

## ГОНАДОТРОПНЫЕ АДЕНОМЫ КАК ПРИЧИНА ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© М.А. Репина

ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

Для цитирования: Репина М.А. Гонадотропные аденомы как причина овариальной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 4. – С. 27–34. <https://doi.org/10.17816/JOWD68427-34>

Поступила: 13.05.2019

Одобрена: 20.06.2019

Принята: 12.08.2019

▪ **Цель** — оценить клиническое значение гонадотропных аденом гипофиза в развитии овариальной недостаточности.

Под наблюдением находились шесть пациенток с длительной аменореей вследствие развития гонадотропной микроаденомы гипофиза.

**Результаты исследования.** Помимо аменореи пациенток объединяли жалобы на головные боли в анамнезе или в настоящее время, признаки психастении, депрессии, динамическое снижение секреции фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов на фоне нормальной секреции пролактина, снижение концентрации антимюллерова гормона и признаки снижения овариального резерва по данным ультразвукового исследования. В клинической картине также отмечена тенденция к одновременному снижению показателей тиреотропного гормона и свободного тироксина. По результатам магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением у пациенток выявлена микроаденома гипофиза. У всех пациенток отсутствовали клинические признаки акромегалии или болезни Кушинга, оставалась нормальной секреция адренокортикотропного гормона, кортизола, соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста-1, что исключало наличие аденомы кортикотрофов или соматотрофов.

**Заключение.** Клинические проявления гонадотропных аденом, зависящие от секреторной эффективности гонадотропинов и их субъединиц, разнообразны, включают в себя рецидивирующие кисты яичников, абдоминальный болевой синдром и метrorрагии (периоды полового созревания и начала репродукции), стойкую аменорею с психосоматическими нарушениями. При наличии указанных симптомов в алгоритм обследования целесообразно включать магнитно-резонансную томографию гипофиза с контрастным усилением. Пациенткам с гонадотропными аденомами показана заместительная гормональная терапия и диспансерное наблюдение с динамическим МРТ-контролем размеров опухоли (без роста аденомы кратность составляет 2–3 года).

▪ **Ключевые слова:** гонадотропная аденома гипофиза; гипогонадотрофный гипогонадизм; аменорея; инциденталомы.

## GONADOTROPH ADENOMAS AS A CAUSE OF OVARIAN FAILURE

© М.А. Repina

AVA-PETER Ltd., Saint Petersburg, Russia

For citation: Repina MA. Gonadotroph adenomas as a cause of ovarian failure. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(4):27-34. <https://doi.org/10.17816/JOWD68427-34>

Received: May 13, 2019

Revised: June 20, 2019

Accepted: August 12, 2019

▪ **Aims of study.** The current analysis was undertaken to evaluate the clinical significance of gonadotropin-secreting pituitary adenoma in the development of ovarian insufficiency.

**Study design, materials and methods.** This follow-up study included six observations of patients with prolonged amenorrhea caused by gonadotropin-secreting pituitary microadenoma.

**Results.** In addition to amenorrhea, patients had complaints of headaches in history or at present, signs of psychotic depression, and neuroticism up to mental disorders in one case. There was found a dynamic decrease in the secretion of follicle stimulating and luteinizing hormones on the background of normal prolactin secretion, lowered antimüllerian hormone levels, and signs of diminished ovarian reserve according to ultrasound. A tendency to a simultaneous decrease in thyroid stimulating hormone and free thyroxin concentrations was also noted. Performing MRI with contrast enhancement revealed pituitary microadenoma in all patients. They had no clinical signs of acromegaly or Cushing's disease, with the

secretion of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, somatotrophic hormone and insulin-like growth factor-1 remaining normal, which excluded corticotroph or somatotroph adenomas.

**Conclusion.** The clinical manifestation of gonadotroph adenomas, dependent on the secretory efficacy of gonadotropins and/or their subunits, is diverse. It includes the development of recurrent ovarian cysts, abdominal pain, metrorrhagia, and the development of persistent amenorrhea with psychosomatic disorders. If these symptoms are present, it is advisable to include pituitary MRI with contrast enhancement in the examination algorithm. Patients with gonadotroph adenomas are prescribed hormone replacement therapy and follow-up observation with dynamic MRI control of the tumor size (at 2–3-year intervals if no adenoma growth is seen).

