

Особенности течения соматолактотропных опухолей гипофиза. Описание клинического случая

Моругова Т. В.¹, Авзалетдинова Д. Ш.¹, Моругова И. В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

²Медико-санитарная часть ООО «Газпром трансгаз Уфа», г. Уфа

Пациентке 32 лет с первичным бесплодием, без галакторреи и нарушений менструального цикла, на основании гиперпролактинемии, наличия образования гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии был выставлен диагноз пролактинсекретирующей микроаденомы гипофиза. На фоне лечения каберголином наступила беременность, закончилась рождением доношенного здорового ребенка. После родов пациентка возобновила прием 0,5 мг каберголина 1 раз в 2 недели, наблюдалось выраженное снижение уровня пролактина, но рост аденомы гипофиза прогрессировал до макроаденомы. Акромегалоидных черт не наблюдалось.

На фоне отмены каберголина выявлено повышение уровня гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1. Оральный глюкозотолерантный тест с 75 грамм глюкозы подтвердил соматотропинпродуцирующую активность макроаденомы гипофиза. В возрасте 43 лет пациентке выполнена транссфеноидальная аденомэктомия, в течение последних 6 лет наблюдается ремиссия. Цель настоящей работы – акцентировать внимание практикующих врачей на выявлении возможной смешанной гормональной активности микроаденом гипофиза.

Ключевые слова: акромегалия; гиперпролактинемия; соматотропинома; маммосоматотропинома; опухоли гипофиза

Для цитирования: Моругова Т. В., Авзалетдинова Д. Ш., Моругова И. В. Особенности течения соматолактотропных опухолей гипофиза. Описание клинического случая. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 75–81. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-30

Features of the course of somatolactotrophic tumors of the pituitary gland. Description of clinical case

Morugova T. V.¹, Avzaletdinova D. S.¹, Morugova I. V.^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa

²Medico-sanitary part of Gazprom Transgaz Ufa LLC

A patient aged 32 with complaints of primary infertility based on additional examination data (increased blood prolactin level, presence of pituitary gland formation according to magnetic resonance imaging of the brain) was diagnosed with prolactin-secreting pituitary microadenoma. At the same time, galactorrhea and menstrual disorders were not noted. Against the background of cabergoline treatment, a pregnancy occurred, which ended with the birth of a full-term healthy child. After delivery, the patient resumed dosing cabergoline 0.5 mg 1 once every two weeks, against the background of which a pronounced decrease in prolactin levels was observed, but there was a progression in the growth of pituitary adenoma (macroadenoma). No acromegaly traits were observed in the patient.

Against the background of withdrawal of cabergoline, the patient underwent a study of tropical pituitary hormones, which revealed an increase in the level of growth hormone and insulin-like growth factor-1. During the oral glucose tolerance test with 75 grams of glucose, the somatotropin-producing activity of the pituitary macroadenoma was confirmed. At the age of 43, the patient underwent transsphenoidal adenomectomy, after which she experienced persistent remission for past 6 years.

The purpose of this work is to focus the attention of practitioners on the manifestation of possible mixed hormonal activity of pituitary microadenomas.

Key words: acromegaly; hyperprolactinemia; somatotropinoma; mammosomatotropinoma; pituitary tumors

For citation: Morugova T. V., Avzaletdinova D. S., Morugova I. V. Features of the course of somatolactotrophic tumors of the pituitary gland. Description of clinical case. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 75–81. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-30

Введение

Объемные образования аденогипофиза составляют 15% от всех интракраниальных опухолей. Они харак-

теризуются как нейроэндокринные опухоли гипофиза (ПитНЕТы), исходящие из аденогипофизарных клеток (Таблица 1). Источником гормонопродуцирующих

клеток передней доли гипофиза являются стволовые клетки Кармана Ратке.

