

# «Немые» аденомы гипофиза: обзор литературы и описание серии клинических случаев

Липатенкова А.К.<sup>1\*</sup>, Дзеранова Л.К.<sup>1</sup>, Пигарова Е.А.<sup>1</sup>, Астафьева Л.И.<sup>2</sup>, Григорьев А.Ю.<sup>1</sup>, Шишкина Л.В.<sup>2</sup>, Черebilло В.Ю.<sup>3</sup>, Эктова А.П.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва  
(директор – академик РАН Дедов И.И.)

<sup>2</sup>ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н.Бурденко, Москва  
(директор – академик РАН Потапов А.А.)

<sup>3</sup>ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
(директор – академик РАН Шляхто Е.В.)

<sup>4</sup>ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва  
(главный врач РДКБ – профессор Ваганов Н.Н.)

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза представляют собой морфологически гетерогенную группу и подразделяются на «немые» аденомы, обладающие иммунореактивностью к тропным гормонам и схожим строением с типичными аденоцитами, но не приводящие к развитию клинических признаков гормональной гиперсекреции («немые» гонадо-, кортико-, сомато-, тиро- и маммотропиномы), и опухоли, не имеющие специфических маркеров и сходства с аденогипофизарными клетками (ноль-клеточные опухоли и онкоцитомы). Согласно проводимым исследованиям, все типы «немых» аденом имеют различную биологическую активность, секреторный потенциал и исходы в послеоперационном периоде. Данная серия клинических случаев демонстрирует более «агрессивное» течение заболевания, высокий риск рецидива при «немых» кортико- и соматотропинах гипофиза. Активное выявление «немых» кортико- и соматотропином при проведении иммуногистохимического анализа не только позволяет выявить пациентов из группы высокого риска рецидива заболевания, но и выработать оптимальную тактику лечения и дальнейшего наблюдения, определить показания и оценить целесообразность медикаментозной и лучевой терапии после проведенного нейрохирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** «немые» гонадо-, кортико-, сомато-, тиро- и маммотропиномы, ноль-клеточные опухоли, онкоцитомы, иммуногистохимический анализ.

## Silent pituitary adenomas: literature review and clinical cases

Lipatenkova A.K.<sup>1\*</sup>, Dzeranova L.K.<sup>1</sup>, Pigarova E.A.<sup>1</sup>, Astaf'eva L.I.<sup>2</sup>, Grigor'ev A.Yu.<sup>1</sup>, Shishkina L.V.<sup>2</sup>, Cherebillo V.Yu.<sup>3</sup>, Ektova A.P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Dmitrya Ulyanova St. 11, Moscow, Russia, 117036

<sup>2</sup>Burdenko Neurosurgery Institute 4th Tverskaya-Yamskaya, 16. Moscow, Russia, 125047

<sup>3</sup>Almazov federal heart blood and endocrinology centre, Akkuratova St., 2, Saint Petersburg, Russia, 197341

<sup>4</sup>Russian Pediatric Clinical Hospital Lenin Av., 117, Moscow, Russia, 117997

Silent, or clinically nonfunctioning adenomas, are morphologically heterogeneous group, characterized by positive immunoreactivity for one or more hormones classically secreted by normal pituitary cells but without clinical expression. Although in some occasions enhanced or changed secretory activity can develop over time. According to immunoreactivity they are divided into "silent" gonado-, cortico-, somato-, mammo- and thyrotropinomas, oncocyto-mas, «null-cell» tumors. All types of "silent" adenomas have different biological activity, secretory capacity and outcomes in the postoperative period. This series of clinical cases shows more «aggressiveness», a higher risk of relapse for "silent" cortico- and somatotropinomas. Immunohistochemical analysis of residual tissue can be used to identify patients with high risk of recurrence, and to develop optimal treatment and follow-up.

**Keywords:** "silent" gonado-, cortico-, somato-, thyro- and mammotropinomy, «null-cell» tumors, oncocyto-mas, immunohistochemistry.

\*Автор для переписки/Correspondence author – a.lipatenkova@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2015240-46

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза представляют собой морфологически гетерогенную группу и подразделяются на «немые» аденомы, обладающие иммунореактивностью к тропным гормонам и схожим строением с типичными адено-

цитами, но не приводящие к развитию клинических признаков гормональной гиперсекреции, и опухоли, не имеющие специфических маркеров и сходства с аденогипофизарными клетками. К первой группе относятся «немые» гонадо-, кортико-, сомато-, тиро-

и маммотропиномы (в том числе плюригормональные аденомы), ко второй — ноль-клеточные опухоли и онкоцитомы [1]. Согласно проводимым исследованиям, все типы «немых» аденом имеют различную биологическую активность, секреторный потенциал и исходы в послеоперационном периоде. Некоторые исследователи отдельно выделяют группу «клинически молчащих» аденом, для которых характерны высоко-нормальные или умеренно повышенные уровни гипофизарных гормонов, не сопровождающиеся появлением специфической симптоматики [2].