■ **Keywords:** gonadotropin-secreting pituitary adenoma; hypogonadotropic hypogonadism; amenorrhea; incidentaloma.

## Введение

Среди многочисленных причин первичной и вторичной аменореи наиболее частыми считают нарушения функции гипоталамуса с нежелательным обратным эффектом, гиперпролактинемия и овариальную недостаточность. В результате обследования 262 пациенток Reindollar et al. (1986) выявили гипоталамические причины аменореи в 35 % случаев, гипофизарные (преимущественно гиперпролактинемия) — в 17 % [1].

Не подвергая сомнению данные о частоте встречаемости причин аменореи, авторы последних лет представили новые сведения относительно патогенеза гипоталамических, гипофизарных и других форм аменореи [2, 3].

Что касается гипофизарных причин, то к ним, кроме гиперпролактинемии (идиопатической или связанной с аденомой лактотрофов), относят аденомы кортикотропов и соматотропов (болезнь Кушинга и акромегалия), другие опухоли (менингиома, глиома), генетические причины гипопитуитаризма, синдром пустого турецкого седла, инфаркт, апоплексию гипофиза [4]. Однако до настоящего времени среди причин гипофизарной недостаточности яичников фактически не называется еще одна нередко встречающаяся патология, а именно аденома гонадотропов, описываемая в литературе под названием инциденталомы. Между тем существует прямая связь такой аденомы с первичной, вторичной аменореей и бесплодием.

В целом встречаемость в популяции аденом гипофиза составляет 94–77,6 на 100 000 случаев [5]. К ним преимущественно относят отмеченные выше образования с клиникой гиперпродукции гормонов. Остальные гипофизарные аденомы, как правило, считают случайно найденными нефункционирующими инциденталомами или повреждениями, «открытыми с помощью визуализирующих технологий, выполненных по причинам, не связанным с найденным образованием».

Доля инциденталом среди всех аденом гипофиза достаточно высока — 14,7–22,2 % и даже 30–35 % [5, 6, 8].

Полагают, что 80–90 % инциденталом происходят из гонадотропов [7], а образования из соматотропов, лактотропов и кортикотропов встречаются значительно реже [9]. Клиническая «молчаливость» этих образований обусловлена неэффективной гормональной продукцией.

Согласно данным Hwa Jin Cho et al. (2014), полученным по результатам гистологического исследования 506 хирургически удаленных повреждений аденогипофиза, 422 оказались аденомами (83,4 %). Нефункционирующими были 42,4 %, лактотропными — 16,6 %, секретирующими фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 8,8 %, лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 0,5 % [8]. Гендерное соотношение было выше у женщин с лактотропными аденомами (1 : 1,28) и выше у мужчин с ФСГ- и ЛГ-продуцирующими аденомами (соответственно 1 : 0,58 и 1 : 0). В целом частота гонадотропных аденом (9,3 %) соответствовала таковой аденомам, секретирующим соматотропный гормон (9,2 %), и превышала частоту аденом аденокортикотропов (5,9 %) и тиротрофов (1,7 %).

Несмотря на то что значительная доля аденом гипофиза происходит из гонадотропов, их клиническое проявление наименее изучено, и поэтому чаще всего их относят к случайно найденным «молчаливым» образованиям.

## Материал и методы исследования

В исследование включены шесть пациенток в возрасте от 22 до 43 лет.

Причиной обращения одной из них стала первичная, остальных — вторичная аменорея.

У пациентки с первичной аменореей неоднократные попытки гормональной индукции менструации, предпринимаемые с 17 лет, заканчивались отказом от дальнейшего лечения в связи с развитием тяжелого психотического состояния в период кровоотделения.

У второй пациентки менархе — в 17 лет, регулярный цикл сохранялся до 21 года, затем наступила стойкая аменорея, получала лечение комбинированными оральными контрацептивами (КОК) до 25 лет, после прекращения приема в связи с развитием варикозной болезни наблюдалась стойкая аменорея на протяжении 18 лет.

