

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

©З. Ю. Халимова, Ф. С. Хамедова, Г. Д. Абдуллаева

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии,  
г. Ташкент, Узбекистан*

**РЕЗЮМЕ.** Проведенные клинические исследования с целью сравнительной оценки особенностей дифференциальной диагностики, клинического течения и прогноза больных с наследственно-семейной и спорадической формами неактивной аденомы гипофиза показали, что у больных с НАГ распространенность семейной формы составляет 29,6 %, и, в отличие от спорадической формы, ассоциируется с более ранними клиническими проявлениями, агрессивным течением, большим числом клинических симптомов, ранним развитием рефрактерности к терапии, неблагоприятным прогнозом заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неактивная аденома гипофиза (НАГ); спорадическая НАГ; наследственно-семейная НАГ.

**Введение.** Дифференциальная диагностика неактивной аденомы гипофиза (НАГ) на молекулярно-клеточном и генетическом уровнях до сих пор представляет большие трудности для нейроэндокринологов [3, 12]. Значительное место в этой проблеме занимают семейные случаи НАГ, которые встречаются от 1 до 5 % среди всех аденом гипофиза [10]. По данным FIPA – family isolated pituitary adenomas (изолированная семейная аденома гипофиза) не связана с множественными эндокринными неоплазиями (MEN-1) и Карни-комплексом (CNC) [5, 8]. Предполагается, несмотря на то, что при НАГ отсутствуют типичные клинические симптомы, характерные для доброкачественных внутримозговых опухолей, у пациентов с FIPA они имеют свои некоторые особенности [10]. Морфологически НАГ известен как *endocrinologically Silent* – нулевые ячейки и / или нефункциональные клетки гипофиза [1, 7]. При этом 20 % из этих образований являются гормонально неактивными, и из этих 20 % ещё 20 % увеличиваются в размере в среднем в течение 50 месяцев и дают характерную симптоматику [2, 8]. Выявленные различия в большей степени связаны с морфологическим подходом к изучению семейного анамнеза, без учёта составления родословной, клинического обследования подозреваемых родственников. В большинстве контролируемых популяционных исследований по оценке распространённости НАГ не проводилось разделение на категории: семейные или несемейные. Частично это может быть обусловлено отсутствием доказательной базы клинических и морфологических параметров, которые позволили бы прогнозировать семейно-наследственные случаи НАГ и отличать их от спорадических, негенетических причин поражения гипофиза. Это определяет актуальность проблемы, подчёркивает необхо-

димость проведения углубленных исследований в указанном направлении.

**Цель** исследования – сравнительная оценка особенности дифференциальной диагностики и клинического течения патологии у больных с наследственно-семейными и спорадическими НАГ.

**Материал и методы исследования.** В течение 2007–2014 гг. в РСНПМЦЭ в процессе клинического обследования был выявлен 71 пациент в возрасте от 18 до 70 лет ((44,5±3,85) года) с интраселлярной НАГ. Верификация диагноза проводилась на основании данных клинических проявлений, результатов магниторезонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ), ИФА-исследования сыворотки крови – определение гипофизарных гормонов. В диагностике НАГ в наших исследованиях важное место занимал сбор семейного анамнеза для установления наследственной предрасположенности к этому заболеванию. Семейный анамнез выясняли с помощью стандартной анкеты «Семейный анамнез» – FIPA, ВОЗ, 2005) [6, 12]. Вместе с тем сходный эффект могут вызывать и факторы среды: так, учащение случаев НАГ среди родственников может объясняться суммарным действием этих факторов [5, 6, 9]. Случаи заболевания НАГ регистрировали у родственников I степени родства (родители, родные братья и сестры, дети). Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного двух пораженных родственников или более. Критериями исключения из обследования были больные НАГ с пролактиномами, соматотропиномами, гонадотропиномами, болезнью Иценко–Кушинга, тиротропиномами, гипогонадизмом и акромегалией, больные после лучевой терапии и пациенты с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы, в том числе с сахарным диабетом, а

