УДК 616.432-006:618.11-008.64

DOI: 10.17816/JOWD67158-64

ГОНАДОТРОПНАЯ ИНЦИДЕНТАЛОМА ГИПОФИЗА КАК ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© М.А. Репина

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Репина М.А. Гонадотропная инциденталом гипофиза как причина преждевременной овариальной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 1. — С. 58–64. doi: 10.17816/JOWD67158-64

Поступила в редакцию: 27.11.2017

Принята к печати: 10.01.2018

- **Цель:** оценить клиническое значение инциденталом аденогипофиза, очевидно происходящих из гонадотропоцитов. **Материал** включает три наблюдения микроаденом гипофиза у пациенток, причиной для обращения которых явилась длительная аменорея. Диагностированы гипоплазия матки, снижение овариального резерва, снижение костной массы. Пациенток объединяли выраженные психоэмоциональные симптомы (депрессия, невротизация вплоть до психических нарушений в одном случае). Диагноз гонадотропной инциденталомы заподозрен после исключения клинических и лабораторных признаков пролактиномы, соматотрофной, кортикотрофной и тиреотрофной аденомы. **Результаты.** В двух случаях клиническая картина тяжелой эстрогенной недостаточности сочеталась с высокими концентрациями ФСГ, ЛГ и низкой концентрацией антимюллерова гормона (АМГ). Повышение концентрации гонадотропинов, очевидно, являлось как реакцией на сниженную продукцию эстрогенов, так и результатом их гиперсекреции аденомой. В наблюдаемых случаях не отмечено развития овариальных кист, характерных для пациенток с гонадотропными аденомами, что можно объяснить сниженным овариальным резервом. В третьем случае отмечена изначально нормальная секреция ФСГ и ЛГ, не соответствующая низкой концентрации половых стероидов. В дальнейшем произошло полное прекращение секреции ФСГ и ЛГ с одновременным быстрым снижением АМГ. Учитывая небольшие размеры аденом, во всех случаях была выбрана тактика динамического наблюдения с назначением заместительной гормональной терапии. **Заключение.** В случаях преждевременной овариальной недостаточности в алгоритм обследования целесообразно включать МРТ гипофиза с контрастным усилением с целью выявления или исключения гонадотропной аденомы.
- **Ключевые слова:** инциденталом гипофиза; гонадотропная аденома; преждевременная овариальная недостаточность.

GONADOTROPIC PITUITARY INCIDENTALOMA AS THE CAUSE PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY

© М.А. Repina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Repina MA. Gonadotrophic pituitary incidentaloma as the cause premature ovarian insufficiency. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):58-64. doi: 10.17816/JOWD67158-64

Received: 27.11.2017

Accepted: 10.01.2018

- **Objective:** evaluate clinical significance pituitary incidentalomas, apparently derived from gonadotropocytes. **Design:** follow-up study. **Patients.** Three observations of pituitary microadenomas in patients whose cause for treatment was prolonged amenorrhea. Diagnosed uterine hypoplasia, decreased ovarian reserve, decreased bone mass. Patients combined expressed psycho-emotional symptoms (depression, neuroticism up to mental disorders in one case). The diagnosis of a gonadotrophic incidentaloma is suspected after exclusion of clinical and laboratory signs of prolactinoma, somatotrophic, corticotrophic and thyrotrophic adenoma. **Results.** In two cases, the clinical picture of severe estrogenic failure was combined with high concentrations FSH, LH and low concentrations of anti-mullerian hormone (AMH). The increase in gonadotrophins, obviously, was both a reaction to a decreased production of estrogens, and the result of their hypersecretion by adenoma. In the observed cases there was no development of ovarian cysts, characteristic for patients with gonadotrophic adenomas, which can be explained by a reduced ovarian reserve. In the third case marked initially normal secretion of FSH and LH, not corresponding to a low concentration of sex steroids. Further there was a complete cessation of the secretion of FSH and LH with a simultaneous rapid decrease in the secretion of AMH. Given

the small size of adenomas, in all cases selection of tactics for dynamic observation. All patients were prescribed hormone replacement therapy. **Conclusion.** For patients with premature ovarian failure, it is advisable to carry out MRI with contrast enhancement to exclude pituitary adenoma.

■ **Keywords:** pituitary incidentaloma; gonadotrophic adenoma; premature ovarian insufficiency.