Таблица 1
Классификация нейроэндокринных опухолей гипофиза ВОЗ 2022 года
(PitNETs – Pituitary neuroendocrine tumors) [1]

Подтип	Факторы транскрипции	Гормоны	LMWK
PIT1-линия			
Тип – соматотропные опухоли			
Плотно гранулированные	PIT1	ГР, α-субъединица	Перинуклеарный
Редко гранулированные	PIT1	ГР	Фиброзные тельца (>70%)
Тип – лактотрофные опухоли			
Редко гранулированные	PIT1, ERα	ПРЛ (парануклеарные точечные)	Слабый или отрицательный
Плотно гранулированные	PIT1, ERα	ПРЛ (диффузные цитоплазматические)	Слабый или отрицательный
Тип – маммосоматотропные опухоли			
-	PIT1, ERα	ГР (преобладающий), ПРЛ, α-субъединица	Перинуклеарный
Тип – тиротропные опухоли			
-	PIT1, GATA3	α-субъединица, βТТГ	Слабый или отрицательный
Тип – зрелые плюригормональные опухоли линии PIT1			
-	PIT1, ERα, GATA3	Мономорфные опухолевые клетки с преобладающей экспрессией ГР и переменными ПРЛ, βТТГ и α-субъединицей	Перинуклеарный
Тип – незрелые опухоли линии PIT1			
-	PIT1 (ERα, GATA3)	Мономорфные опухолевые клетки с фокальным/переменным окрашиванием на отсутствие гормонов или на один или более из ГР, ПРЛ, βТТГ и/или α-субъединицы	Фокальный/переменный
Тип – опухоли из ацидофильных стволовых клеток			
-	PIT1, ERα	Мономорфные опухолевые клетки с ПРЛ (преобладающим) и ГР (фокальным/переменным)	Рассеянные фиброзные тельца
Тип – смешанные соматотропные и лактотрофные опухоли*			
-	PIT1, ERα**	Соматотропный компонент опухоли: ГР ± α-субъединица в зависимости от подтипа опухоли; лактотрофный компонент опухоли: ПРЛ (диффузный или парануклеарный в зависимости от подтипа)	Характеристики подтипа опухоли
TRIT-линия			
Тип – кортикотропные опухоли			
Плотно гранулированные	TRIT	АКТГ и другие производные ПОМК	Сильный, всегда диффузный
Редко гранулированные	TRIT	АКТГ и другие производные ПОМК	Варибельный (часто диффузный)
Опухоль из клеток Крукса	TRIT	АКТГ и другие производные ПОМК	Перинуклеарный кольцевидный цитоплазматический
SF1-линия			
Тип – гонадотропные опухоли			
-	SF1, ERα, GATA3	α-субъединица, βФСГ, βЛГ или отсутствует	Варибельный или отрицательный
ПитNETы без четкой клеточной линии			
Тип – плюригормональные опухоли			
	Множественные комбинации	Множественные комбинации в популяции мономорфных опухолей	Варибельный
Тип – опухоли с нулевыми клетками			
	Нет	Нет	Варибельный

Примечание: LMWK – цитокератин с низкой молекулярной массой; PitNETs – гипофизарные нейроэндокринные опухоли; *эти опухоли состоят из двух морфологически и иммуногистохимически различных популяций опухолевых клеток; **положительный результат на лактотрофный компонент опухоли; ГР – гормон роста; ПРЛ – пролактин; ТТГ – тиреотропный гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; АКТГ – адренотропный гормон; ПОМК – проопиомеланокортин.

Формирование видовой специфичности клеточного состава передней доли гипофиза происходит под контролем факторов транскрипции и кофакторов, роль которых выполняют белки, обеспечивающие регуляцию экспрессии генов гормон-продуцирующих клеток зрелой железы (Рисунок 1).

Таким образом, транскрипционный фактор Pit-1 регулирует образование стволовых соматотрофов, из которых под действием соответствующих кофакторов образуются соматотрофы, лактотрофы, тиротрофы,

маммосоматотрофы. Так как пул клеток аденогипофиза постоянно пополняется, среди клеток аденогипофиза присутствуют не только конечные, но и промежуточные формы на более ранних стадиях развития.

Клинико-патологические исследования показали, что каждый тип опухоли имеет отличную патофизиологию, что приводит к различиям в клинических проявлениях, визуализации и ответе на терапию. Проплактомы – наиболее часто встречающиеся аденомы гипофиза, составляют около 40% всех гормонально-

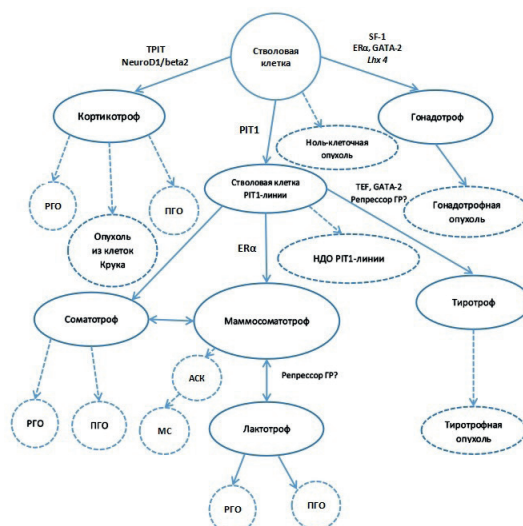


Рисунок 1. Цитогенез нейроэндокринных опухолей аденогипофиза [2].

