

УДК 618.1:616.732

Е.Е. Храмова, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, В.П. Ильин, Е.И. Макеева

**ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕВУШЕК С ГОРМОНОНЕАКТИВНЫМИ МИКРОАДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА**

ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

*В данной работе представлены результаты обследования 171 девушки с нарушениями секреции пролактина различного генеза. Проведена оценка клинико-anamnestических данных, физического развития, полового созревания и становление менструальной функции у девушек с нарушениями секреции пролактина и наличия микропролактиномы и неактивной микроаденомы гипофиза. Показано, что у девушек с микропролактиномой и неактивной микроаденомой гипофиза ведущими жалобами являются головные боли и нарушение процессов полового созревания, расстройства менструальной функции. Обоснована целесообразность применения дофаминомиметиков у девушек с неактивными микроаденомами гипофиза.*

**Ключевые слова:** микроаденома, пролактин, подростки, репродуктивные нарушения

**FEATURES OF BECOMING OF REPRODUCTIVE SYSTEM IN GIRLS WITH THE INACTIVE MICROADENOMA OF THE HYPOPHYSIS**

Е.Е. Khramova, L.I. Kolesnicova, L.V. Suturina, V.P. Ilyin, E.I. Makeeva

Scientific Center of Medical Ecology ESSC SB RAMS, Irkutsk

*In the given work results of inspection of 171 girls with infringements of secretion mammogen various genesis are presented. The estimation clinical-anamnesic data, physical development, puberty and becoming catamenial functions at girls with infringements of processes of secretion mammogen both presence microprolactinoma and an inactive microadenoma of a hypophysis is lead. It is shown, that at girls with microprolactinoma and an inactive microadenoma of a hypophysis leading complaints are headaches and infringement of processes of puberty, frustration catamenial functions. The expediency of application dopamine agonists at girls with an inactive adenoma of a hypophysis is proved.*

**Key words:** microadenoma, prolactin, teenagers, reproductive infringements

С внедрением в начале 70-х годов в клиническую практику методов определения содержания пролактина одним из приоритетных направлений клинической эндокринологии стало изучение нарушений секреции этого гормона. Гиперпролактинемия является широко распространенным эндокринным расстройством, биохимическим маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции [3].

За последнее время достигнут значительный прогресс в изучении этиологии, патогенеза, диагностики и лечения эндокринных заболеваний, связанных с нарушением продукции пролактина (ПРЛ). Но, несмотря на его очевидную значимость в репродуктивной эндокринологии взрослых, роль гиперпролактинемии (ГП) в формировании патологии в детском и подростковом возрасте изучена явно недостаточно. Синдром ГП является актуаль-

ной и приоритетной проблемой отечественной нейроэндокринологии детского и подросткового возраста, что диктует необходимость дальнейшего ее научного развития и широкого внедрения полученных результатов в клиническую практику.

Одной из причин ГП является пролактинсекретирующая аденома гипофиза. Гормональным маркером этого заболевания принято считать уровень ПРЛ более 100 нг/мл [1, 2]. Остаются нерешенными вопросы тактики в отношении больных с повышением уровня ПРЛ до 100 нг/мл, так называемая пограничная, или «умеренная» гиперпролактинемия. Влияние стойкой умеренной ГП на организм изучено недостаточно. Часто возникает вопрос, является ли умеренное повышение ПРЛ одним из вариантов течения заболевания или представляет собой этап в дальнейшем развитии

значительной ГП и классической симптоматической триады [3]. На долю опухолей гипофиза приходится 10 % всех внутричерепных новообразований. Поскольку опухоли гипофиза чаще всего диагностируют в молодом возрасте и успешно лечат, важно тщательно диагностировать их и правильно выбрать терапевтическую тактику.

**ЦЕЛЬ**

Выявить особенности полового созревания, оценить состояние гонадотропной функции гипофиза при гормононеактивных микроаденомах гипофиза.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследована 171 пациентка в возрасте 11 – 17 лет (средний возраст  $14,8 \pm 0,15$  лет).

Критериями исключения из исследования явились патология щитовидной железы, заболевания надпочечников, гипергонадотропные состояния, прием оральных контрацептивов.

Всем девушкам проведены общеклинические, биохимические исследования, определены уровни гормонов в сыворотке крови, по показаниям проведены лекарственные пробы, УЗИ органов малого таза и щитовидной железы, инструментальные и методы обследования МРТ (КТ) головного мозга с прицельным исследованием sella turcica.