Введение

В рекомендациях Международного общества эндокринологов от 2011 г. представлено следующее определение инциденталомы аденогипофиза: «ранее не предполагаемое повреждение, открытое с помощью визуализирующих технологий, выполненных по причинам, не связанным с найденным образованием». В разъяснении к определению отмечено, что причиной для выполнения КТ или МРТ не являлись такие симптомы, как нарушения зрения, клиника недостатка или избытка продукции гормонов. В то же время среди не связанных с повреждением гипофиза причин указаны «головные боли или другие симптомы повреждения головы», то есть те жалобы, которые наблюдаются и при инциденталоме [1].

Из представленного разъяснения очевидно, что первичное определение «инциденталомы», то есть «случайно найденное» образование, вполне понятное на этапе развития современных визуализирующих технологий, далеко не всегда обозначает бессимптомный патологический процесс. В публикациях термин «инциденталомы» часто заменяют термином «нефункционирующая аденома».

Возникает закономерный вопрос: являются ли термины «случайно найденная» и «нефункционирующая» аденома синонимами или определяют разные патологические состояния, когда «случайно найденная» аденома представляет собой образование из клеток, не секретирующих гормоны, в отличие от «нефункционирующих», но развивающихся из тех или иных гормонотропов?

Очевидно, что такое разграничение противоречит сути названия «инциденталомы», так как «нефункционирующая» аденома очень часто оказывается «случайно найденной». В приведенном выше определении «инциденталомы» отмечено их влияние на развитие гипофизарной недостаточности (гипопитуитаризм) или недостаточности отдельных эндокринных функций, находящихся под контролем аденогипофиза (гипокортицизм, гипогонадизм, гипотиреозидизм).

Частота выявления инциденталом гипофиза в последние годы растет. Поэтому полагают,

что к его визуализации следует относиться как к части общего обследования функции гипофиза у пациентов с центральным гипогонадизмом [2].

Аденомы гипофиза находят в 5–20 % аутопсий [3]. Их популяционная частота составляет 94–77,6 на 100 000 случаев, а доля инциденталом среди всех аденом гипофиза достигает 14,7–22,2 % [4–6].

По данным, основанным на 3048 аутопсиях, несекретирующие аденомы занимают второе место по частоте после пролактином (соответственно 22,5 и 39,5 %). Частота кортикотрофных аденом составляет 13,8 %, а гонадотропных — 6,6 %, превышая частоту аденом из соматотрофных и тиреотрофных клеток [7].

Несмотря на увеличивающийся объем данных относительно частоты инциденталом, истинное их место среди всех аденом гипофиза, как и их динамическое влияние на гипофизарную функцию, пока известны недостаточно. Увеличиваясь до макроаденом, инциденталомы оказывают прямое давление на окружающие их функционирующие клетки, что способствует развитию гипопитуитаризма.

Гендерные различия в частоте гипофизарных аденом характеризуются их преобладанием у женщин и увеличением встречаемости у мужчин старшего возраста [6–9].

Симптомы гипопитуитаризма у мужчин развиваются чаще, чем у женщин (соответственно 47 и 28 %), но ни размеры, ни инвазия аденомы не коррелируют с пангипопитуитаризмом [10].

Асимптомность инциденталом способствует их запоздалому выявлению, чаще уже в стадии макроаденом [8, 9].

По данным E. Ferrante et al. (2006), нефункционирующие образования в 96,5 % случаев являются макроаденомами, сопровождаются головными болями (41,4 %), нарушением зрения (67,8 %) и симптомами гипогонадизма (43,3 %).

Так как инциденталомы, достигая размеров макроаденом, ухудшают гормональную функцию за счет прямого давления на гипофиз, гипоталамус и ножку гипофиза, развитие гипогонадизма служит основанием для скрининга состояния аденогипофиза [12]. По данным

авторов, гипогонадизм, гипотиреозидизм, гипокортицизм в этих случаях встречаются в 30, 28 и 18 % соответственно.

От 30 до 35 % аденом гипофиза клинически не функционируют, 80–90 % из них происходят из гонадотрофов [13]. Их клиническая «молчаливость» связана с неэффективной гормональной продукцией. Высокую частоту происхождения инциденталом из гонадотропных клеток аденогипофиза отмечают P. Chanson, S. Brochier (2005); R. Krysiak et al. (2012) и др.