Примечание: ASC – ацидофильные стволовые клетки; DG – плотногранулированные; ER α – эстрогеновый рецептор α ; GATA-2 – эндотелиальный транскрипционный фактор; GH – гормон роста; SF-1 – стероидогенный фактор 1; SG – редкогранулированные; Stem cell – стволовая клетка; Null cell – нулевая клетка.

активных опухолей аденогипофиза, из них 80% представлены микроаденомами (до 10 мм в диаметре), 15% — макроаденомами (более 10 мм в диаметре) и 5% — гигантскими аденомами (более 4–6 см) [3]. Второе по частоте встречаемости место после пролактином в 20–25% случаев занимают опухоли гипофиза, секретирующие гормон роста (ГР) [4]. Среди них соматотропиномы с автономной гиперсекрецией составляют примерно 17% всех опухолей гипофиза и являются моноклональными образованиями, возникающими в результате соматической мутации рецептора Gsp-белка (Gsp-онкогена).

Акромегалия — редкое, тяжёлое заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста опухолью гипофиза, возникающее у лиц с закрытыми эпифизарными зонами роста, характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, увеличением мягких тканей и внутренних органов, что проявляется полиорганными и обменными нарушениями, а также склонностью к пролиферативным опухолевым процессам. Несмотря на многообразие симптоматики, выявление акромегалии базируется на характерном изменении внешности больного, увеличении рук и ног, а также нарушений зрения, которые появляются через 5–10 лет течения заболевания [5]. Согласно сведениям международных регистров, распространённость акромегалии по обращаемости значительно варьирует в разных странах от 15 до 240 случаев на 1 млн жителей или 2,8 до 13,7 случаев на 100 000 населения и в большей степени зависит от качества диспансерного обследования, в том числе врачами смежных специальностей, и комплаентности пациентов [6–8]. При активном поиске распространённость акромегалии увеличивается в 10 раз.

Другие же симптомы акромегалии могут проявиться «масками», характерными для других заболеваний, и недооценены: гипертрофия миокарда, нарушение сердечного ритма и проводимости, артериальная гипертензия, новообразования толстого кишечника, артралгии, артропатии, ишемическая болезнь сердца, нарушения углеводного обмена, гиперпластические процессы эндометрия, опухоли молочным желез и яичников, нарушения менструального цикла, бесплодие. Постепенное развитие патологических изменений нередко приводит к задержке диагностики на 5–10 и более лет от начала развития заболевания. Согласно эпидемиологическим данным, у 54% больных запоздалая диагностика акромегалии составляет более 10 лет, а у 37% – более 15 лет, что существенно ухудшает прогноз заболевания [9].

Гиперпролактинемия — стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови у женщин более 20 нг/мл (600 мкЕд/мл), у мужчин — 15 нг/мл (450 мкЕд/мл). Синдром гиперпролактинемии — симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии и сопровождающийся клинической симптоматикой, чаще проявляющейся нарушением функции репродуктивной системы. Распространённость синдрома гиперпролактинемии варьирует от 0,15% до 1,6% взрослой популяции и до 80% случаев заболевания встречается у молодых женщин в возрасте 25—40 лет [3]. Существуют гендерные различия в частоте распространённости синдрома гиперпролактинемии вследствие выраженности клинической картины гиперпролактинемического гипогонадизма (олиго-, аменорея, бесплодие, галакторея) и более частого обращения в медицинские учреждения. У мужчин гиперпролактинемия может протекать бессимптомно или с минимальной симптоматикой и может оставаться незамеченной пациентами.

