

АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА: КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

*Т.А. Морозова, И.А. Зборовская
Кафедра госпитальной терапии ВолГМУ*

Аденомы гипофиза встречаются довольно часто (15—17%). Хроническая гиперпродукция гормонов аденогипофиза снижает качество жизни.

При гиперпролактинемии около 30% пациентов бесплодные. Смертность при кортикотропных и соматотропных опухолях гипофиза превышает популяционную в 5–10 раз. На аутопсии у 25% умерших находят аденомы гипофиза без указания на эндокринные заболевания. С возрастом частота опухолей возрастает. Гиперплазия клеток гипофиза обычно происходит под влиянием гипоталамуса. Опухоли развиваются чаще всего тогда, когда одна клетка мутирует и выходит из-под физиологического контроля, обычно они моноклональны, но может быть опухоль из одного клона, а затем рецидив, но из другого клона.

В гипофизе больше всего соматотрофов (40–50%), поэтому самые большие опухоли – соматотропиномы, затем пролактотрофы (15–25%), кортикотрофы (10–20%), гонадотрофы (10%) и тиреотрофы (5%).

Классификация аденом гипофиза

По размеру

- Микроаденома гипофиза (до 10 мм)
- Макроаденома гипофиза (от 10 до 30 мм) или с распространением за пределы турецкого седла
- Мезоаденома гипофиза (от 10 до 20 мм в пределах турецкого седла)
- Гигантская аденома гипофиза (более 30 мм).

По характеру распространения

- Эндоселлярная аденома гипофиза (в пределах турецкого седла)
- С супраселлярным ростом
- С параселлярным распространением (распространение в кавернозные синусы)
- С инфраселлярным ростом
- С ретроселлярным распространением.

По характеру окрашивания

- Хромофобные
- Базофильные
- Эозинофильные

По характеру гормональной активности

- Активные
- Неактивные

По виду продуцируемых in vivo и in vitro гормонов

- ПРЛ-секретирующие (пролактинома)
- СТГ-секретирующие (соматотропинома)
- АКТГ-секретирующие (кортикотропинома)
- ТТГ-секретирующие (тиреотропинома)
- ЛГ и ФСГ-секретирующие (гонадотропинома)
- Секретирующие альфа-субъединицу
- Смешанные.

По происхождению

- Первично гипофизарные
- Вторичные (вследствие гипофункции периферических эндокринных желез)
- Обусловленные гипоталамическими нарушениями или эктопической продукцией рилизинг-гормонов.

Морфологическая характеристика аденом гипофиза

Аденомы гипофиза являются опухолями моноклонального происхождения. Они гетерогенны по своей морфологической структуре и обладают рецепторами для гипоталамических факторов, а также способны синтезировать и секретировать гормоны аденогипофиза, нейрогормоны и ростовые факторы. Аденомы обладают различными темпами роста и различной инвазивностью.

Клиническими проявлениями аденом гипофиза (mass effect) являются:

- компрессия нормальной гипофизарной ткани и развития атрофии клеток аденогипофиза
- гиперпролактинемия вследствие компрессии гипофизарной ножки
- головные боли
- сдавление оптико-хиазмального перекреста
- компрессия III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов, 1-й и 2-й ветвей тригеминуса (при экспансии опухоли в кавернозный синус)
- внутричерепная гипертензия с развитием гидроцефалии (при сдавлении дна III желудочка).

Чаще всего опухоли гипофиза возникают в возрасте 30–60 лет.

Клинические проявления аденом гипофиза

Больные жалуются на головные боли, головокружение, нарушения зрения, особенно расстройства периферического видения, нарушение половых функций, ожирение, гипертензию, отеки и др. Многие жалобы в начале заболевания являются неспецифическими и кажутся тривиальными. Изменения, происходящие с больными, могут быть замаскированными и прогрессировать постепенно, может пройти значительный период времени (несколько лет) с момента появления жалоб до установления диагноза.

Диагностика аденом гипофиза

При подозрении на аденому гипофиза обязательно провести краниографию (турецкое седло), необходим осмотр эндокринологом, окулистом (поля зрения), визуализировать гипофиз с помощью МРТ/КТ. МРТ является более предпочтительной по сравнению с КТ. Но в некоторых случаях показано и МРТ и КТ. В экстренных случаях или у пациентов, имеющих противопоказания для проведения МРТ, КТ является приемлемой альтернативой. Исследования должны проводиться в центрах с достаточным опытом в проведении подобных исследований. Необходимо уточнить характер гормональных исследований и направить пациента в специализированную клинику.

Особенностью проведения гормональных исследований является то, что однократное определение содержания гормона в сыворотке крови чаще всего не дает достоверной информации. Взятие крови должно производиться с учетом физиологических влияний.

Акромегалия

Гормон роста (ГР) подвержен циркадному ритму и стимулируется различными факторами. Самый высокий его уровень в 20-24 часа.

Повышают ГР сон, физические упражнения, прогестерон, тиреоидные гормоны, гипогликемия, стресс, бета-адреноблокаторы.