также с множественными эндокринными неоплазиями (MEN-I) и CNC, которые возникают в связи с мутацией в генах MEN1 и PRKARIA соответственно [3, 8]. Согласно поставленной цели исследования больные с НАГ были поделены на две альтернативные группы: 1 группа – 50 (70,4 %) пациентов со средовыми факторами без отягощённого семейного анамнеза, и 2 – 21 (29,6%) пациент с отягощенным семейным анамнезом, в том числе с панмиксией – 9 (2,7 %), с инбридингом – 12 (16,9 %) пациентов. Статистические расчеты проведены в программной среде Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel, 2003 и Statistica version 6.0, 2003. Полученные данные отражены в виде ( $M \pm m$ ), где M – среднее значение вариационного ряда, m – стандартная ошибка среднего значения. Достоверность различий между независимыми выборками определяли по t-критерию Стьюдента. Достоверность различий между средними принимали при  $P < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Оценку клинической картины у больных НАГ проводили путем анализа основных жалоб на момент установления заболевания. При этом придерживались предложенной схемы-опросника, включающей оценки зрительных, половых, неврологических и общих нарушений [2]. Необходимо подчеркнуть, что практически у всех больных НАГ заболевание было выявлено случайно, после многократных обращений к врачам. В результате анализа полученных данных установлено, что у больных НАГ редко встречаются отдельные симптомы, чаще они сочетаются и / или в большей степени выявляется многосимптомность заболевания – по 3–5 симптомов одновременно. Сочетание 2–3 симптомов заболевания в 1 группе выявлено у 17 (34,0 %), многосимптомность – у 20 (40,0 %) и моносимптомность – у 13 (26,0 %) обследованных. Во 2 группе сочетание 2–3 симптомов выявлено у 7 (33,3 %), многосимптомность – у 13 (61,9 %) и моносимптомность у 1 (4,8 %) пациента. Как в 1, так и во 2 группе у больных НАГ важными клиническими проявлениями были – половые нарушения у 64 и 90,5 %, снижение зрения – у 36 и 76,2 %, головные боли – у 54 и 80,9 %, отсутствие менструаций – у 22,0 и 28,0 %, нарушение менструального цикла – у 18,0 и 23,8 % в возрасте женщин до 50 лет, а у мужчин до 55 лет – нарушение половых функций – у 24,0 и 38,1 %. У женщин 1 группы длительность заболевания чаще встречается до 20 и более 21 года – у 28 и 20 %, сходная картина в этой группе отмечается и у мужчин – у 20 и 12,5 %. Во 2 группе среди женщин до 5 и 10 лет соответственно 14,3 и 28,6 %, а среди мужчин также – до 5 – 19,0 %, до 10 – 9,5 %, до 20 лет – у 14,3 %. По

размеру опухоли гипофиза у больных с неактивной аденомой в 1 группе чаще выявляются до 10 и 20 мм, у женщин – 34 и 16,0 %, у мужчин – 26,0 и 18,0 %, тогда как у больных 2 группы, как у женщин, так и у мужчин – до 20 и гигантские 28,6–19,0 % и 9,5–33,3 % (табл. 1). Следует отметить, что у больных 2 группы с наследственными признаками НАГ, чаще чем у больных 1 группы – без наследственных признаков, – преобладают частота клинических признаков, таких как половые нарушения – 26,5 %, снижение зрения – на 40,2 %, головные боли – на 26,5 %, двоение в глазах – на 15,0 %, зрительный дискомфорт – на 12,5 %, обонятельные нарушения – на 19,8 %, вегетативные кризы – на 12,3 %, по длительности заболевания среди женщин до 5 и 20 лет – на 12,3 и 24,6 %, но в меньшей степени до 20 и более 21 года – на 23,2 и 15,2 %, а среди мужчин такой разницы не обнаружено. Опухоли до 20 мм и гигантские чаще преобладали у женщин 2 группы, и в меньшей степени до 10 мм – на 29,2 %, а среди мужчин во 2 группе размеры опухоли до 10 мм – меньше чем в 1 группе на 21,2 %, а с гигантскими, наоборот, больше – на 31,3 %.