На основании обследования выделены следующие группы: первая – девушки с функциональной гиперпролактинемией (n = 20), вторая – с микропролактиномами гипофиза (n = 85), третья – гормононеактивными микроаденомами гипофиза (n = 35), группа контроля (n = 31).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У подростков с гиперпролактинемией (ГП) перинатальный и постнатальный период чаще всего отягощены гипоксически-травматической энцефалопатией с гипертензионно-гидроцефальным синдромом и нервно-рефлекторной гипервозбудимостью. В младенчестве отмечена высокая распро-

раненность синдрома малой мозговой дисфункции и хронической внутричерепной гипертензии [4].

При анализе течения перинатального периода выявлено, что во всех группах имелись осложнения течения беременности (гестоз, угроза прерывания беременности, внутриутробная гипоксия плода). Наиболее значимые нарушения выявлены во второй и первой группах – 82,4 % и 65 % соответственно.

Кроме этого у подростков с ГП отмечена высокая частота функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и патологии мочевыводящей системы [4].

При изучении анамнеза выявлено, что во всех группах девушки в детстве перенесли три и более детских инфекций. Чаще всего это были ветряная оспа, краснуха и частые острые респираторные вирусные инфекции. В группе с функциональной гиперпролактинемией – 80 %, микропролактиномами гипофиза – 72,9 %, гормононеактивными микроаденомами гипофиза – 42,8 %, группе контроля – 45 %. Кроме этого у подростков выявлена и сопутствующая соматическая патология – хронические тонзиллиты, пиелонефриты и заболевания желудочно-кишечного тракта. В первой группе 80 % подростков имели хронические заболевания, во второй – 68 %, в третьей – 57 % и в группе контроля – 26 % (рис. 1).

Одной из самых частых жалоб у девушек с микропролактиномами гипофиза и неактивными микроаденомами гипофиза были жалобы на головные боли (100 %), при функциональной гиперпролактинемии – 85 %. Жалобы на слабость и сонливость, снижение памяти и зрения так же достоверно чаще встречались во второй и третьей группах ( $p < 0,00001$ ). При анализе особенностей клинических проявлений у девушек с микропролактиномами и гормононеактивными микроаденомами гипофиза отмечено, что частота головных болей достоверно чаще встречалась во второй и третьей группах, причем головные боли имели выраженный, продолжительный характер. Применение анальгетиков с целью обезболивания не приносило облегчения (рис. 2).

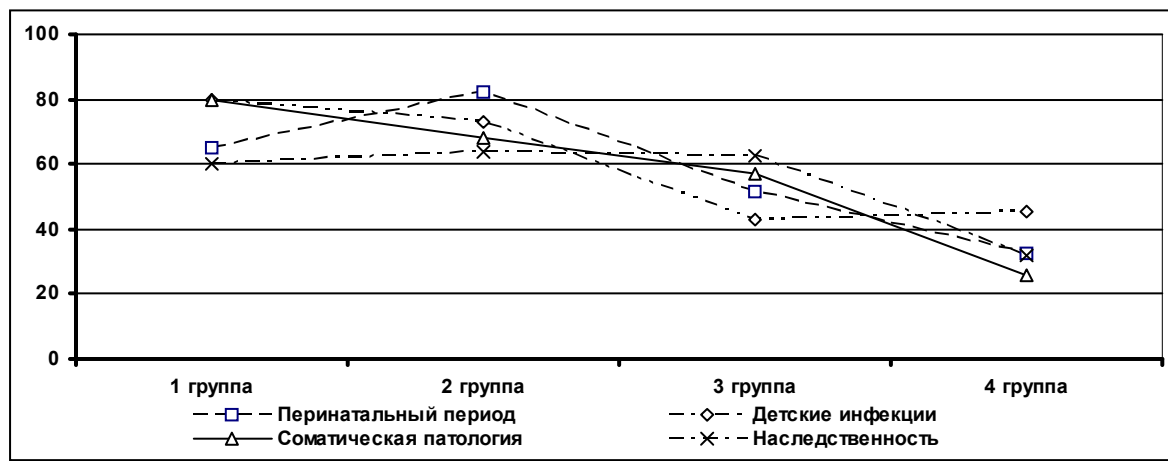


Рис. 1. Данные анамнеза.