Подавляют - старение, ожирение, прием углеводов, жиров, глюкокортикоиды, альфа-адреноблокаторы.

В основном гормон роста влияет на линейный рост, но органами-мишенями являются печень, мышцы, жировая ткань, кости, хрящи. Под влиянием гормона роста формируется костная, хрящевая и мышечная ткань. У него выраженное анаболическое и контринсулярное действие (диабетогенный эффект перед ИРФ-1 (инсулиноподобный ростовый фактор)). Гормон роста повышает гликогенолиз в печени и мышцах, липолиз (в жировой ткани), инсулинорезистентность периферических тканей.

При проведении глюкозотолерантного теста подавление ГР < 1 нг/мл и более свидетельствует о том, что наличие акромегалии маловероятно. Эстрогены снижают ИРФ и повышают ГР, и это

надо учитывать, если пациенты получают эстрогены.

Клиника

Акромегалия часто начинается с головных болей, артропатий, повышения АД, сахарного диабета (СД), узлового зоба, гипогонадизма, фибромиомы матки, опухолей желудочно-кишечного тракта. Если СД трудно лечится, то необходимо исключить акромегалию.

Главные же клинические проявления - увеличение размеров кистей рук, стоп, укрупнение черт лица, утолщение кожных покровов, повышение потливости (особенно в ночное время), макроглоссия, ночное апноэ, парестезии, карпальный синдром, артралгии, артропатий, остеопороз, прогнатизм, кардиомегалия, артериальная гипертензия, нефромегалия, повышение клубочковой фильтрации, гепатомегалия. Больных беспокоят повышенная утомляемость, нарушения половых функций (НМЦ, бесплодие у женщин, импотенция у мужчин), запоры и др.

Диагностика акромегалии:

- Исходный уровень ГР и ИРФ-1
- Подавление СТГ в ходе орального теста с нагрузкой глюкозой
- МРТ/КТ головного мозга
- Осмотр окулистом (глазное дно, поля зрения)
- Краниография
- Толщина мягких тканей - 22 мм.

Лечебная тактика при соматотропинах

При макроаденомах гипофизы без хиазмального синдрома проводится медикаментозное лечение агонистами соматостатина - соматулин 30 мг 1 раз в 10-14 дней в/м или сандостатин ЛАР 20 мг 1 раз в 28 дней в/м.

Макроаденомы с супраселлярным ростом, сопровождающиеся хиазмальным синдромом, макроаденомы с инфраселлярным ростом, сопровождающиеся ликвореей, эндоселлярные аденомы требуют нейрохирургического лечения, часто с последующим назначением аналогов соматостатина, агонистов дофамина.

Пролактинома

Пролактин повышает функцию лактации, действует на водно-солевой и жировой обмен, репродукцию. Органы мишени - молочные железы, матка, мозг. Главные стимуляторы пролактина - эстрогены.

Повышают пролактин стресс, половой акт, прием пищи, циклические гормональные изменения, беременность, роды, кормление грудью, сон, физические упражнения, раздражение сосков, повреждения грудной клетки, неонатальный период, внутриматочная спираль.

Препараты, способствующие повышению уровня пролактина:

- психотропные препараты (фенотиазиды, нейролептики)
- метилдопа, резерпин, карбидопа и другие адренергические ингибиторы
- метоклопрамид, сульпирид
- эстрогены и эстрогенсодержащие оральные контрацептивы.

Причины патологического повышения уровня пролактина:

- заболевания гипоталамуса
- заболевания гипофиза, в том числе пролактинсекретирующие аденомы гипофиза и другие аденомы гипофиза с различной гормональной активностью
- синдром "пустого" турецкого седла
- первичный гипотиреоз
- почечная и печеночная недостаточность
- нейрогенная гиперпролактинемия.

Пролактин участвует в репродуктивной функции, регулирует функции головного мозга, контролирует рост, регулирует водно-солевой и основной обмен.

Клинические проявления гиперпролактинемии

- Нарушение менструального цикла, эндометриоз
- Гинекомастия, снижение потенции
- Галакторея
- Бесплодие (первичное и вторичное)
- Головные боли
- Нарушение зрения
- Увеличение массы тела
- Слабость, утомляемость, сонливость
- Нарушение эмоциональной сферы.

Диагностика пролактином

Необходимы гормональные исследования пролактина (ПРЛ), ЛГ, ФСГ, ТТГ, свТ4, тестостерона/эстрадиола, спермограмма (у мужчин), краниография, УЗИ органов малого таза (у женщин), МРТ/КТ головного мозга, осмотр окулистом (глазное дно, поля зрения), определение антител к пролактину и поверхностным антигенам клеток аденогипофиза.

Пролактин необходимо определять неоднократно (2-3 определения). Определять надо натощак, в спокойной обстановке.

Лечебная тактика при пролактиномах

Медикаментозное лечение агонистами дофамина (после достижения нормопролактинемии контроль уровня ПРЛ 1 раз в 3-6 мес, осмотр окулистом 1 раз в 6 мес, МРТ-контроль 1 раз в 12 мес. При неэффективности или непереносимости агонистов дофамина проводится лечение аналогами соматостатина - соматулин 30 мг в/м 1 раз в 10-14 дней, сандостатин ЛАР - 20 мг в/м 1 раз в 28 дней.