По результатам гистологического исследования 422 препаратов аденогипофиза частота ФСГ-секретирующих аденом составляет 8,8 %, ЛГ-секретирующих — 0,5 %, нефункционирующих — 42,4 % [8]. По данным авторов, 52,6 % больных с ФСГ/ЛГ-продуцирующими аденомами страдают от нарушений зрения, у 18,4 % отмечены головные боли, головокружения, тошнота, рвота. В 23,7 % случаев ФСГ/ЛГ-секретирующие аденомы остаются по существу инциденталами, никак не проявляясь. По данным авторов, ни в одном случае не было симптомов, связанных с нарушением функции гонадотрофов, что противоречит другим данным того же исследования, согласно которым часть больных имела аменорею и дисменорею.

Несмотря на то что значительная доля аденом гипофиза происходит из гонадотрофов, их клиническое значение наименее изучено. Поэтому наиболее часто их относят к нефункционирующим, случайно найденным образованиям.

В настоящей работе представлены три клинических наблюдения инциденталом у пациентов репродуктивного возраста, очевидно происходящих из гонадотрофов.

Материал и методы исследования

Причиной обращения пациенток явилась длительная аменорея.

В первом случае (в момент обращения — 43 года) менархе в 17 лет, регулярный цикл до 21 года, затем наступила стойкая аменорея. Для лечения аменореи ранее получала комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прием препаратов прекратила в 25 лет в связи с развитием варикозной болезни (ВБ). В течение следующих 18 лет заместительная гормональная терапия отсутствовала и сохранялась аменорея. Беспокоят частые головные боли.

За 2 года до обращения выполнена МРТ с контрастным усилением: гипофиз деформирован за счет выбухания верхнего контура, вертикальный размер увеличен до $1,2 \times 0,9 \times 1,5$ см.

Структура гипофиза диффузно неоднородная, зона гипоинтенсивного сигнала по Т2ВИ без четких контуров размером 7×5 мм расценена как аденома.

Несмотря на нормальную концентрацию пролактина в сыворотке крови (510,8 мЕД/мл), образование было принято за пролактиному, назначено лечение каберголином (препарат «Достинекс»).

При первичном осмотре: невротизирована, тревожна. Состояние депрессии. ИМТ — $24,3 \text{ кг/м}^2$. Гипоплазия матки, резкое уменьшение объема яичников, снижение овариального резерва (ОР). Выявлены индуцированная каберголином гипопролактинемия, повышение секреции ФСГ, ЛГ (см. табл. 1 и 2). Денситометрия костной массы (КМ): общий Т-критерий предплечья — 2,6, шейки бедра — 1,4.

В связи с варикозной болезнью и необходимостью назначения эстрогенов выполнено молекулярно-генетическое типирование факторов системы гемостаза и исключен антифосфолипидный синдром (АФС).

Отменен прием каберголина. Назначена циклическая заместительная гормональная терапия (ЗГТ) трансдермальным введением эстрадиола гемигидрата 1,0 мг/сут (препарат «Дивигель») в сочетании с приемом 10 мг дидрогестерона (препарат «Дюфастон») с 15-й по 28-й день лечебного цикла.

Последующее наблюдение в течение трех лет: ЗГТ переносит хорошо, кровоотделения (3–4 дня) наблюдаются в начале каждого нового лечебного цикла. Стала более уравновешенной, спокойной. ФСГ — 27,1 мЕД/мл; ЛГ — 10,3 мЕД/мл; пролактин — 222,9 мЕД/мл. МРТ через три года наблюдения: микроаденома гипофиза без отрицательной динамики.

Во втором случае (обращение в 22 года) отмечена первичная аменорея. Неоднократные попытки гормональной индукции менструации, предпринимаемые с 17 лет, заканчивались отказом от дальнейшего лечения в связи с развитием тяжелого психотического состояния во время менструации.

В 21 год проведено стационарное обследование в отделении эндокринологии. Диагноз: «первичный гипергонадотропный гипогонадизм, аутоиммунный тиреоидит, остеопороз». Консультирована психотерапевтом, диагностировано тревожно-депрессивное расстройство смешанного генеза. Данные гормонального обследования, выполненного в стационаре: ФСГ — 123,8 мЕД/мл, ЛГ — 42,3 мЕД/мл, пролак-

тин — 269,4 мЕД/мл, ТТГ — 1,012 мЕД/л, эстрадиол — 0 пмоль/л, тестостерон — 1,9 нмоль/л, гормон роста — 0,233 мкг/л.