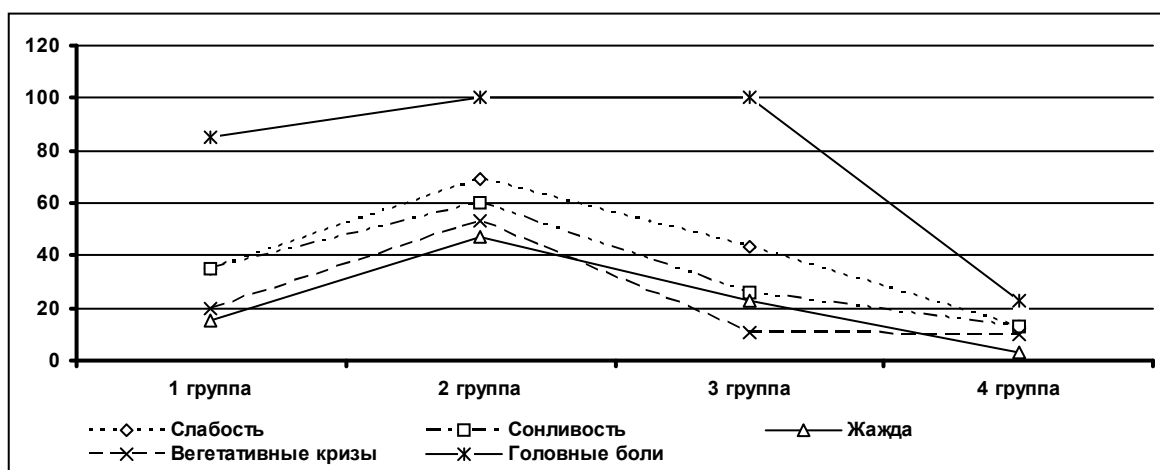


Рис. 2. Анализ жалоб.

Физическое развитие обследованных девушек по средним величинам различий не имело. При оценке индекса массы тела (ИМТ) мы выявили, что имели дефицит веса (ИМТ менее 18 кг/м<sup>2</sup>) девушки с функциональной гиперпролактинемией – 15 %, микропролактиномами и гормононеактивными микроаденомами гипофиза – 16 %, в группе контроля дефицита веса у девушек не выявлено, избыток массы тела. Избыток массы тела и ожирение имели 15 % девушек с функциональной гиперпролактинемией, 21 % подростков с микропролактиномами гипофиза, 28 % – гормононеактивными микроаденомами гипофиза, в группе контроля только 13 % девушек имели избыток веса.

Степень развития вторичных половых признаков (оценивалась по Таннеру). Для правильной оценки степени развития вторичных половых признаков в зависимости от возраста девушки разделены по возрастам: группа 11–13 лет, 14–15 лет, 16–17 лет. В возрастной группе 11–13-летних подростков выявлено следующее: соответствие возрасту в группе с функциональной гиперпролактинемией и группе контроля – 15–16 % соответственно, во второй и третьей группах девушек с правильным появлением вторичных половых признаков не выявлено. Отсутствие признаков полового созревания в группе с микропролактиномами и гормононеактивными микроаденомами гипофиза выявлено у 5,8–8,5 % подростков, в первой и четвертой группах девушек с отсутствием признаков полового созревания не выявлено.

В возрастной группе 14–15-летних развитие вторичных половых признаков соответствовало возрасту у 30 % девушек с функциональной гиперпролактинемией и у 25,8 % девушек группы контроля, во второй и третьей группах только 10,5–28 % девушек имели правильное развитие вторичных половых признаков. Замедленное половое созревание в этой возрастной группе имели 10 % девушек с функциональной гиперпролактинемией, 25,8 % девушек с микропролактиномами гипофиза, 17,1 % подростков гормононеактивными микроаденомами гипофиза и в группе контроля –

13 % подростков. Отсутствие признаков полового созревания отмечалось в первой, второй и третьей группах 10–11 – 8,5 % соответственно.

В возрастной группе 16–17-летних развитие вторичных половых признаков соответствовало возрасту у 15 % девушек с функциональной гиперпролактинемией и 35,4 % девушек группы контроля. У девушек с микропролактиномами гипофиза правильного появления вторичных половых признаков не выявлено. В группе подростков с гормононеактивными микроаденомами гипофиза только у 14,2 % выявлена правильная последовательность появления вторичных половых признаков. Замедленное половое созревание отмечалось только в группе с микропролактиномами и гормононеактивными микроаденомами гипофиза (22 пациентки, 8,5 %), отсутствие полового созревания выявлено у 14,1 % девушек с микропролактиномами. Средний возраст прихода первой менструации в группе девушек с микропролактиномами и гормононеактивными микроаденомами гипофиза составил  $12,6 \pm 1,3$  лет, что не отличалось от популяционной нормы и показателей группы девушек с функциональной гиперпролактинемией ( $12,3 \pm 1,2$  лет). Но необходимо отметить, что ни у одной пациентки с микропролактиномами и гормононеактивными микроаденомами гипофиза не было регулярных менструаций: у 28,2 % (24) – первичная аменорея, а у 24,7 % (21) – вторичная аменорея, у остальных – задержки менструаций до 3 месяцев, у некоторых пациенток – обильные, длительные менструации (табл. 1).