Несомненно, на частоту клинических признаков заболевания НАГ влияли размеры опухоли.

В 1 группе при анализе частоты жалоб на зрительные нарушения выявлено снижение остроты зрения у больных НАГ с опухолью до 10 мм у 10 % обследуемых, до 20 мм – у 70,0 %, с гигантскими – у 100 %, во 2 группе – у 50,0 %, 87,5 % и 72,7 %. У больных 1 и 2 групп с опухолью до 10 мм не выявлено жалоб на ограничение поля зрения, отсутствие зрения, диплопию, жжение в глазах и слезотечение, тогда как у пациентов с опухолями до 20 мм и с гигантскими эти симптомы выявлялись: при опухоли до 20 мм в 1 группе больных НАГ снижение остроты зрения выявлено у 70,6 % больных, во 2 – у 87,5 %, с гигантскими опухолями в 1 и 2 группах соответственно в 100,0 и 72,7 % случаев. В 1 группе ограничение поля зрения у больных с опухолью до 20 мм и с гигантскими выявлено у 5,9 и 33,3 %, случаи диплопии и слезотечения также выявлялись в этих пределах. Во 2 группе ограничение поля зрения, жжение в глазах и слезотечение выявлено у больных НАГ с опухолями до 20 мм и гигантскими в 12,5 и 9,1 % случаях, диплопия – в 12,5 и 27,3 % случаях и 1 (9,1%) пациент был с отсутствием зрения (табл. 2). Необходимо указать, что у больных 2 группы, по сравнению с больными 1 группы, при опухоли до 20 мм преобладала частота жалоб на снижение остроты зрения – на 16,9 %, ограничение поля зрения, диплопию, слезотечение – на 6,6 %, жжение в глазах – на 12,5 %; с гигантскими опухолями – отсутствие зрения и

Таблиця 1. Признаки захворювання при аналізі історій болізни у боліх НАГ в ісслеуемих групах в сравнітельном аспекте

Признак	1 група, n=50		2 група, n=21		Δ, % 2-1
	абс.	%	абс.	%	
Половые нарушения	32	64,0	19	90,5	+26,5
Снижение зрения	18	36,0	16	76,2	+40,2
Головные боли	27	54,0	17	80,9	+26,9
Ограничение полей зрения	1	2,0	2	9,5	+7,5
Двоение в глазах	2	4,0	4	19,0	+15,0
Слезотечение	2	4,0	2	9,5	+5,5
Зрительный дискомфорт	1	2,0	3	14,3	+12,3
Обонятельные нарушения	2	4,0	5	23,8	+19,8
Вегетативные кризы	1	2,0	3	14,3	+12,3
Избыточный рост волос	-	-	1	4,8	+4,8
Ликворея	-	-	1	4,8	+4,8
Женщины до 50 лет: нарушение менструального цикла	9	18,0	5	23,8	+5,8
отсутствие менструаций	11	22,0	6	28,6	+6,6
Мужчины до 55 лет: нарушение половых функций	12	24,0	8	38,1	+14,1
Длительность заболевания (лет): - женщины:					
до 5	1	2,0	3	14,3	+12,3
до 10	2	4,0	6	28,6	+24,6
до 20	14	28,0	1	4,8	-23,2
> 21	10	20,0	1	4,8	-15,2
- мужчины:					
до 5	2	4,0	4	19,0	+15,0
до 10	5	10,0	2	9,5	-0,5
до 20	10	20,0	3	14,3	-5,7
> 21	6	12,0	1	4,8	-7,2
По размеру опухоли (мм): - женщины:					
до 10	17	34,0	1	4,8	-29,7
>20	8	16,0	6	28,6	+12,6
гигантские	1	4,0	4	19,0	+15,0
- мужчины:					
до 10	13	26,0	1	4,8	-21,2
> 20	9	18,0	2	9,5	-8,5
Гигантские	1	2,0	7	33,3	+31,3