Многообразие морфологических форм соматотропином связано с цитодифференцировкой аденогипофиза. За последние 20 лет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) трижды обновляла классификацию аденом гипофиза [10–12]. Классификации опухолей гипофиза представляют собой динамично меняющуюся область совокупных знаний, отражающую новые достижения в клеточной биологии и более глубокое понимание патогенетических механизмов туморогенеза. В последние годы нейроэндокринологи стали свидетелями эволюционных изменений, произошедших в патогистологической идентификации опухолей, происходящих из аденогипофизарных клеток. Они стали возможны благодаря совершенствованию представлений относительно генетической природы неопластических образований и появлению новых методов цитологического анализа опухолевой ткани, позволивших придать гистологическому диагнозу прогностическую направленность. Его название также официально вошло в нейроэндокринные опухоли гипофиза – ПитНЕТы (PitNETs). Новая классификация ПитНЕТов ВОЗ от 2022 года представляет собой подробную гистологическую классификацию, основанную на линиях опухолевых клеток, типах клеток, вырабатываемых гормонах и других вспомогательных характеристиках [13]. Установлено, что среди этих опухолей могут встречаться аденомы с сочетанной секрецией ГР, ПРЛ и ТТГ, реже наблюдается совместная продукция ГР и АКТГ. Сложный процесс цитодифференцировки аденогипофиза и регуляции его гормональной активности предопределяет трудности диагностики аденом гипофиза со смешанной секрецией, особенно ГР и ПРЛ.

Но даже существующая классификация ВОЗ 2022 года ПитНЕТов (аденом гипофиза) не отражает в полной мере клинический спектр их поведения. Образования гипофиза не могут считаться полностью доброкачественными структурами, так как в ряде случаев ассоциированы со значимой заболеваемостью и, как и другие нейроэндокринные опухоли, обладают злокачественным потенциалом в плане инвазивного роста.

Описание случая

Пациентка И. 48 лет считает себя больной с 2005 года: обратилась к гинекологу по поводу первичного бесплодия; нарушений менструального цикла и галактореи не было. При обследовании были выявлены мастопатия, миома матки, гиперпролактинемия до 900 мкЕд/мл (референс 102–496 мкЕд/мл). Заключение МРТ – микроаденома гипофиза размерами 4х6х4 мм. Учитывая гормональную активность (повышение пролактина), аденома была расценена как пролактинома. Лечилась бромокриптином (дозу не помнит), каберголином (0,5 мг в неделю). В 2006 году наступила беременность, закончившаяся рождением

здоровой, доношенной дочери. После родов пациентка продолжила прием каберголина нерегулярно до 2014 года, дозы менялись. Однако было отмечено «повышение» чувствительности к агонистам дофамина – резкое снижение уровня пролактина (ПРЛ) до 60 мкЕд/мл на фоне приёма каберголина 0,5 мг один раз в 2 недели, а также отрицательная динамика в виде увеличения в размерах объёмного образования гипофиза до 11,7х7,6 мм по данным МРТ (май 2015 года).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования.

При объективном осмотре: вес – 68 кг, рост – 164 см, ИМТ – 25,3 кг/м², незначительная одутловатость лица. Акромегалоидных черт лица, увеличения кистей рук, стоп не отмечено. Щитовидная железа не увеличена. Было рекомендовано отменить каберголин на 2 месяца с последующим определением гормонального профиля периферических желёз внутренней секреции, ИФР-1 и тропных гормонов гипофиза. После дообследования (сентябрь 2015 г.) кортизол крови – 290 (референс 220–660) нмоль/л, свободный Т₄ – 1,31 (референс 0,6–2,0) нг/дл, ТТГ – 1,92 (референс 0,35–5,5) мкМЕ/мл, выявлено повышение ИФР-1 до 610 нг/мл (возрастная и гендерная норма до 280 нг/мл). По данным МРТ (май 2015 г.) – отрицательная динамика в виде увеличения в размерах объёмного образования гипофиза до 11,7х7,6 мм, что послужило основанием для проведения орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ОГТТ) с определением СТГ крови в 5 точек: исходно и каждые 30 минут в течение двух часов (0 минут, 30 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут) в ходе теста. У здоровых людей в ответ на введение глюкозы секреция СТГ подавляется до неопределяемых значений. Положительный результат пробы – снижение уровня СТГ менее 1 нг/мл (или менее 0,4 мкг/л при высоко чувствительном методе определения) хотя бы в одной из пяти точек без учета базальной. У больных акромегалией отсутствует снижение уровня СТГ, то есть результат пробы отрицательный.