При осмотре: состояние постоянной усталости, раздражительности. По назначению психотерапевта получает лечение антидепрессантами. На лице незначительная угревая сыпь. ИМТ — 20,8 кг/м². За три последних года отмечена прибавка веса с 43 до 56,6 кг. АД — 132/75 мм рт. ст. УЗИ малого таза: матка 3,2 × 1,6 × 2,2 см, эндометрий линейный. ПЯ: объем 1,1 см³, фолликул один, 3 мм; ЛЯ: объем 2,1 см³, фолликулы 0.

Денситометрия КМ: общий Т-критерий предплечья — 3,5; поясничных позвонков — 2,7; шейки бедра — 1,5.

МРТ с контрастным усилением: гипофиз увеличен за счет вертикального размера, диафрагма турецкого седла приподнята в центральном отделе. Имеется очаг гипоинтенсивного сигнала с ровными контурами диаметром 0,35 см. Диагноз: «микроаденома гипофиза».

Учитывая плохую переносимость гормональной терапии, несмотря на молодой возраст, назначен щадящий режим лечения: трансдермальное введение эстрадиола гемигидрата (0,5 мг/сут) с добавлением 100 мг микронизированного прогестерона интравагинально (препарат «Утрожестан») с 15-й по 28-й день лечебного цикла.

Рекомендовано продолжение лечения препаратами антидепрессантов, назначенных психиатром.

В течение следующих шести месяцев менструальный цикл регулярный, улучшение общего состояния. В связи с улучшением пациентка самостоятельно отменила прием антидепрессантов. В период очередной менструации развилась резкая психотическая реакция, потребовавшая двухмесячного лечения в институте психиатрии. После выписки получает лечение, рекомендованное психиатром, с нерегулярным продолжением ранее назначенной ЗГТ.

В третьем случае (при первом обращении — 30 лет) менархе в 12,5 года, менструальный цикл регулярный до 19 лет. С этого возраста развитие аменореи, которую связывает с тяжелым психологическим стрессом, сопровождавшимся потерей веса (10,5 кг). Тогда же — обращение в женскую консультацию. Назначен циклический прием прогестагена, на который развилась аллергическая сыпь. Лечение прекратила и в последующие годы за медицинской помощью не обращалась.

В 13–14 лет страдала приступами сильных головных болей, в дальнейшем их интенсив-

ность уменьшилась. В 27 лет выполнена обзорная МРТ головного мозга (ГМ). Заключение: «нормотипическое строение вещества ГМ и церебральных артерий».

Первичный осмотр: угнетена, расстроена. Жалобы на слабость, быструю утомляемость, плохой сон. ИМТ — 18,5 кг/м². УЗИ малого таза: гипоплазия матки, уменьшение объема яичников с экспрессией в них 7–8 фолликулов диаметром 4–5 мм. На фоне низкой концентрации эстрадиола отмечены нормальные концентрации ФСГ и ЛГ (см. табл. 2).

При дальнейшем обследовании отмечено прогрессирующее нарушение функции гонадотрофов (ФСГ — 0 мЕД/мл, ЛГ — 0 мЕД/мл) и тиреотрофов (снижение уровня ТТГ и свободного Т₄ в динамике). Овариальный резерв в начале наблюдения достаточен (концентрация АМГ — 5,8 нг/мл). Отсутствуют клинические и гормональные признаки повреждения кортикотрофов, соматотрофов и лактотрофов.

Для уточнения состояния гипофиза выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением: гипофиз не увеличен, воронка отклонена вправо. В левой половине аденогипофиза определено выбухание за счет образования диаметром 0,5 см, со слабо гипоинтенсивным сигналом на преконтрастных T1 и T2ВИ. Имеет четкие контуры. Через 30 и 60 с после контрастирования в проекции образования определен дефект наполнения в виде гипоинтенсивной неоднородной зоны, медленно и неравномерно накапливающей контрастное вещество с его накоплением по контуру на отсроченных изображениях. Заключение: «МР-признаки микроаденомы левой половины аденогипофиза».