Широко применяют эрголиновые (производные алкалоидов спорыньи):

- препараты 2-бromo-альфа-эргокриптина (бромокриптин, бромэргон)
- препараты 2-бromo-альфа-эргокриптина и 2-бromo-бета-эргокриптина мезилата (абергин)
- препараты каберголина (достинекс 2 мг в неделю);

неэрголиновые (производные трициклических бензогуалинов) - препарат квинаголида (норпролак).

Макроаденомы с супраселлярным ростом, сопровождающиеся хиазмальным синдромом, с инфраселлярным ростом, сопровождающиеся ликвореей, требуют нейрохирургического лечения с последующим назначением агонистов дофамина. Лучевая терапия малоэффективна при пролактиномах.

Кортикотропинома

Выработка кортизола стимулируется АКТГ. Минералокортикоиды мало стимулируются АКТГ.

Гиперкортицизм бывает патологический и физиологический.

Патологический эндогенный - болезнь Иценко - Кушинга, обусловленная опухолью гипофиза или гиперплазией кортикотрофов аденогипофиза.

- АКТГ - эктопированный синдром, обусловленный опухолями эндокринной и неэндокринной систем

- Физиологический гиперкортицизм - во время беременности и юношеский - нейроэндокринный синдром.

Физиологические эффекты гормонов коры надпочечников

Глюкокортикоиды

- увеличение скорости глюконеогенеза, снижение утилизации глюкозы периферическими тканями
- катаболическое действие (усиление протеолиза)
- ингибирование синтетической активности фибробластов и остеобластов
- уменьшение всасываемости и усиление экскреции кальция
- регуляция липолиза и липогенеза
- подавление активности нейтрофилов и моноцитов.

Минералокортикоиды

Поддержание баланса электролитов в жидкости организма, контроль над содержанием воды и уровнем АД. Необходимо дифференцировать патологический гиперкортицизм от физиологического. Проводят пробу с дексамеазоном.

1-й этап - малая дексаметазоновая проба: в первый день в 8.00 проводится забор крови для

определения уровня кортизола; в 23.00 дают внутрь 1 мг дексаметазона. На следующий день в 8.00 проводится забор крови для определения уровня кортизола. У здоровых людей назначение дексаметазона приводит к подавлению секреции кортизола более чем в 2 раза.

2-й этап - определение ритма секреции АКТГ в плазме крови. Большая дексаметазоновая проба.

В первый день в 8.00 забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 24.00 назначают 8 мг дексаметазона внутрь. На второй день в 8.00 проводится забор крови для определения уровня кортизола.

При болезни Иценко - Кушинга, как правило, происходит снижение уровня кортизола на 50% от исходного. При надпочечниковой форме синдрома Кушинга снижение уровня кортизола не происходит.

3-й этап - топическая диагностика патологического процесса:

- краниография
- МРТ/КТ головного мозга
- УЗИ надпочечников
- МРТ или КТ надпочечников.

Дополнительные методы исследования:

- АКТГ, кортизол в плазме
- суточный ритм кортизола в плазме
- свободный кортизол в моче.

Клинические анализы крови и мочи

- Биохимический анализ крови: калий, натрий, кальций ионизированный, фосфор, креатинин, общий белок, АСТ, АЛТ
- Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника
- Денситометрия поясничного отдела позвоночника
- Определение глюкозы в крови и проведение глюкозо-толерантного теста
- ЭКГ, ЭхоКГ
- Офтальмоскопия с периметрией
- Консультация окулиста, нейрохирурга.

Клинические проявления схожи у всех форм гиперкортицизма

- Диспластическое ожирение (91%)
- Артериальная гипертензия (94%)
- Трофические изменения кожи (77%)
- Системный остеопороз (70-90%)
- Миопатия
- Нарушение углеводного обмена
- Энцефалопатия (75%)
- Вторичный иммунодефицит
- Вторичный гипогонадизм.

Методы лечения

- Хирургический метод (трансфеноидальная аденомэктомия, адrenaлэктомия)
- Лучевой метод (протонотерапия, опухоль гипофиза менее 15 мм - дистанционная гамма-терапия, но сейчас от нее отказываются)
- Медикаментозная терапия - блокаторы стероидогенеза (маммолит, низорал, ориметен)
- Симптоматическая терапия.

Основные факторы, определяющие выбор метода лечения при аденомах гипофиза

- Состояние зрения
- Размер и характер роста аденомы
- Характер гормональных нарушений
- Возраст больного, наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний
- Желание больного.

Основные методы лечения аденом гипофиза

- Нейрохирургический:
 - трансназальная аденомэктомия;
 - транскраниальная аденомэктомия
- Медикаментозный:
 - агонисты дофамина;
 - аналоги соматостатина
- Лучевой:
 - протонотерапия;
 - телегамматерапия "гамманож"
- Комбинированный (т.е. сочетание нескольких указанных методов).