кг/м²). Выявлены межгрупповые различия по ИМТ между женщинами и мужчинами ($27,4 \pm 4,1$ и $33,3 \pm 4,28$ кг/м²,

соответственно; $p = 0,05$). Соотношение ОТ/ОБ у мужчин ($1,01 \pm 0,07$ см) указывало на абдоминальный тип ожирения.

При объективном обследовании у 8 женщин (23,5 %) имела место галакторея, у одного мужчины — истинная гинекомастия. Выраженность галактореи оценивали следующим образом: непостоянная галакторея ($n = 1$), капли секрета при сильном надавливании ($n = 4$), обильные капли при несильном надавливании ($n = 2$) и спонтанное выделение молока ($n = 1$).

Разной степени выраженности нарушения углеводного обмена диагностированы у 12 больных (30 %) в общей выборке: гипергликемия натощак — у одного больного (2,5 %), нарушенная толерантность к глюкозе — у двух (5,0 %), сахарный диабет 2 типа — у девяти (22,5 %).

Известно, что длительно существующая гиперпролактинемия способствует формированию вторичных дислипидемий [17]. Так, различного типа нарушения липидного спектра крови диагностированы нами у 30,2 % обследованных. Фенотипирование нарушений [18] показало, что выявленные дислипидемии относятся к атерогенным и представлены IIa (18,6 %) и III (11,6 %) типами.

Сопутствующую патологию ЩЖ диагностировали у 28 % обследованных. Её структура была представлена диффузным зобом I–II степени (20 %) и узловыми формами зоба (8 %) без нарушения гормональной функции железы.

Резюмируя вышесказанное можно заключить, что поздняя диагностика пролактином, как у женщин, так и мужчин, обу-

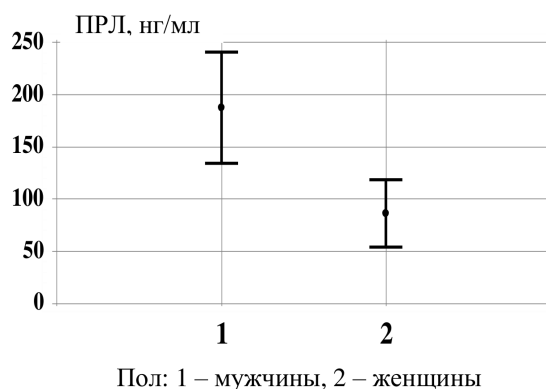


Рис. 2. Уровни пролактина в крові у больних с пролактиномой.

словлена мноюобразием клинических проявлений органической гиперпролактинемии, в частности нарушениями половой функции. У 35% больных пролактиному диагностируют на стадии инвазивной макроаденомы, размеры которой определяют выраженность неврологических и нейроофтальмологических жалоб. Выявлено, что у мужчин органическая гиперпролактинемия характеризуется длительным асимптомным течением

за счет различной степени выраженности жалоб общего характера, что явилось основной причиной поздней диагностики заболевания. Выявленные нами особенности клинического течения пролактином свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к диагностике и лечению органической гиперпролактинемии у мужчин и женщин.