В связи с диагнозом микроаденомы гипофиза как очевидной причины нарушения функции гонадотрофов и тиреотрофов пациентке были назначены 1) циклическая ЗГТ трансдермальным введением эстрадиола гемигидрата (1,0 мг/сут) с добавлением 100 мг микронизированного прогестерона интравагинально (15–28-й дни лечебного цикла), 2) тироксин 25 мкг/сут.

Последующее наблюдение в течение двух лет: терапию переносит хорошо, менструация регулярная, 3–4 дня, происходит на фоне отмены приема дидрогестерона. УЗИ малого таза: размеры матки 4,6 × 3,6 × 4,4 см, М-эхо 8,3 мм (26-й день лечебного цикла). ПЯ: объем 2,4 см³, 3–4 фолликула 3–4 мм; ЛЯ: объем 2,7 см³, 3–4 фолликула 3–4 мм. ФСГ — 0 мЕД/мл, ЛГ — 0 мЕД/мл, пролактин — 195,7–98,4 мЕД/мл,

ТТГ — 0,93–0,82 мЕД/л, Т₄ свободный — 10,94–12,9 пмоль/л.

Данные МРТ без динамики. Оставлена на том же лечении.

Обсуждение результатов

Как видно из приведенного материала, причиной аменореи во всех трех случаях была микроаденома гипофиза.

У всех пациенток диагноз гонадотропной аденомы был заподозрен после исключения других источников:

- 1) нормальные показатели пролактина. При обращении пациенток в двух случаях наблюдалась индуцированная достинексом гипопролактинемия. После его отмены секреция пролактина повысилась, оставаясь в пределах 223,9–272,0 мЕД/мл;
- 2) отсутствие клинических признаков акромегалии;
- 3) отсутствие симптомов болезни Кушинга в сочетании с нормальной концентрацией АКТГ и общего кортизола в утренней пробе сыворотки крови;
- 4) отсутствие клинических и лабораторных признаков гиперфункции щитовидной железы. Напротив, в одном случае выявлен субклинический гипотиреоз.

Всех пациенток объединяли выраженные психоэмоциональные симптомы (депрессия, невротизация, недоверчивость и др.), а также отсутствие клинических симптомов и лабора-

торных данных повреждения кортикотрофов, соматотрофов и лактотрофов (см. табл. 1 и 2).

Клиническая картина тяжелого дефицита эстрогенов в двух случаях сочеталась с высокими концентрациями ФСГ, ЛГ и сниженным овариальным резервом (АМГ — 0,18–0,28 нг/мл), что характерно для преждевременной овариальной недостаточности и состояния пременопаузы. То есть повышение концентрации гонадотропинов, очевидно, являлось как физиологической реакцией на резкое снижение продукции эстрадиола, так и результатом их гиперсекреции гонадотропной микроаденомой.

Известно, что гонадотропные инциденталомы, секретируя ФСГ, ЛГ и/или их α - и β -субъединицы, способствуют развитию множественных фолликулярных кист яичников. Этот процесс наблюдается как в периоде репродукции [16], так и в пременопаузальном возрасте [17].

Однако в обсуждаемых случаях, то есть при резко сниженном овариальном резерве, трудно было ожидать развития овариальных кист, поскольку лишённые фолликулов яичники не способны отвечать на стимуляцию гонадотропинами.

Хотя гонадотропные аденомы часто секретируют ФСГ и ЛГ, специфические клинические проявления наблюдаются достаточно редко. В средней возрастной группе женщин большая часть таких аденом не дает клинических симптомов [18]. Не случайно эти опухоли чаще всего относят к инциденталомам.

Таблица 1 / Table 1

Данные УЗИ при первом осмотре пациенток с аденомой гипофиза

Data of ultrasound for the first examination of patients with pituitary adenoma

№	Лет	ИМТ, кг/м ²	Размеры матки, мм	Правый яичник		Левый яичник	
				объем, см ³	фолликулы, число	объем, см ³	фолликулы, число
1	43	24,3	28 × 14 × 29	1,15	0	0,13	0
2	22	20,8	32 × 16 × 22	1,1	1	2,1	0
3	30	18,5	33 × 30 × 28	3,57	7–8, d 4–5 мм	2,74	7–8, d 4–5 мм