У третьей пациентки регулярный менструальный цикл установился с 12 лет. В 19 лет она перенесла тяжелый психологический стресс, после которого произошла потеря веса и развилась аменорея. Был назначен циклический прием прогестагенов, на который развилась аллергическая сыпь. Пациентка лечение прекратила и следующие 11 лет за медицинской помощью не обращалась, несмотря на стойкую аменорею.

В четвертом случае менархе с 14 лет, первые два года цикл был регулярным, затем развилась опсоменорея — аменорея (межменструальные интервалы до 90 и более дней). Лечение прогестагенами было неэффективным, затем назначены КОК, которые пациентка принимала в течение четырех лет. После отмены КОК развилась стойкая аменорея.

Пятый случай отличается от предыдущих нормальным менструальным циклом (менархе в 13 лет), быстрым наступлением беременности после прекращения приема КОК, неосложненными родами и возвращением нормального цикла в течение следующих двух лет. Последние 1,5 года отмечена опсоменорея.

У шестой пациентки менструальный цикл был нерегулярным с момента менархе (15 лет). Впервые обратилась по поводу опсоменореи — аменореи и бесплодия спустя 10 лет. Наблюдалась и лечилась нерегулярно.

Все пациентки обследованы с помощью визуализирующих технологий и методов лабораторной диагностики.

### Обсуждение результатов

Анализ данных показал, что у всех пациенток отмечались выраженные психоэмоциональные симптомы: тревожность, невротизация, неустойчивое, подавленное настроение, раздражительность, недоверчивость, иногда агрессивность и плаксивость.

С диагнозами «психастения», «депрессивный синдром» две из них получали лечение антипсихотическими препаратами, одна находилась под наблюдением психиатров.

В трех случаях пациентки предъявляли жалобы на частые головные боли, у одной из них они отмечены с 13 лет, что наводило на мысль о гидроцефалии, в одном случае пациентка их объясняла перенесенной в детстве черепно-мозговой травмой.

Индекс массы тела у пяти пациенток был в пределах нормы, у одной снижен (табл. 1).

При денситометрии костной массы у пациенток с длительной или рано начавшейся аменореей был выявлен остеопороз. Например, в случае первичной аменореи у пациентки 22 лет общий T-критерий свидетельствовал об остеопорозе 1–4-го поясничных позвонков (–2,7), лучевой кости (–3,5) и остеопении шейки бедра (–1,5).

У всех пациенток клинические или лабораторные признаки нарушения толерантности к глюкозе и/или инсулинорезистентности отсутствовали (концентрация глюкозы натощак — 4,8–5,2 ммоль/л, через 2 ч после приема 75 г глюкозы — менее 7,8 ммоль/л, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) — менее 2,7 ммоль/л).

Таблица 1 / Table 1

Данные ультразвукового исследования на момент осмотра пациенток с длительной аменореей  
Ultrasound evaluation of patients with prolonged amenorrhea

Пациентки	Возраст, лет	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Размеры матки, мм	Правый яичник		Левый яичник	
				Объем, см <sup>3</sup>	Фолликулы, число	Объем, см <sup>3</sup>	Фолликулы, число
1	22	20,8	22 × 16 × 22	1,15	1	2,1	0
2	43	24,3	28 × 14 × 29	1,10	0	0,13	0
3	30	18,5	33 × 30 × 28	3,57	7–8, d 4–5 мм	2,74	7–8, d 4–5 мм
4	23	18,6	34 × 29 × 30	2,25	3–4, 4–5 мм	3,1	4–5, 5–6 мм
5	32	22,0	51 × 34 × 48	2,6	8–10, 3–4 мм	2,4	9–10, 3–4 мм
6	30	15,7	50 × 41 × 35	5,7	9–10, 6–8 мм	4,9	9–10, 6–8 мм

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2 / Table 2

Данные гормонального обследования в динамике наблюдения пациенток с аденомой гипофиза  
Hormonal examination data collected during the observation of patients with pituitary adenoma