В описываемом нами случае отсутствовало подавление СТГ (3,25–2,07–2,36–2,06–2,7 нг/мл), то есть была подтверждена активная стадия акромегалии на фоне нормогликемии (5,2–6,8–7,8–7,5–7,0 ммоль/л; HbA1c 4,9%). Пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для уточнения диагноза и определения тактики лечения. Направительный диагноз: макроаденома гипофиза, маммосоматотропинома? Сопутствующие диагнозы: миома матки, мастопатия. В январе 2016 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где в ходе обследования получены данные, подтверждающие активную стадию акромегалии: отсутствие подавления СТГ входе ОГТТ (5,02–3,9–3,5–3,9–3,6 нг/мл), повышение ИФР-1 до 515,2 нг/мл. На МРТ

с контрастным усилением в центрально-левом отделе гипофиза визуализировалось образование, гипоинтенсивное на T1-T2-взвешенных изображениях размерами 8x4x13 мм. Образование распространяется в левый кавернозный синус, смещает латерально петлю сифона внутренней сонной артерии. Хиазмальная цистерна сужена, расстояние до хиазмы 2 мм. Воронка смещена резко вправо. Заключение: МР-картина эндо-параселлярной аденомы гипофиза.

Дифференциальный диагноз. Среди клинических «масок» акромегалии, появляющихся на более ранних стадиях заболевания, нередко наблюдается нарушение менструального цикла и бесплодие. Причинами репродуктивной дисфункции у пациенток с акромегалией могут быть гиперпролактинемия, масс-эффект опухоли (сдавление гипофизарной ножки), нарушающий импульсную секрецию гонадотропинов аденогипофиза, или наличие смешанной (ГР/ПРЛ) опухоли гипофиза. В соответствии с классификацией К. Kovacs и К. Thapar (1997) выделяют три разновидности аденом, продуцирующих СТГ и пролактин: аденомы из ацидофильных стволовых клеток, маммосоматотропные аденомы и смешанные соматотроп-пролактотропные аденомы. Аденомы из ацидофильных клеток происходят из полипотентной клетки-предшественницы лактотрофов и соматотрофов. Клетки аденомы дифференцированы лишь частично, секреторные способности ограничены: отмечается умеренная гиперпролактинемия в сочетании с небольшим увеличением уровня СТГ. Клинические признаки акромегалии наблюдаются редко. Тем не менее опухоли агрессивны, нередко способны расти инвазивно. Иммуногистохимически определяется наличие пролактина и СТГ в одной и той же клетке. Маммосоматотропиномы составляют менее 2% от всех гипофизарных аденом, клинически проявляются акромегалией в сочетании с гиперпролактинемией, иммуногистохимически отмечается наличие гранул СТГ и пролактина в одной клетке. Смешанные СТГ/ПРЛ-продуцирующие аденомы составляют до 5% аденом гипофиза, клинически также проявляются акромегалией и гиперпролактинемией, склонны к инвазивному росту. Иммуногистохимическим методом установлено, что в аденоме отмечается наличие двух типов клеток, одни из которых секретируют гормон роста, другие — пролактин [14].

Лечение. Пациентке была выполнена трансфеноидальная аденомэктомия (от 25.01.2016 г.). Гистологическое заключение от 09.02.2016: аденома гипофиза (фрагменты аденомы гипофиза из оксифильных клеток с обширными очагами дистрофии и деформации опухолевых клеток, участки фиброза и кровоизлияний). При контрольном анализе крови через 7 дней после операции отсутствовало пода-

вление СТГ в ходе ОГТТ: 0,336–1,7–2,22–1,87–1,4 нг/мл, что свидетельствовало об отсутствии ремиссии заболевания в раннем послеоперационном периоде. Гликемия была в пределах нормальных показателей: натощак — 4,2 ммоль/л, через 2 часа — 5,75 ммоль/л. Кортизол крови утром — 621,2 нмоль/л, АКТГ утром — 23,57 пг/мл (референсные значения 7–66 пг/мл), пролактин — 74,3 мкЕД/мл, свободный T_4 18,1 (референс 9–28) пмоль/л в пределах нормальных показателей.