Таблица 2 / Table 2

Данные гормонального обследования пациенток с аденомой гипофиза

Data of hormonal examination of patients with pituitary adenoma

№	ФСГ, мЕД/мл	ЛГ, мЕД/мл	Пролактин, мЕД/мл	Эстрадиол, пмоль/л	АМГ, нг/мл	ТТГ, мЕД/л	АКТГ, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л
1	85,9	21,3	83,9	127,0	0,18	1,91	3,04	292,7
2	162,1	38,1	115,8	61,7	0,28	3,23	2,07	353,9
3	11,1; 0; 0	1,58; 0; 0	243,7	57,2	5,8; 0,73	1,64	3,1	612,2

У женщин репродуктивного возраста отмечают олигоаменорею, бесплодие, гиперплазию эндометрия, метроррагию, 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 [19].

Представляется, что образование кист яичников должно быть более характерным для препубертатного и пубертатного возраста, то есть периода, когда отмечается наиболее высокий расход фолликулов. Развитие кист яичников у девочек с гонадотропной аденомой гипофиза сопровождается эпизодами абдоминальных болей, напряжением брюшной стенки, эпизодами кровотечений, связанных со снижением концентрации эстрогенов в процессе регресса кистозных образований [20–22]. Развиваясь в детском возрасте, гонадотропные аденомы способствуют преждевременному половому созреванию, раннему развитию молочных желез [23].

В отличие от указанных двух, в третьем случае наблюдались иные гормональные проявления: на фоне низкой концентрации эстрадиола изначально отмечена нормальная секреция ФСГ, ЛГ (случай 3, табл. 2). Но в процессе дальнейшего наблюдения произошло полное прекращение секреции ФСГ (0 мЕД/мл) и ЛГ (0 мЕД/мл). Одновременно отмечено быстрое снижение АМГ с 5,8 до 0,73 нг/мл. При динамическом наблюдении пациентки не было выявлено периодов развития множественных овариальных кист, что могло бы в какой-то степени влиять на истощение фолликулярного запаса.

Неоднозначность гонадотропных аденом как по клиническим проявлениям, размерам, так и биосинтезу гонадотропинов хорошо известна. Варианты гормонального ответа: гипоэстрогения или меняющийся уровень эстрогенов, нормальный или немного повышенный уровень ФСГ, сниженный или нормальный уровень ЛГ. Чаще всего они позитивны к ФСГ и ЛГ, реже — только к ФСГ [7].

Однако нам не встретились сведения о полном прекращении секреции ФСГ и ЛГ у пациенток с гонадотропной аденомой гипофиза.

У третьей пациентки также имелась тенденция к развитию субклинической формы гипотиреоза: концентрация свободного тироксина в динамике 11,87 и 10,63 пмоль/л при показателе ТТГ соответственно 1,91 и 1,64 мЕД/мл. Признаки аутоиммунного тиреоидита отсутствовали: антитела к тиреопероксидазе и тирео-

глобулину находились в пределах нормальных значений (соответственно 10 и 15 МЕ/мл).

Можно полагать, что в данном случае микроаденома гипофиза способствовала развитию прогрессирующей гипопункции гонадотрофов и тиреотрофов. В недостаточном ответе тиреотрофов на низкую концентрацию тироксина в сыворотке крови также не исключено влияние общей у ФСГ и ТТГ α -субъединицы [24].

Отмечено, что гонадотропные аденомы с убывающей частотой секретируют ФСГ, ФСГ α - и β -субъединицы, ЛГ, ЛГ β -субъединицу [25]. Несмотря на то что инциденталомы, происходящие из гонадотропных клеток, могут секретировать небольшие количества ФСГ, ЛГ или их α - и β -субъединиц, они могут также экспрессировать на клеточных мембранах некоторые подтипы рецепторов к соматостатину и дофамину [26–28].

Реже встречается происхождение инциденталом из соматотрофов, лактотрофов и кортикотрофов [28]. Эти данные послужили поводом для использования каберголина, октреотида и агонистов ГнРГ в лечении нефункционирующих аденом. Применение указанных препаратов оказалось неэффективным [29].

Представляется, что в случаях гонадотропных микроаденом достаточен динамический контроль размеров опухоли в сочетании с заместительной гормональной терапией в случаях, сопровождающихся клиникой гипогонадизма. Также целесообразна помощь психолога.