Пациентка	ФСГ, мЕД/мл	ЛГ, мЕД/мл	Пролактин, мЕД/мл	АМГ, нг/мл	ТТГ, мЕД/л	Тироксин свободный, пмоль/л
1	162,1; 99,9; 116; 95,0	38,1; 20,0 48,0; 33,2	115,8; 175,0	0,28; 0,1	3,23; 2,78	11,7; 13,5
2	85,9; 17,6	21,1; 2,05	83,9; 222,90	0,18	1,98; 1,64	14,1; 13,2
3	11,1; 0; 0	1,58; 0; 0	243,7; 195,8; 97,9	5,8; 0,73	1,64; 0,66; 0,93; 0,82	10,7; 10,9; 10,6; 12,1
4	2,56; 0,08; 0,03	0,33; 0; 0	162,2; 181,9	7,2	0,83; 0,73; 0,67; 0,32	8,16; 11,7; 6,9; 2,7; 14,2
5	0,7; 3,42	0,43; 0,7	82,2; 76,9; 74,2	2,2; 1,08	1,95; 0,48	13,1; 8,2
6	4,3; 0,84; 0; 0	3,7; 0,23; 0; 0,02	397; 140	1,8	1,66; 1,53; 0,92; 0,78	15,05; 16,1; 16,8

Примечание. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; АМГ — анти-мюллеров гормон; ТТГ — тиреотропный гормон.

У части пациенток ранее было проведено кариотипирование. У всех кариотип соответствовал норме (46XX).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) у четырех пациенток отмечены признаки гипоплазии матки, у пяти — уменьшение объема одного или обоих яичников, уменьшение числа антральных фолликулов. Снижение овариального резерва также подтверждали низкие показатели антимюллерова гормона (АМГ). Сравнение с более ранними концентрациями АМГ свидетельствовало о быстро прогрессирующем снижении овариального резерва (табл. 2).

Особого внимания заслуживали показатели ФСГ и ЛГ, прежде всего при сравнении выполненных ранее и последних лабораторных тестов. У двух пациенток (случаи 1 и 2) первичная аменорея и начало вторичной аменореи сопровождалась высокими концентрациями гонадотропинов. Это обстоятельство можно расценить как физиологическую реакцию на потерю половых гормонов при недостаточности функции яичников. Второй причиной могла быть гиперсекреция гормонов гонадотропной микроаденомой.

Согласно данным Shimon et al. (2001), гонадотропные инциденталомы способствуют развитию множественных фолликулярных кист яичников за счет секреции ФСГ, ЛГ и/или их  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц [10]. Полагают, что этот процесс характерен как для периода репродукции, так и для периода пременопаузы [11].

Развиваясь в детском возрасте, гонадотропные аденомы индуцируют преждевременное половое созревание, раннее развитие молочных желез [12].

Для девочек с гонадотропной аденомой гипофиза характерно образование кист яичников, сопровождающееся эпизодами абдоминальных болей и напряжением брюшной стенки. В процессе регресса кист у них наблюдаются эпизоды кровотечений, связанные со снижением концентрации эстрогенов [13–15].

У женщин репродуктивного возраста отмечены гиперплазия эндометрия, метроррагии, синдром гиперстимуляции яичников с развитием массивных кист. Полагают, что клиническая картина иногда может быть сходной с таковой при гиперстимуляции препаратами ФСГ в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [16].

В то же время очевидно, что при низком овариальном резерве трудно ожидать развития овариальных кист даже в случаях высокой продукции гонадотропинов.

Представляется, что образование кист яичников должно чаще встречаться в пубертатном и раннем репродуктивном возрасте, то есть в периоде, когда расход фолликулов наиболее высокий.

Собственные наблюдения свидетельствуют, что в отличие от лактотропных, кортикотропных и соматотропных аденом, для гонадотропных образований более характерна гипопродукция, нежели гиперпродукция гормонов.

Даже в случаях нормального или высокого начального биосинтеза ФСГ и ЛГ возможно последующее снижение/прекращение функции гонадотропных клеток.

Оценка показателей ФСГ и ЛГ в динамике свидетельствовала, что даже в случаях их начально высоких параметров, связанных или с гиперпродукцией аденомой, или с реакцией на овариальную недостаточность, в последующие годы их концентрация снижалась, несмотря на отсутствие заместительной терапии и сохранение состояния резкой гипоестрогении — ановуляции (случаи 1 и 2).

В остальных случаях изначально нормальные или несколько сниженные параметры ФСГ и особенно ЛГ в дальнейшем достигали крайне низких и даже нулевых значений (табл. 2).