Исход и результаты последующего наблюдения. При плановой контрольной госпитализации в сентябре 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России установлена полная ремиссия акромегалии. Максимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ — 0,113 нг/мл, ИФР-1 — 223,4 нг/мл (норма 60–280 нг/мл), уровни кортизола, свободного T_4 были в пределах нормальных показателей. Однако, содержание общего пролактина было повышено (1219 мкЕД/мл), хотя биоактивный пролактин был в пределах верхней границы нормальных показателей (493,43 мкЕД/мл). Через 10 месяцев, в июне 2017 г., пациентка была обследована в динамике по месту жительства, была подтверждена ремиссия акромегалии: базальный уровень СТГ — 0,531 нг/мл, максимальный уровень СТГ в ходе ОГТТ — 0,223 нг/мл, ИФР-1 — 175,0 нг/мл. Кортизол, свободный T_4 плазмы крови — в пределах нормальных значений, общий пролактин незначительно повышен — 787 мкЕД/мл, мономерный — 278 мкЕД/мл в пределах нормы на фоне умеренной макропролактинемии (509 мкЕД/мл). В 2022 г. (через 7 лет после аденомэктомии) ИФР-1 находится в нормальных пределах — 216 нг/мл.

Обсуждение

Учитывая наличие гиперпролактинемии, клинической симптоматики (первичное бесплодие, наличие мастопатии) и аденомы гипофиза диагноз пролактиномы является вероятным диагнозом. Однако, у пациентки при первичном обращении к гинекологу было слишком незначительное повышение пролактина (900 мкЕД/мл) и не соответствовало опухолевым значениям. Больная не была дообследована для исключения аденомы гипофиза со смешанной (ПРЛ/ГР, ПРЛ/АКТГ) секрецией. Назначение каберголина в дозе 0,5 мг один раз в неделю было эффективным, пациентка забеременела и родила здорового ребёнка, после родов наблюдалась у эндокринолога редко, самостоятельно нерегулярно принимала каберголин (однако дозу каберголина и кратность приёма не помнит), МРТ гипофиза не проводила, так как чувствовала себя удовлетворительно.

Причиной обращения через 10 лет послужило сомнение в приёме каберголина, так как доза была очень низкой и даже при приёме в дозе 0,25 мг 1 раз в неделю и реже пролактин снижался до субнормальных значе-

ний 50–60 мкЕД/мл. Необходимо обратить внимание, что определение ИФР-1 для подтверждения смешанной секреции ГР и ПРЛ было проведено корректно (после отмены каберголина), так как установлено, что секреция ГР может возрастать при приёме агонистов дофамина в норме (при отсутствии соматотропиномы), но у 70–80% больных акромегалией тормозится агонистами дофамина. Трудности диагностики гиперсекреции ГР в нашем случае обусловлены отсутствием выраженной клинической симптоматики (чуть заметная одутловатость лица появилась значительно позже – через 10 лет, а миома матки и мастопатия в анамнезе были недооценены на фоне нормального менструального цикла даже при периодической отмене каберголина). Все вышеперечисленное, а также рост опухоли от микро- до макроаденомы и послужило причиной определения ИФР-1. Диагноз соматотропиномы был подтверждён отсутствием снижения СТГ по результатам ОГТТ.

Анализ научной литературы свидетельствует, что подобные случаи были описаны в работе Andersen M. с соавторами (2003); схожие данные о повышении ИФР-1 у пациенток с пролактиномами опубликованы Dessimoz C. и соавторами (2012), Manuylova E. (2016) [15–17]. Во всех описанных случаях длительность лечения и наблюдения пациентов с пролактиномами составила от 5 до 20 лет до манифестации синдрома акромегалии. Повышение ИФР-1 и ГР наблюдались на фоне приёма каберголина, поэтому патогенез изменения гормональной секреции клетками аденомы не ясен. Не исключается, что в описанном нами случае имеет место мономорфная маммосоматотропинома, которая образуется из маммосоматотропных клеток, способных одновременно продуцировать оба гормона, однако длительность существования гиперпролактинемии и отсутствие внешних симптомов акромегалии ставят эту гипотезу под сомнение.

Не исключается, что одновременная гиперсекреция ПРЛ и СТГ может быть связана с наличием пролактиномы, а длительное применение (10 лет) агонистов дофамина (каберголина) на фоне нормальной секреции СТГ могло спровоцировать рост гормональной активности соматотрофов. Данные литературы также свидетельствуют о гиперпродукции СТГ через 10–20 лет на фоне лечения агонистами дофамина [14, 18]. Поэтому очень важно для диагностики гормональной активности аденом гипофиза проводить обследования на «чистом» фоне без приёма лекарственных препаратов.