жжение в глазах – на 9,1 %. Вместе с тем, у больных 2 группы с гигантскими опухолями меньше встречались случаи снижения остроты зрения, ограничения поля зрения, диплопии и слезотечения – на 27,3; 24,2; 6,0 и 24,2 % соответственно. При анализе частоты жалоб на половые нарушения у больных НАГ в зависимости от размера опухоли прослеживается та же тенденция, что и в предыдущих исследованиях – с увеличением размера опухоли увеличивается частота жалоб. Так, в 1 группе больных с размером опухоли до 10 мм у 10 % женщин выявлены жалобы на аменорею, у 16,6 % – на нарушение менструального цикла, а у 10,0 % мужчин – на снижение ли-

бидо или импотенцию; при размере опухоли до 20мм жалобы на развитие аменореи предъявляли 35,2 %, нарушение менструального цикла – 23,5 %, галакторею – 11,8 % пациенток, а у мужчин на импотенцию – 47,1%. При гигантских опухолях на аменорею жаловались 66,7 % женщин, а на импотенцию предъявляли жалобы 33,3 % мужчин (табл. 3). У больных 2 группы с опухолью до 10 мм среди женщин жалобы предъявляли 50,0 % на нарушения менструального цикла, та же цифра отмечена и мужчин с импотенцией. С опухолью до 20 мм среди женщин жалобы на развитие аменореи предъявляли 25,0 %, нарушение менструального цикла – 50,0 %, симптомы

Таблиця 2. Сравнительные данные частоты жалоб на зрительные нарушения у больных НАГ в зависимости от размера опухоли

Нарушения	До 10 мм				>10 мм				Гигантские				
	1 группа, n=30		2 группа, n=2		1 группа, n=17		2 группа, n=8		1 группа, n=3		2 группа, n=11		Δ%, 2-1
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Снижение остроты зрения	3	10,0	1	50,0	12	70,6	7	87,5	3	100,0	8	72,7	-27,3
Ограничение поля зрения	-	-	-	-	1	5,9	1	12,5	1	33,3	1	9,1	-24,2
Отсутствие зрения	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	+9,1
Диплопия	-	-	-	-	1	5,9	1	12,5	1	33,3	3	27,3	-6,0
Жжение в глазах	-	-	-	-	-	-	1	12,5	-	-	1	9,1	+9,1
Слезотечение	-	-	-	-	1	5,9	1	12,5	1	33,3	1	9,1	-24,2

Таблиця 3. Сравнительные данные частоты жалоб на половые нарушения у больных НАГ в зависимости от размера опухоли

Нарушения	До 10 мм				>10 мм				Гигантские				
	1 группа, n=30		группа, n=2		1 группа, n=17		2 группа, n=8		1 группа, n=3		2 группа, n=11		Δ%, 2-1
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
У женщин:													
Аменорея	3	10,0	-	-	6	35,3	2	25,0	2	66,7	4	36,4	-30,3
Нарушение менструального цикла (олигоменорея, олигоопсоме-норея)	5	16,6	1	50,0	4	23,5	4	50,0	-	-	-	-	-
Галакторея	-	-	-	-	2	11,8	3	37,5	-	-	-	-	-
Избыточный рост волос	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	+9,1
У мужчин:													
Снижение либидо или импотенция	3	10,0	1	50,0	8	47,1	2	25,0	1	33,3	5	45,5	+12,2

*Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему*

галактореи – 37,5 %, а у мужчин на импотенцию – 25,0 %. С гигантскими опухольями гипофиза у женщин выявлено 36,4 % случаев с аменорей, 9,1 % случаев с избыточным ростом волос в области лица, шеи, груди, рук и ног, лобковой части, а среди мужчин – 45,5 % случаев с импотенцией. Проведя сравнительный анализ частоты жалоб на половые нарушения следует отметить, что у больных 2 группы с опухолью до 10 мм чаще, чем в 1 группе, встречаются жалобы на нарушения менструального цикла у женщин – на 33,4 %, и развитие импотенции у мужчин – на 40,0 %. С опухолевым процессом до 20 мм у больных 2 группы чаще выявляются жалобы на нарушение менструального цикла у женщин – на 26,5 %, симптомов галактореи – на 25,7 %, а с гигантскими опухольями – на избыточный рост волос у женщин, а среди мужчин на импотенцию – на 12,2 %. У больных с гигантскими опухольями НАГ в 1 группе в 100,0 % случаев жаловались на головную боль, головокружение, и в 66,7 % – на нарушение сна. Во 2 группе жалобы в 100,0 % случаев предъявляли на головные боли, нарушение сна, головокружение и по 9,1 % случаев – на отсутствие обоняния, снижение памяти и апатию (табл. 4). Следует указать, что частота выявленных жалоб у больных 2 группы была больше, чем в 1 группе, у больных с размером опухоли до 10 мм 2 группы головных болей на 3,0 и 50,0 % с головокружением было больше, чем в 1 группе; с размером опухоли до 20 мм жалоб на головную боль – на 4,0 %, нарушение сна – на 45,2 %, головокружение – на 38,2 %, отсутствие обоняния и снижение памяти – на 12,5 % больше. У больных с гигантскими опухольями в гипофизе жалоб на нарушение сна было больше на 33,3 %, отсутствие обоняния, снижение памяти и апатию – по 9,1 %. При изучении данных частоты жалоб на общие соматические нарушения выявлено, что в 1 группе пациентов с опухолью до 10 мм преобладали симптомы слабости и быстрой утомляемости – 23,3 % случаев, снижение памяти – 10,0 %, во 2 – в 100,0 и 50,0 % соответственно. С увеличением опухоли до 20 мм в 1 группе жалобы предъявляли 5,9 % больных НАГ – на жажду, 52,9 % – на слабость и утомляемость, по 11,8 % случаев – на увеличение и/или снижение массы тела и сонливость. Во 2 группе жалобы на жажду предъявляли 37,5 % пациентов, слабость и утомляемость – 75,0 %, увеличение массы тела – 37,5 %, снижение массы тела – 50,0 %, сонливость – 25,0 %, вегетативные кризы – 12,5 %. У больных с гигантскими размерами опухоли в 1 группе жалобы на жажду предъявляли 33,3 %, слабость и утомляемость – 100,0 %, сонливость и вегетативные кризы – по 34,3 %, а во 2 группе жалобы на жажду

– 36,4 %, слабость в 100,0 % случаев, увеличение массы тела и/или снижение массы тела, сонливость – по 18,2 %, вегетативные кризы – у 45,5 %. У больных НАГ 1 и 2 групп встречались случаи снижения уровня АД. Интересные данные нами выявлены при изучении частоты жалоб на неврологические нарушения у больных НАГ в группах в зависимости от размера опухоли. В 1 группе с опухолью до 10 мм жалобы на головные боли предъявляли 46,7 % больных НАГ, во 2 группе – 50,0 %, в этой же группе 50,0 % больных предъявляли жалобы на головокружение. С опухолью до 20 мм в 1 группе жалобы на головную боль, нарушение сна, головокружение предъявляли 58,8; 17,6 и 11,8 %, а во 2 группе по 62,8 % случаев – на головную боль и нарушение сна, 50,0 % – на головокружение и по 12,5 % – на отсутствие обоняния, снижение памяти. С размером опухоли до 10 мм в 1 группе этот показатель был выявлен у 3,33 % больных НАГ, во 2 группе – в 100,0 % случаев. С опухольями до 20 мм и гигантскими в 1 группе снижение АД было выявлено в 17,6 и 66,7 % случаев, а во 2 группе – в 62,5 и 81,8 % случаев (табл. 5). Как и в предыдущих исследованиях, у больных 2 группы жалобы на общие вегетативные нарушения по частоте случаев были значительно выше, чем в 1. У больных НАГ с размерами опухоли до 10 мм при исследовании частота жалоб на слабость, утомляемость, снижение массы тела, снижение АД – на 76,7; 40,0 и 96,7 %. С опухолью до 20 мм жалобы на жажду, слабость и утомляемость, увеличение и/или снижение массы тела, сонливость, вегетативные кризы, снижение АД – на 31,6; 22,1; 25,7; 38,2; 13,2; 12,5 и 44,5 %. Анализ полученных результатов исследований показал, что у больных НАГ 1 и 2 групп наблюдаются значительные зрительные, половые, неврологические и общие соматические нарушения, что, можно полагать, связано с развитием гипофизарной недостаточности различной степени выраженности вследствие давления нормальной гипофизарной ткани или гипофизарной ножки, в результате чего гормоны могут не достигать гипофиза. У больных пациентов с размером опухоли до 20 мм и гигантскими, по мнению большинства исследователей, чаще наличие жалоб на зрительные и неврологические, а также половые и общесоматические нарушения. Установлено, что давление зрительного нерва или оптической хиазмы приводит к ограничению полей зрения (квадрантопсия или гемианопсия, главным образом битемпоральная). В других случаях могут наблюдаться диплопия или офтальмоплегия. Следует подчеркнуть, что к важным симптомам, которые не учитываются нейроэндокринологами и терапевтами, принад-