Первоначально высокие или нормальные концентрации гонадотропинов на фоне эстрогенного дефицита снижались у всех пациенток независимо от вариантов лечения аменореи. На момент обследования концентрация эстрадиола у пациенток, не получавших заместительной гормональной терапии, находилась в пределах 57,9–106,2 пмоль/л, концентрация прогестерона — в пределах 2,6–3,5 нмоль/л, а концентрация ФСГ и ЛГ нередко приближалась к нулевым значениям.

Гонадотропные аденомы секретируют ФСГ,  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы ФСГ, ЛГ и  $\beta$ -субъединицу ЛГ с убывающей силой [17, 18].

Неоднозначный биосинтез гонадотропинов гонадотропными аденомами проявляется разнообразием их клинической картины. На фоне гипоестрогении или меняющегося уровня эстрогенов вариантами гормонального ответа могут быть нерезко повышенный, нормальный или сниженный уровень ФСГ. Биосинтез ЛГ также значительно снижен.

Однако нам не встретилось сведений о полном прекращении секреции ФСГ и ЛГ у пациенток с гонадотропной аденомой гипофиза. Между тем фактическое прекращение биосинтеза ЛГ отмечено в трех случаях, а ФСГ — в одном.

Невозможность уточнения времени образования инциденталомы не позволяет ответить на вопрос, меняется ли гормональная продукция гонадотропных клеток на фоне возникновения аденомы или еще до ее развития.

Относя гонадотропные аденомы к инциденталомам, полагают, что они не дают специфических клинических проявлений. Такая точка зрения представляется не совсем верной.

Возможное усиление биосинтеза гонадотропинов в начале образования аденомы, индуцирующее постоянное формирование кист в пубертатном и раннем репродуктивном возрасте, истощает овариальный резерв. Об этом свидетельствуют данные УЗИ (снижение объема яичников и экспрессии фолликулов) и низкие показатели АМГ у женщин в возрасте 30–32 лет и менее (см. табл. 1).

Результатом снижения (нарушения) секреции гонадотропинов и/или их  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц являются олигоменорея — аменорея, ановуляция и бесплодие, поэтому низкая секреция гонадотропинов, тем более снижение секреции в динамике наблюдения пациенток с указанной патологией, позволяет предположить развитие гонадотропной аденомы гипофиза.

В настоящем исследовании при первой магнитно-резонансной томографии (МРТ) в трех случаях аденома гипофиза не была выявлена. Диагноз был поставлен при повторной МРТ спустя 2–5 лет. Неизвестно, выполнялось ли первое исследование с контрастным усилением или нет.

При повторной МРТ у всех этих пациенток и первичной МРТ у остальных, проведенной с контрастным усилением, была обнаружена микроаденома аденогипофиза диаметром 0,35–0,5 мм.

Динамический контроль в интервале один год (две пациентки) — девять лет (одна пациентка) не показал роста аденом.

Независимо от отсутствия клинических признаков аденом, исходящих из других секреторных клеток, все пациентки были дополнительно обследованы. Концентрация пролактина оставалась нормальной или сниженной за счет ранее назначенного достинекса (два случая). После отмены препарата секреция пролактина восстановилась.

Помимо отсутствия симптомов болезни Кушинга у пациенток сохранялись нормальная продукция адренокортикотропного гормона (АКТГ) (2,4–3,1–3,7 при норме 1,8–10,2 пмоль/л) и нормальная концентрация общего кортизола в утренней пробе сыворотки крови.

Нормальной была секреция соматотропного гормона (0,23–0,58 при норме 0,01–3,6 мкг/л).

Вместе с тем заслуживали внимания показатели функции щитовидной железы. Секреция свободного тироксина, как правило, более высокая в периоде репродукции, у большинства пациенток находилась на нижних границах нормы, в одном — фактически свидетельство-

вала о гипотиреозе. При этом не отмечалось закономерного в таких случаях повышения секреции тиреотропного гормона (ТТГ), которая также оставалась в нормально низких пределах, имея тенденцию к дальнейшему снижению в динамике наблюдения (см. табл. 2).

Ни в одном случае не было отмечено аутоиммунного повреждения щитовидной железы: антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину находились в пределах нормальных значений, при УЗИ щитовидной железы также не было обнаружено патологии.