При определении средних значений гормональных показателей у девушек с микропролактиномами и гормононеактивными микроаденомами гипофиза нами выявлены статистически значимые снижения уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и общего трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) по сравнению с группой контроля и функциональной гиперпролактинемией ( $p < 0,0000$ ). При анализе средних значений гонадотропинов у девушек с микропролактиномой выявлено значимое снижение уровня фолликулостимулирующего (ФСГ) и повыше-

Характер менструальной функции

Показатель	1 группа (n = 20)		2 группа (n = 85)		3 группа (n = 35)		4 группа (n = 31)	
Возраст менархе	12,3 ± 0,31		12,7 ± 0,19		12,6 ± 0,23		12,6 ± 0,25	
Регулярные	<b>35</b>	7	–	–	14,3	5	<b>65</b>	20
Задержки на 1 мес.	<b>15</b>	3	<b>9,4</b>	8	<b>14,3</b>	5	6,4	2
Задержки на 2 мес.	<b>20</b>	4	<b>22</b>	18	<b>31,4</b>	11	9,7	3
Задержки на 3 мес.	–	–	<b>16,5</b>	14	–	–	3,2	1
Аменорея I	<b>25</b>	5	<b>24</b>	20	<b>26</b>	9	13	4
Аменорея II	5	1	<b>29</b>	25	<b>14,3</b>	5	5,2	1

ние лютеинизирующего гормонов (ЛГ) в сравнении с группой контроля ( $p$  меньше 0,0000 и  $p = 0,02$  соответственно). У девушек с гормоннеактивными микроаденомами выявлено статистически значимое снижение уровня ЛГ ( $p < 0,0007$ ) при неизменном ФСГ. При исследовании уровня андрогенов выявлено статистически значимое повышение уровня 17ОНП и  $T_c$  ( $p < 0,000$  и  $p = 0,01$  соответственно).

На фоне длительной в течение 1 – 2 лет терапии дофаминомиметиками (бромкриптин, каберголин) девушек с гормоннеактивными микроаденомами гипофиза и микропролактиномами улучшилось общее самочувствие: уменьшились головные боли, слабость и утомляемость ( $p = 0,001$ ), восстановился ритм менструаций. Напротив, у девушек с гормоннеактивными микроаденомами гипофиза, не получавших лечения агонистами ДА, мы выявили ухудшение общего самочувствия (увеличение жалоб на головные боли, утомляемость и жажду), а также стойкое нарушение менструального цикла.

При анализе средних значений гормональных показателей на фоне терапии агонистами ДА повышается секреция тиреотропного гормона, общего трийодтиронина и свободного тироксина, снижается секреция андрогенов, значимо снижается секреция пролактина. Положительная динамика отмечена и по данным МРТ в группе с микропролактиномами гипофиза, у 65 % подростков произошел регресс опухоли, 28 % – уменьшение размеров и в 2 % случаев – образование интраселлярной кисты. У 77 % девушек с гормоннеактивными микроаденомами гипофиза отмечено обратное развитие микроаденомы, у 23 % – уменьшение размеров опухоли. В группе девушек, не получавших лечения, мы отмечали увеличение размеров микроаденомы ( $1,8 \pm 0,2$ ).

### ВЫВОДЫ

Таким образом, ведущими жалобами у девушек с микроаденомами гипофиза являются головные боли, слабость, снижение памяти и зрения, замедленное появление вторичных половых признаков и нарушение ритма менструаций. В гормональном фоне выявляется снижение функции щитовидной железы, нарушение секреции гонадотропинов, повышение секреции андрогенов.

Назначение дофаминомиметиков у девушек с микропролактиномами и гормоннеактивными микроаденомами гипофиза приводит к улучшению общего самочувствия, восстановлению ритма менструаций, нормализации гормонального фона и уменьшению (регрессу) опухоли.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М., 1985.
2. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990.
3. Результаты длительного наблюдения за больными с умеренной гиперпролактинемией / Г.А. Мельниченко, Е.А. Марова, Т.И. Романцева, В.А. Черноглов // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 18.
4. Цветкова Н.И. Патологическая гиперпролактинемия у детей и подростков: акушерские, перинатальные, неврологические и соматические факторы риска / Н.И. Цветкова, Д.Е. Шилин // Актуальные проблемы современной эндокринологии. Матер. IV Всеросс. конгр. эндокринологии. Санкт-Петербург, 1 – 5 июня 2001 г. – СПб., 2001. – С. 651.