Таблиця 4. Сравнительные данные частоты жалоб на неврологические нарушения у больных НАГ в группах, в зависимости от размера опухоли

Нарушения	До 10 мм						>10 мм						Гигантские						
	1 группа, n=30		2 группа, n=2		Δ%, 2-1		1 группа, n=17		2 группа, n=8		Δ%, 2-1		1 группа, n=3		2 группа, n=11		Δ%, 2-1		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Головные боли	14	46,7	1	50,0	+3,0		10	58,8	5	62,8	+4,0	3	100,0	11	100,0	0			
Нарушение сна	-	-	-	-	-		3	17,6	5	62,8	+45,2	2	66,7	11	100,0	+33,3			
Головокружение	-	-	1	50,0	+50,0		2	11,8	4	50,0	+38,2	3	100,0	11	100,0	0			
Отсутствие обоняния	-	-	-	-	-		-	-	1	12,5	+12,5	-	-	1	9,1	9,1			
Снижение памяти	-	-	-	-	-		-	-	1	12,5	+12,5	-	-	1	9,1	+9,1			
Апатия	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	1	9,1	+9,1			

Таблиця 5. Сравнительные данные частоты жалоб на общесоматические нарушения у больных НАГ в группах, в зависимости от размера опухоли

Нарушения	До 10 мм						>10 мм						Гигантские						
	1 группа, n=30		2 группа, n=2		Δ%, 2-1		группа, n=17		2 группа, n=8		Δ%, 2-1		1 группа, n=3		2 группа, n=11		Δ%, 2-1		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Жажда	-	-	-	-	-		1	5,9	3	37,5	+31,6	1	33,3	4	36,4	+3,1			
Слабость, утомляемость	7	23,3	2	100,0	+76,7		9	52,9	6	75,0	+22,1	3	100,0	11	100,0	0			
Увеличение массы тела	-	-	-	-	-		2	11,8	3	37,5	+25,7	-	-	2	18,2	+18,2			
Снижение массы тела	3	10,0	1	50,0	+40,0		2	11,8	4	50,0	+38,2	-	-	2	18,2	+18,2			
Сонливость	-	-	-	-	-		2	11,8	2	25,0	+13,2	1	33,3	2	18,2	+18,2			
Вегетативные кризы	-	-	-	-	-		-	-	1	12,5	+12,5	1	33,3	5	45,5	+12,2			
Снижение АД	1	3,33	2	100,0	+96,7		3	17,6	5	62,5	+44,9	2	66,7	9	81,8	+15,1			