Наиболее частыми считаются «немые» гонадотропиномы и ноль-клеточные опухоли (до 64%), реже встречаются «немые» кортико- и соматотропиномы (10–20%). Как правило, диагностика неактивных аденом гипофиза происходит на поздних стадиях, когда на первый план выходят симптомы наличия объемного образования в хиазмально-селлярной области (зрительные нарушения, неврологический дефицит, апоплексия и т.д.).

Распространенность аденом гипофиза составляет около 15% среди всех интракраниальных неоплазий и в среднем достигает 15–20 случаев на 1 млн населения в год, при этом частота клинически проявляющихся опухолей гипофиза варьирует от 2–2,5 до 9 случаев на 10 000 (3–5, 6). По данным аутопсийных исследований встречаемость «немых» аденом гипофиза составляет приблизительно 25% [7]. По результатам ретроспективного исследования на британской популяции, частота аденом гипофиза достигала 77,6 человек на 100 000 населения, из них 28% были «немыми» образованиями [8]. В другом исследовании, проведенном в Финляндии, 37% (из 164 впервые выявленных аденом гипофиза) были классифицированы как неактивные «молчащие» опухоли (9).

Существует несколько патогенетических теорий формирования «немых» аденом гипофиза, объясняющих отсутствие клинических и биохимических проявлений гормональной гиперсекреции: трансляционные и посттрансляционные дефекты синтеза гормонов в аденоме, изменения процессов «упаковки» в аппарате Гольджи, нарушенное высвобождение гормонов из клеток опухоли, секреция биологически неактивных молекул.

Важную роль в патогенезе «немых аденом» отводят изменениям в работе факторов транскрипции. Клетки аденогипофиза формируются из нейронов переднего гребня, и последующая дифференциация клеток зависит от последовательной экспрессии генов, отвечающих за синтез тропных гормонов. Исследователи выделяют следующие факторы: *Pit1*, тканеспецифический регулятор синтеза проопиомеланокортина (ПОМК), экспрессируется в кортико- и меланотрофах; транскрипционный фактор *NeuroD1* участвует в транскрипции проопиомеланокортина, вносит свой вклад в функциональную активность АКТГ-иммунопозитивных аденом (как активных, так и «молчащих»); *DAX-1*, транскрипционный фактор класса ядерных рецепторов, участвует в дифференциации гонадотрофов и активно экспрессируется в неактивных аденомах, *Pit-1* отвечает за активацию генов

СТГ, ПРЛ и  $\beta$ -ТТГ [10]. Отсутствие биологической активности неактивных аденом гипофиза объясняется не только разницей в экспрессии факторов транскрипции (она может отсутствовать), но и дальнейшими нарушениями сигнального пути гена.

Согласно ультраструктурной теории для гормонально-неактивных аденом гипофиза характерен меньший размер секреторных цитоплазматических гранул (в среднем — 94 нм, по сравнению с активными опухолями — 250–400 нм), специфическое строение, заключающееся в скоплении мелких дисперсных частиц (флокулянты), окруженных двойной мембраной. Подобное строение секреторных гранул наблюдается в примерно 90% клеток «немых» аденом и практически отсутствует в опухолях [11]. Изменения в функционировании аппарата Гольджи также могут приводить к синтезу «дефектных» гормонов. Так, в исследовании Kontogeorgos G. и соавт. «немых» гонадотрофных аденом гипофиза, авторами показана патологическая везикулярная дилатация аппарата Гольджи. Нарушалось связывание терминальных моносахаридов к молекулам ФСГ и ЛГ, что приводило к изменению периода полураспада и рецептор-связывающей способности гликопротеиновых гормонов [12]. Отсутствие клинических признаков акромегалии в «молчащих» соматотропинах исследователи связывают как со способностью клеток синтезировать различные изоформы гормона роста с разной биологической активностью, так и с нарушениями гормонального высвобождения из клеточной мембраны [13]. У пациентов с болезнью Иценко-Кушинга отмечается положительная корреляция плазменных уровней АКТГ со степенью иммунопозитивного окрашивания на АКТГ в ткани. Подобной взаимосвязи в случае «немых» кортикотропином не наблюдается, что может быть связано также с синтезом биологически неактивных молекул АКТГ, а также с нарушениями в процессинге и обработке его предшественника проопиомеланокортина [14].