Послеоперационное гистологическое заключение описанного нами случая не исключало наличие СТГ/ПРЛ секретирующих клеток, т.е. опухоль имела смешанный характер гормональной секреции (маммосоматотропинома, которая состоит из единственной мономорфной популяции клеток линии PIT1). Для уточнения же «родословной», прогноза опухолевой прогрессии и чувствительности к лечению необходимо

проведение иммуногистохимического исследования, а также определение содержания маркёров клеточной пролиферации Ki-67 (MIB-1), транскрипционных факторов и экспрессию рецепторов соматостатина, дофамина. Однако послеоперационное иммуногистохимическое исследование не было проведено. Ввиду отсутствия данных иммуногистохимического исследования лечащий врач мог только предполагать возможный послеоперационный прогноз на основании результатов МРТ (гипоинтенсивное на T1-T2-взвешенных изображениях образование, свидетельствующее о плотногранулированном подтипе опухоли), которое протекает более благоприятно с ремиссией. Негранулированная соматотропная опухоль состоит из хромофобных клеток и проявляется гиперинтенсивностью при T2-взвешенных изображениях на МРТ. Данные клинической симптоматики СТГ/ПРЛ секретирующих аденом гипофиза противоречивы: одни авторы указывают на более выраженную симптоматику, характерную для гиперсекреции ГР, и более низкие значения ПРЛ сыворотки, другие – на менее выраженную клиническую картину акромегалии [14, 18, 19]. Противоположные результаты возможно связаны с морфологическим многообразием смешанных аденом гипофиза.

Заключение

Диагностика гормональной активности аденом гипофиза достаточно сложна, и это прежде всего связано со сложной цитодифференцировкой аденогипофиза. На первом этапе постановки диагноза важна адекватная оценка гормональной секреции опухоли (моногоормональная, смешанная, плюригормональная, гормонально неактивная), так как позволяет определить тактику лечения, наблюдения и прогноз течения опухолевого процесса. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о возможности развития различных вариантов опухолевой прогрессии с одновременной и отсроченной гормональной активностью ПРЛ/СТГ аденом. Поэтому врач, ответственный за лечение и динамическое наблюдение за пациентом с опухолью гипофиза, будь то эндокринолог или врач другой специальности, должен с повышенной мерой ответственности анализировать клиническое течение заболевания, и даже при отсутствии симптомов гиперсекреции ГР не реже одного раза в год измерять уровень ИФР-1, ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ. Не исключается, что биморфные, бигормональные аденомы со смешанной секрецией могут отличаться непредсказуемостью течения и резистентностью к лечению. Появление новой классификации ВОЗ (2022 г.) нейроэндокринных опухолей гипофиза (ПитНЕТов) устанавливает новый стандарт высокой степени сложности, требующий внедрения высокоинформативных молекулярно-генетических методов иммуногистохимии. Понимание и использование классификации как

унифицированной системы определения типа опухолевого процесса в аденогипофизе позволяет профессионалам различных медицинских специальностей говорить на одном языке и на каждом этапе течения заболевания обсуждать возможные конкретные стратегии диагностики и терапии. Конечно, внедрение новой классификации предусматривает широкие междисциплинарные дискуссии нейрохирургов, эндокринологов, гистологов, иммунологов, патоморфологов, специалистов медицинского страхования для пересмотра стандартов диагностики, тарифов обязательного медицинского страхования. Необходимо отметить, что некоторые важные клинические и прогностические предикторы не были приняты новой версией классификации, такие как мишени агонистов дофаминовых рецепторов DRD2 и DRD5, аналоги соматостатина SSTR2 и SSTR5, а также показатели, связанные с темозоломидом MGMT и MSH6, используемые при некоторых рефрактерных опухолях гипо- и молекулярно-биологических характеристиках опу-

физа, и т.д. Кроме того, открыты некоторые ключевые мутантные гены в PitNETs, такие как USP8 в опухолях клеток АКТГ, SF3B1 в опухолях клеток пролактина и мутации GNAS1 и AIP в опухолях клеток ГН. Важно понимать, что проведение молекулярно-генетического тестирования при диагностике опухолей гипофиза должно быть рутинной процедурой, от качества которой зависит точный диагноз. Это в свою очередь предъявляет высокие требования к обеспечению лабораторий высокотехнологичным оборудованием и накладывает высокую ответственность на специалистов. Распространяющаяся практика организации центров референс-диагностики позволяет минимизировать ошибки при постановке диагноза, что способствует своевременному выбору правильной тактики. основополагающими параметрами в определении тактики ведения и прогноза у пациентов с опухолями аденогипофиза являются точная верификация диагноза, основанная на гистологических холи, а также возраста пациента [13].