лежат частые и сильные головные боли, которые возникают вследствие давления на твердую мозговую оболочку. Внутрочерепная гипертензия с головной болью, тошнотой, рвотой, возникающими внезапно, как правило сопровождаются быстрым снижением зрения, гипотензией, является типичной картиной апоплексией гипофиза вследствие геморрагического инфаркта опухоли, а в некоторых случаях – первым проявлением НАГ. Из-за незначительных клинических симптомов заболевания эндокринологические проявления могут не вызывать беспокойства у больных НАГ, особенно на ранних стадиях заболевания. В целом проведенный анализ обследования показал, что у больных НАГ имеется целая гамма нарушений, которые должны нацеливать эндокринолога на проведение специальных обследований головного мозга с помощью рентгенологических, КТ- и МРТ-исследований. Важно подчеркнуть, что у больных НАГ 2 группы жалобы на расстройство зрения, нарушение половых, неврологических и общие клинические симптомы возникают значительно чаще и диагностируются значительно раньше, в основном в возрасте 30–40 лет. В этой группе больных как у мужчин, так и у женщин чаще выявляются опухоли размером до 20 мм, а также гигантские. К сожалению, этот аспект особенностей клинического течения у больных с семейно-наследованным НАГ среди нейроэндокринологов упущен из виду, они могли бы послужить дополнительными предикторами для дифференцированного диагноза НАГ, что определяет актуальность проблемы.

**Выводы.** НАГ является генетически гетерогенной: аутосомно-доминантной и рецессивной, о чем свидетельствуют описанные нами случаи выявления НАГ по женской линии. В наших исследованиях в диагностике опухоли гипофиза особое место занимали данные КТ и МРТ, которые являются высокоинформативным методом диагностики, дающим информацию о состоянии окружающих структур и опухолевом распространении. При этом практически у всех больных с макроаденомой опухоль хорошо визуализируется в хиазмально-интраселлярной области, о чем свидетельствует обычно гомогенное усиление после введения контрастного вещества. Наличие некротических или кистозных образований на КТ нами не обнаружено. Важно отметить, что увеличение опухоли, обнаруженное при МРТ-исследовании, совпадает с динамикой клинического течения заболевания. Для спорадической, как и наследственно-семейной НАГ свойственно латентное течение, у пациентов с семейным анамнезом более часто проявляются симптомы снижения зрения, диплопия, слезотечение, олигоменорея, галакторея, головные боли, снижение памяти, вегетососудистые нарушения. Это имеет большое значение для ранней диагностики и выявления риска развития данного заболевания. Исходя из изложенного можно с уверенностью отметить что суммарность выявления признаков может быть объектом диагностического дифференцированного скрининга и мониторинга у больных с наследственными признаками НАГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология / Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. [и др.] ; пер. с англ. ; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 427 с.
2. Марова Е. И. Нейроэндокринология / Е. И. Марова. – Ярославль, 1999. – 506 с.
3. Надь Ю. Г. Особенности течения и клинических проявлений опухолей и инциденталом гипофиза, сопровождающихся гипо- или гиперпролактинемией / Ю. Г. Надь // *Вопр. онколог.* – 2008. – № 6. – С. 734–738.
4. Beeckers A. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas / A. Beeckers, A. F. Daly // *Europ. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 157, № 4. – P. 371–382.
5. Consensus Guideline for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 / M. L. Brandi, R. F. Gagel, A. Angeli [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 5658–5671.
6. Chahal H. S. Familial isolated pituitary adenomas / H. S. Chahal // *Turopol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 1. – P. 2638–2640.
7. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families / A. F. Daly, J. F. Vanbellinhev, S. K. Rhoo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 5. – P. 1917–1919.
8. Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1 / W. Krages, L. Schaaf, H. Dralle, B. O. Bjebm // *Langenbeck. Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 386. – P. 547–552.
9. Familial aggregations of blood pressure in a population – based family study in eastern Finland / F. Ruentes, J. L. Notkola, S. Shemeikka [et al.] // *XX Congress of the European society of Cardiology – 1998.* – Abstr. 563.
10. A survey of pituitary incidentaloma in Japan / N. Sanno, K. Oyama, S. Tahara [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149. – P. 123–127.
11. Silent familial isolated pituitary adenomas: Histopathological and Clinical Case Report / C. Villa, F. Magri, P. Morbini [et al.] // *Endocrine pathology.* – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 40–46.
12. Genetic control of pituitary development and hypopituitarism / X. Zhu, C. R. Lin, G. G. Prefontaine [et al.] // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2005. – Vol. 15. – P. 332–340.