ВЫВОДЫ

1. Основными специфическими клиническими проявлениями органической гиперпролактинемии, как у женщин, так и мужчин, являются различной степени выраженности нарушения половой функции.
2. У 35% больных пролактиному диагностируют на стадии инвазивной макроаденомы, размеры которой обуславливают выраженность неврологических и нейроофтальмологических жалоб.
3. У мужчин органическая гиперпролактинемия характеризуется длительным асимптомным течением за счет различной степени выраженности жалоб общего характера, что является основной причиной поздней диагностики пролактиномы на стадии инвазивной макроаденомы. Уровень пролактина на момент диагностики пролактиномы у мужчин значительно выше, чем у женщин.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Verhelst J, Abs R. *Treat Endocrinol* 2003; 2(1):23-32.
2. Marova EI. *Nejrojendokrinologija, Jaroslavl*, 1999:506 p.
3. Beckers A, Adam C, Ciccarella A, et al. *ENEA abstr. Congress, Sorrento*, 2004:23.
4. Kravchun NA. 100 izbrannyh lekcij po jendokrinologii, *Har'kov*, 2009: 842-847.
5. Ciccarella A, Daly AF, Beckers A. *Pituitary* 2005; 8(1):3-6.
6. Korneeva IE. Klinika, diagnostika i lechenie besplodija u zhen-shhin s funkcional'noj giperprolaktinemiej, *Moskva*, 2003:20 p.
7. Horseman ND. Prolactin, *Boston*, 2001:184 p.
8. Dedov II, Mel'nichenko GA, Romancova TI. Sindrom giperpro-laktinemii, *Moskva*, 2004:98 p.
9. Mel'nichenko GA, Marova EI, Dzeranova LK. Diagnostika i lechenie nejrojendokrinnih zabolevanij, *Moskva*, 2003:256 p.
10. Vance ML, Thorner MO. Hyperprolactinemic syndromes and management, *Philadelphia*, 1989:408-418.
11. Melmed S, Casanueva F, Andrew R, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96(2):273-288.
12. Klimov AN, Nikul'cheva JuG. Obmen lipidov i lipoproteidov i ih narushenija, *Sankt-Peterburg*, 1999:505 p.
13. Kars M, et al. *Netheland J Med* 2010; 68(3):104-112.
14. Colao A, Lombardi G. *Lancet* 1998; 352:1455-1461.
15. Levy MJ, Matharu M, Goadsby P. Curr Pain Headache Rep 2008; 12(1):74-78. Tejlor RB. Trudnyj diagnoz, *Moskva*, 1995; 1:400-418.
16. Džhanashija PH, Nazarenko VA, Nikolenko SA. Dislipidemii: klinika, diagnostika, lechenie, *Moskva*, 2000: 48 p.
17. Tejlor RB. Trudnyj diagnoz, *Moskva*, 1995; 1:400-418.
18. Beaumont J, Carlson L, Cooper RG, et al. *Bull WHO* 1970; 43:891.

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ МАНІФЕСТАЦІЇ І КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПРОЛАКТИНОМ

Гогітідзе Т. Г.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
admin@iper.com.ua*

Обстежено 40 хворих (6 чоловіків і 34 жінки) з пролактиномою. Проведено кількісний та якісний аналіз скарг на момент маніфестації захворювання і обстеження. Основним специфічним клінічним проявом патологічної гіперпролактинемії у жінок і чоловіків є порушення статевої функції. Виразність скарг загального характеру у чоловіків маскує клінічну симптоматику гіперпролактинемії та утруднює своєчасну діагностику пролактиноми. Частота неврологічних і нейроофтальмологічних скарг у хворих з пролактиномою залежить від розмірів аденоми гіпофіза. У 15% хворих пролактиноми характеризуються тривалим безсимптомним перебігом і діагностуються на стадії інвазивної макроаденоми.

К л ю ч о в і с л о в а: пролактинома, пролактин, аденома гіпофіза.

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПРОЛАКТИНОМ

Гогитидзе Т. Г.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
admin@iper.com.ua*

Обследовано 40 больных (6 мужчин и 34 женщины) с пролактиномой. Проведен качественный и количественный анализ жалоб на момент манифестации заболевания и обследования. Основным специфическим клиническим проявлением патологической гиперпролактинемии у женщин и мужчин является нарушение половой функции. Выраженность жалоб общего характера у мужчин маскирует клиническую симптоматику гиперпролактинемии и затрудняет своевременную диагностику пролактиномы. Частота неврологических и нейроофтальмологических жалоб у больных с пролактиномой зависит от размеров аденомы гипофиза. У 15% больных пролактиномы характеризуются длительным бессимптомным течением и диагностируются на стадии инвазивной макроаденомы.

К л ю ч е в ы е с л о в а: пролактинома, пролактин, аденома гипофиза.

GENDER FEATURES OF MANIFESTATION AND CLINICAL COURSE OF PROLACTINOMA

T. G. Gogitidze

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
admin@iper.com.ua*

It was studied 40 patients (6 men and 34 women) with prolactinoma. It was conducted a quantitative and qualitative analysis of complaints at the time of disease manifestation and examination. The main specific clinical manifestations of pathological hyperprolactinemia in women and men have impaired of sexual function. Severity of complaints of a general nature for men concealed clinical symptoms of hyperprolactinemia and complicates timely diagnosis of prolactinoma. The frequency of neurological and neuro-ophthalmic complaints in patients with prolactinoma depends on the size of the hypophysis adenoma. In 15% of patients prolactinomas characterized by a long asymptomatic and are diagnosed at a stage invasive macroadenomas.

K e y w o r d s: prolactinoma, prolactin, hypophysis adenoma.