Литература/References

- Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33:6–26. doi: 10.1007/s12022-022-09703-7.
- Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa SL. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophyseal tumors. *Mod Pathol.* 2018;31(6):900–909. doi: 10.1038/s41379-018-0016-8.
- Syro LV, Rotondo F, Serna CA, et al. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH-cell hyperplasia of the pituitary. *Pituitary.* 2017;20(1):84–92. doi: 10.1007/s11102-016-0748-8.
- Labazhyan A, Melmed S. Plurihormonal adenomas. In: prolactin disorders: from basic science to clinical management. Humana Press, 2019;205–217.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, et al. Acromegaly: clinical features as diagnosis. *Pituitary.* 2017;20(1):22–32. doi: 10.1007/s11102-016-0772-8.
- Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 2017;20(1):46–62. doi: 10.1007/s11102-017-0797-7.
- Rick J, Jahangiri A, Flanagan PM, et al. Growth Hormone and prolactin-staining tumors causing acromegaly: a retrospective review of clinical presentations and surgical outcomes. *J Neurosurg.* 2019;131(1):147–153. doi: 10.3171/2018.4.JNS18230.
- Myai K, Ichinara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in general population-mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin. Endocrinol.* 1986;25:549–554. doi: 10.1111/j.1365-2265.1986.tb03608.x.
- Crosignani PG, Ferrari C. Dopaminergic treatments for hyperprolactinemia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1990;4(4):441–455. doi: https://doi.org/10.1016/s0950-3552(05)80303-7
- Vanderpump MP, French JM, Appleton D, et al. The prevalence of hyperprolactinemia and association with markers of autoimmune thyroid disease in survivors of the Whickham Survey cohort. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(1):39–44. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00343.x.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология. М.: Медицина, 2000; 630 с. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Fadeev VV. *Endocrinology*. M.: "Medicine", 2000; 630 p. (In Russ.).]
- Wang M, Mou C, Jiang M, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):797–802. doi: 10.1530/EJE-11-1119.
- Osamura R, Egashira N, Kajiyama H, et al. Pathology, pathogenesis and therapy of growth hormone (gh)-producing pituitary adenomas: technical advances in histochemistry and their contribution. *Acta Histochem Cytochem.* 2009;42(4):95–104. doi: 10.1267/ahc.09004.
- Thappan K, Kovacs V, Laus EA, et al. Pituitary adenomas: current concept in classification, histopathology and molecular biology. *Endocrinologist.* 1993;3(3):39–57.
- Andersen M, Hagen C, Frystyk J, et al. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;2(2):17–22. doi: 10.1530/eje.0.1490017.
- Dessimoz C, Browaeys P, Maeder P, et al. Transformation of microprolactinoma into a mixed growth hormone and prolactin-secreting pituitary adenoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;2(2):273–288. doi: 10.3389/fendo.2011.00116.
- Manuylova E, Calvi LM, Hastings C, et al. Late presentation of acromegaly in medically controlled prolactinoma patients. *Endocrinol Diabets Metab Case Reports.* 2016;2(2):273–288. doi: 10.1530/EDM-16-0069.
- Huan C, Cui G, Ren Z. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences with hyperprolactinemia patients. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28(2 Suppl):713–718.
- Petersenn S, Giustina A. Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. *Pituitary.* 2020;23:1–2. doi: 10.1007/s11102-019-01025-y.

Отношения и деятельность: нет.

Моругова Т. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7405-486X.

***Авзалетдинова Д. Ш.**, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: hypocrat@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1590-6433.

Моругова И. В., к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: irinamorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2532-2885.

*Автор, ответственный за переписку: hypocrat@mail.ru

Рукопись получена 01.11.2023 Рецензия получена 05.12.2023 Принята к публикации 16.12.2023

Relationships and Activities: none.

Morugova T.V. — Dr. Sc. (Med.), professor, head Department of Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. E-mail: tmorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7405-486X.

***Avzaletdinova D.S.** — C. Sc. (Med.), associate professor of the department of endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. E-mail: hypocrat@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1590-6433.

Morugova I.V. — associate professor of the department of endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia. Address: 450008, Ufa, st. Lenina, 3. E-mail: irinamorugova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2532-2885.

*Corresponding author: hypocrat@mail.ru

Received: 01.11.2023 Revision Received: 05.12.2023 Accepted: 16.12.2023