Возможно, что при гонадотропной аденоме гипофиза в какой-то степени нарушается и функция тиреотропов. В недостаточном ответе тиреотропов на низкую концентрацию тироксина в сыворотке крови не исключено влияние общей у ФСГ и ТТГ  $\alpha$ -субъединицы [19].

Результаты представленного наблюдения позволяют заключить, что гипогонадотропная недостаточность яичников у пациенток с олигоменореей — аменореей, ановуляцией и бесплодием может быть следствием гонадотропной аденомы.

Признаками гонадотропной аденомы могут быть:

- перенесенный стресс, травмы головы в анамнезе;
- абдоминальный болевой синдром, метроррагии в период полового созревания;
- рецидивы кист яичников (начало репродуктивного возраста);
- жалобы на головные боли в анамнезе или в настоящее время;
- признаки психастении, депрессии;
- динамическое снижение секреции ФСГ, ЛГ;
- возможное одновременное снижение показателей ТТГ и свободного тироксина;
- вероятное снижение АМГ;
- признаки снижения овариального резерва по данным УЗИ;
- выявление аденомы гипофиза при проведении МРТ с контрастным усилением;
- нормальная секреция пролактина;
- отсутствие клинических признаков акромегалии, болезни Кушинга;
- нормальная секреция АКТГ, кортизола;
- нормальная секреция соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста-1.

Жалобы на головные боли, головокружения, тошноту, рвоту отмечены у 18,4 %, а нарушения зрения — у 52,6 % пациенток с гонадотропными аденомами [20]. Высокая частота инциден-

талом гипофиза выявлена на аутопсии после суицида [21].

Сведения о течении беременности на фоне гонадотропной микроаденомы отсутствуют. Однако в целом микроаденомы не являются для нее противопоказанием, однако шансы на рождение ребенка исчезают с прогрессированием микроаденомы в макроаденому. Очевидно, что этот шанс пациенткам следует использовать как можно раньше, так как овариальный резерв в подобных случаях быстро истощается. Понятно, что индукция беременности в такой ситуации возможна только с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

В качестве обязательной гормональной поддержки, с нашей точки зрения, для таких больных пригодна только заместительная терапия препаратами натурального эстрадиола в циклическом сочетании с интравагинальным введением прогестерона или пероральным приемом его аналога дидрогестерона. Полагаем, что назначение КОК пациенткам с гонадотропной аденомой противопоказано, так как прогестагенный эффект этих препаратов направлен на подавление функции гонадотропов, которая в данных случаях уже нарушена.

В проспективном исследовании (7–9 лет) пациенток с функциональной гипоталамической аменореей (92 случая) было показано, что заместительная гормональная терапия или даже отказ от лечения эффективнее в плане нормализации цикла, чем назначение КОК [22].

Целесообразно наблюдение таких пациенток психологом.

Инциденталомы, происходящие из гонадотропных клеток, часто экспрессируют на клеточных мембранах некоторые подтипы рецепторов к соматостатину и дофамину [9, 23, 24], поэтому для контроля роста аденом некоторые авторы назначают лечение каберголином, октреотидом и агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Эффективность такого лечения не подтверждена [25].

В случаях гонадотропных микроаденом, помимо заместительной гормональной терапии, достаточно диспансерного наблюдения (учет клинических симптомов, лабораторных данных) с динамическим МРТ-контролем размеров опухоли.

## Заключение

По мере накопления данных приходит понимание, что инциденталомы, составляющие основную часть аденом гипофиза, представ-

ляют собой гетерогенную группу, в которой значительное место принадлежит гонадотропным аденомам. Клиническое проявление этих аденом, зависимое от секреторной эффективности гонадотропинов и их субъединиц, разнообразно, включает развитие рецидивирующих кист яичников, абдоминальный болевой синдром и метроррагии (период полового созревания и начало периода репродукции), развитие стойкой аменореи с психосоматическими нарушениями и бессимптомное течение (инциденталомы). Фактическим признаком гонадотропной аденомы является гипогонадотропная аменорея, сопровождающаяся снижением овариального резерва по данным АМГ и УЗИ и динамическим снижением секреции ФСГ, ЛГ. Именно поэтому при исключении других вероятных причин аменореи показано выполнение МРТ гипофиза с контрастным усилением.