Заключение

По мере накопления данных приходит понимание, что инциденталомы, составляющие значительную часть аденом гипофиза, представляют собой очень гетерогенную группу. В этой гетерогенной группе значительное место принадлежит гонадотропным аденомам, клинические проявления которых, зависящие от неоднозначной секреции и секреторной эффективности гонадотропинов и их субъединиц, имеют очень большие различия. Поэтому необходимо иметь в виду вероятность развития гонадотропной аденомы гипофиза как причины нарушений менструального цикла и клинических проявлений преждевременной овариальной недостаточности.

Литература

1. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al.; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):894-904. doi: 10.1210/jc.2010-1048.

2. Yuen KC, Cook DM, Sahasranam P, et al. Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin Endocrinol*. 2008;69(2):292-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03201.x.
3. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8(4):287-305.
4. 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):4769-75. doi: 10.1210/jc.2006-1668.
5. Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, Beckers A. The epidemiology and management of pituitary incidentalomas. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:195-8. doi: 10.1159/000110624.
6. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol*. 2010;72(3):377-82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
7. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):753-8. doi: 10.1530/eje.1.02107.
8. Cho HJ, Kim H, Kwak YJ, et al. Clinicopathologic analysis of pituitary adenoma: a single institute experience. *J Korean Med Sci*. 2014;29(3):405-10. doi: 10.3346/jkms.2014.29.3.405.
9. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268-75. doi: 10.1210/jc.2010-0537.
10. Caputo C, Sutherland T, Farish S, et al. Gender differences in presentation and outcome of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Clin Endocrinol*. 2013;78(4):564-70. doi: 10.1111/cen.12009.
11. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):823-9. doi: 10.1530/eje.1.02298.
12. Sivakumar W, Chamoun R, Nguyen V, Couldwell WT. Incidental pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2011;31(6):E18. doi: 10.3171/2011.9.FOCUS11217.
13. Chaidarun SS, Klibanski A. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):339-48. doi: 10.1055/s-2002-36708.
14. Chanson P, Brochier S. Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11 Suppl. international):93-9.
15. Krysiak R, Okopien B, Korzekwa M. Atypical pituitary tumors. *Pol Merkur Lekarski*. 2012;32:323-8.
16. Shimon I, Rubinek T, Bar-Nava I, et al. Ovarian hyperstimulation without elevated serum estradiol associated with pure follicle-stimulating hormone secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3635-3640. doi: 10.1210/jcem.86.8.7766.
17. Djerassi A, Coutifaris C, West VA, et al. Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(2):591-4. doi: 10.1210/jcem.80.2.7852525.
18. Snyder PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas. UpToDate, 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gonadotroph-and-other-clinically-nonfunctioning-pituitary-adenomas>.
19. Castelbaum AJ, Bigdeli H, Post KD, et al. Exacerbation of ovarian hyperstimulation by Leuprolide reveals a gonadotroph adenoma. *Fertil Steril*. 2002;78(6):1311-3. doi: 10.1016/S0015-0282(02)04342-X.
20. 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):158-60. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00197-1.
21. 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):293-8. doi: 10.1159/000284395.
22. Papanicolaou A, Michala L. Autonomous ovarian cysts in prepubertal girls. A review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(5):292-6. doi: 10.1016/j.jpbg.2015.05.004.
23. Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4423-33. doi: 10.1210/jc.2014-2362.
24. Anastasi JN, Flack MR, Froehlich J, et al. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):276-9.
25. Chamoun R, Layfield L, Couldwell WT. Gonadotroph adenoma with secondary hypersecretion of testosterone. *World Neurosurg*. 2013;80(6):900.e7-11. doi: 10.1016/j.wneu.2012.11.069.
26. Katznelson L, Alexander JM, Klibanski A. Clinically non-functioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(3):1089-94.
27. Snyder PJ. Gonadotroph adenomas. In: S. Melmed, ed. *Pituitary*. 2nd ed. Malden: Blackwell Science Inc.; 2002.
28. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. 2006;9(4):317-21. doi: 10.1007/s11102-006-0412-9.
29. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):905-15. doi: 10.1677/ERC-08-0181.

■ Адреса автора для переписки (Information about the author)

Маргарита Александровна Репина — д-р мед. наук, профессор, кафедра репродуктивного здоровья женщины СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: rectorat@spbmapo.ru.

Margarita A. Repina — MD, Professor, Department of Reproductive Health of Women North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rectorat@spbmapo.ru.