REFERENCES

1. Kronenberg, G.M., Melmed, Sh., Polonski, K.S., Rid Larsen P. (Eds.). (2010). *Endokrinologiya [Endocrinology]*. Moscow: ООО «Rid Elsvier» [in Russian].
2. Marova, Ye.I. (1999). *Neyroendokrinologiya [Neuroendocrinology]*. Yaroslavl [in Russian].
3. Nad, Yu.G. (2008). Osobennosti techeniya i klinicheskikh proyavleniy opukholey i intsidentalom gipofiza, soprovozhdayushchikhsya gipo- ili giperprolaktinemiyei [Features of the course and clinical manifestations of tumors and incidental pituitary, accompanied by hypo- or hyperprolactinemia]. *Vopr. onkolog. – Issues of Oncologists*, 6, 734-738 [in Russian].
4. Beeckers, A., Daly, A.F. (2007). The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Europ. J. Endocrinol.*, 157 (4), 371-382.
5. Brandi, M.L., Gagel, R.F., & Angeli, A. (2001). Consensus guideline for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 5658-5671.
6. Chahal, H.S. (2009). Familial isolated pituitary adenomas. *Turopol. Endocrinol.*, 1, 2638-2640.
7. Daly, A.F., Vanbellinchev, J.F., & Rhoo, S.K. (2007). Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92 (5), 1917-1919.
8. Krages, W., Schaaf, L., Dralle, H., & Bjehm, B.O. (2002). Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. *Langenbeck. Arch. Surg.*, 386, 547-552.
9. Ruentes, F., Notkola, J.L., & Shemeikka, S. (1998). Familial aggregations of blood pressure in a population – based family study in eastern Finland. *XX Congress of the European society of Cardiology*, 563.
10. Sanno, N., Oyama, K., & Tahara, S. (2003). A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur. J. Endocrinol.*, 149, 123-127.
11. Villa, C., Magri, F., & Morbini, P. (2008). Silent familial isolated pituitary adenomas. *Histopathological and Clinical Case Report Endocrine Pathology*, 19 (1), 40-46.
12. Zhu, X., Lin, C.R., Prefontaine, G.G., Rosenfeld, & Tollkuhn J. M.G. (2005). Genetic control of pituitary development and hypopituitarism. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 15, 332-340.

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКА СІМЕЙНОЇ ФОРМИ НЕАКТИВНОЇ АДЕНОМИ ГІПОФІЗА

©З. Ю. Халимова, Ф. С. Хамедова, Г. Д. Абдуллаєва

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології, м. Ташкент, Узбекистан

**РЕЗЮМЕ.** Проведені клінічні дослідження з метою порівняльної оцінки особливостей диференціальної діагностики, клінічного перебігу та прогнозу хворих з спадково-сімейною і спорадичною формами неактивної аденоми гіпофіза показали, що у хворих з НАГ поширеність сімейної форми становить 29,6 %, і, на відміну від спорадичною форми, асоціюється з більш ранніми клінічними проявами, агресивним перебігом, великою кількістю клінічних симптомів, раннім розвитком рефрактерності до терапії, несприятливим прогнозом захворювання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** неактивна аденома гіпофіза (НАГ); спорадична НАГ; спадково-сімейна НАГ.

## FEATURES OF THE CLINICAL CURRENT AND DIAGNOSTICS OF THE FAMILY FORM OF INACTIVE ADENOMA OF THE HYPOPHYSIS

©Z. Yu. Halimova, F. S. Hamedova, G. D. Abdullaeva

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology, Tashkent, Uzbekistan

**SUMMARY.** The conducted clinical trials for the purpose of a comparative assessment of features of differential diagnostics, a clinical current and the forecast of patients with hereditary and family and sporadic forms of inactive adenoma of hypophysis showed that in patients with IAH prevalence of a family form makes 29.6 % and unlike a sporadic form is associated with earlier clinical manifestations, an aggressive current, large number of clinical symptoms, early development of a refractoriness to therapy, the adverse forecast of a disease.

**KEY WORDS:** inactive adenoma of a hypophysis (IAH); sporadic non-functioning pituitary adenoma; hereditary IAH.

Отримано 03.05.2017