Подтверждают аденому гонадотропов нормальная секреция пролактина, АКГГ, кортизола, соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста-1 в совокупности с отсутствием клинических признаков болезни Кушинга и акромегалии.

Клиническое проявление гонадотропных аденом может сопровождаться снижением продукции ТТГ и свободного тироксина.

## Литература

- Reindollar RH, Novak M, Tho SPT, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: A study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):531-541. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90274-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90274-7).
- Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2010;363(4):365-371. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0912024>.
- Loucks AB, Thuma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):297-311. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020369>.
- Uptodate.com [Internet]. Welt CK, Barbieri RL. Evaluation and management of secondary amenorrhea. UpToDate Literature review [cited 29 Mar 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-secondary-amenorrhea>.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-4775. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>.
- Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, Beckers A. The epidemiology and management of pituitary incidentalomas. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:195-198. <https://doi.org/10.1159/000110624>.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>.
- Cho HJ, Kim H, Kwak YJ, et al. Clinicopathologic analysis of pituitary adenoma: a single institute experience. *J Korean Med Sci.* 2014;29(3):405-410. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.3.405>.
- Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2006;9(4):317-321. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0412-9>.
- Shimon I. Ovarian hyperstimulation without elevated serum estradiol associated with pure follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3635-3640. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7766>.
- Djerassi A. Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):591-594. <https://doi.org/10.1210/jc.80.2.591>.
- Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Functioning gonadotroph adenomas. *The J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4423-4433. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2362>.
- Tashiro H, Katabuchi H, Ohtake H, et al. A follicle-stimulating hormone-secreting gonadotroph adenoma with ovarian enlargement in a 10-year-old girl. *Fertil Steril.* 1999;72(1):158-160. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00197-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00197-1).
- Gryngarten MG, Braslavsky D, Ballerini MG, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome caused by a follicle-stimulating hormone-secreting pituitary macroadenoma in an early pubertal girl. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(4):293-298. <https://doi.org/10.1159/000284395>.
- Papanikolaou A, Michala L. autonomous ovarian cysts in prepubertal girls. How aggressive should we be? A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(5):292-296. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2015.05.004>.
- Castelbaum AJ, Bigdeli H, Post KD, et al. Exacerbation of ovarian hyperstimulation by leuprolide reveals a gonadotroph adenoma. *Fertil Steril.* 2002;78(6):1311-1313. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04342-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04342-x).
- Chamoun R, Layfield L, Couldwell WT. Gonadotroph adenoma with secondary hypersecretion of testosterone. *World Neurosurg.* 2013;80(6):900.e907-911. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.11.069>.
- Saeger W, Geisler F, Lüdecke DK. Pituitary pathology in Cushing's disease. *Pathology – Research and Practice.* 1988;183(5):592-595. [https://doi.org/10.1016/s0344-0338\(88\)80018-9](https://doi.org/10.1016/s0344-0338(88)80018-9).
- Anasti JN. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(1):276-279. <https://doi.org/10.1210/jc.80.1.276>.

20. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):753-758. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02107>.
21. Furgal-Borznych A, Lis GJ, Litwin JA, et al. Increased incidence of pituitary microadenomas in suicide victims. *Neuropsychobiology*. 2007;55(3-4):163-166. <https://doi.org/10.1159/000106475>.
22. Falsetti L, Gambera A, Barbetti L, Specchia C. Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):500-505. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8195>.
23. Katznelson L, Alexander JM, Klibanski A. Clinical review 45: Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(5):1089-1094. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.5.8496297>.
24. Snyder PJ. Gonadotroph adenomas. In: Pituitary. 2<sup>nd</sup> ed. Ed. by S. Melmed. Malden: Blackwell Science Inc; 2002. 575 p.
25. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):905-915. <https://doi.org/10.1677/ERC-08-0181>.

▪ **Информация об авторе** (*Information about the author*)

Мargarita Александровна Репина — д-р мед. наук, профессор, засл. деят. науки РФ, научный консультант. ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург. **E-mail:** marepina@inbox.ru.

Margarita A. Repina — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, Scientific Consultant. AVA-PETER Ltd., Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** marepina@inbox.ru.