#### «Немые» гонадотропиномы

Гонадотропиномы относятся к наиболее часто встречающимся неактивным аденомам и составляют до 10% среди всех опухолей гипофиза. Встречаемость гонадотропином среди «немых» опухолей варьирует от 43 до 64%, к ним относят гормонально-неактивные аденомы гипофиза с иммунопозитивной реакцией на ЛГ, ФСГ и альфа-субъединицу гликопротеиновых гормонов [15, 16]. Для гонадотропином характерна типичная манифестация заболевания при развитии масс-эффекта опухоли. В крупном исследовании данной группы образований, проведенном W.F. Young и соавт., было продемонстрировано, что заболевание превалирует у мужчин, наиболее характерными клиническими проявлениями являлись зрительные нарушения (68%), умеренная гиперпролактинемия (33%), гипопитуитаризм (22%) и головные боли (8%). При динамическом наблюдении в течение 5 лет после операции рецидив или продолженный рост заболевания отмечался в 42% [17]. Однако по сравнению с другими «немыми» опухолями инвазия кавернозных синусов в группе

гонадотропином встречается реже, что коррелирует с большей радикальностью хирургического лечения и меньшим процентом рецидивов [16].

### «Немые» кортикотропиномы

Кортикотропиномы составляют около 20% среди всех «немых» аденом и до 5% среди всех опухолей гипофиза, они иммунопозитивно окрашиваются на АКТГ, однако не сопровождаются биохимическими и клиническими признаками гиперкортицизма [18]. В некоторых случаях возможно умеренное повышение уровня АКТГ на фоне нормальных уровней кортизола. Для данного типа опухолей, как и для других неактивных аденом, характерна манифестация на стадии макроаденомы (развитие гипопитуитаризма, зрительных нарушений, умеренного повышения уровня пролактина, головных болей), что становится показанием к проведению хирургического вмешательства [19].

По данным различных исследований, для «немых» кортикотропином характерен инвазивный рост образования с прорастанием кавернозных синусов, что лежит в основе большей частоты рецидивов в более короткие сроки после операции по отношению к другим неактивным аденомам (63% против 38%) [20], однако нет существенной разницы в экспрессии p53 и повышения индекса пролиферации ki-67 по сравнению с другими типами неактивных аденом [21]. Данный тип опухолей отличается также более агрессивным течением заболевания в послеоперационном периоде, что связано с развитием гипопитуитаризма (и/или новыми проявлениями недостаточности тропных функций) в более чем половине случаев [21, 22]. Описаны клинические случаи с трансформацией кортикотропином из «немых» в активные формы с развитием манифестной болезни Иценко-Кушинга [23, 24].

Диагноз «немой» кортикотропиномы указывает на необходимость расширения послеоперационного наблюдения за пациентами с данным типом опухоли с целью раннего выявления рецидивов, проявлений гипопитуитаризма, функциональной трансформации опухоли.

### «Немые» соматотропиномы

В группе неактивных аденом гипофиза «немые» соматотропиномы встречаются в среднем в 9–10% случаев [25]. Несмотря на положительное иммунное окрашивание на СТГ, не наблюдается клинической картины акромегалии. Исследователи выделяют 2 подтипа: полностью «немые» соматотропиномы, с иммунопозитивной реакцией на СТГ, но без изменения уровней гормона роста и ИРФ-1, и клинически «немые» соматотропиномы, при которых может выявляться умеренное повышение уровня ИРФ-1 при сохранении в референсном интервале или незначительном повышении уровня СТГ с отсутствием подавления в ходе глюкозотолерантного теста [26, 27]. «Немые» соматотропиномы чаще диагностируются у лиц молодого возраста и характеризуются большей частотой рецидивов в послеоперационном периоде. В 40% случаев может наблюдаться сочетанная иммунореактивность в отношении пролактина [25].

Учитывая высокий риск рецидивов, информация о положительном окрашивании на СТГ при необходимости может послужить патогенетической основой для назначений аналогов соматостатина или агонистов дофамина в послеоперационном периоде.

### «Немые» пролактиномы и тиреотропиномы

«Немые» пролактиномы (иммунопозитивное окрашивание на ПРЛ) и тиреотропиномы (иммунопозитивное окрашивание на ТТГ) встречаются крайне редко, частота составляет 0,5% и 0,2–2% соответственно, поэтому в литературе не предоставлено достаточное количество данных по этим типам опухолей [5, 28]. Как правило, отмечается перекрестное иммунореактивное окрашивание с другими тропными гормонами гипофиза. Клиническая манифестация заболевания характерна для неактивных аденом гипофиза и связана с компрессией опухолью окружающих структур.

Мы представляем серию клинических случаев с описанием «немых» кортико- и соматотропином гипофиза.

### Клинический случай №1

Пациентка Л., 30 лет, в возрасте 25 лет отметила появление головных болей и нарушение менструального цикла по типу опсоменореи. При обследовании выявлена гиперпролактинемия 28,5 нг/мл (2,5–19,5), лакторея I степени, в гормональном анализе крови тропные гормоны гипофиза в пределах референсных значений. По результатам МРТ головного мозга визуализировалась аденома гипофиза размерами 10\*12\*8 мм с тенденцией к супраселлярному росту. Учитывая показатели гормональных анализов, данные МРТ был поставлен диагноз гормонально-неактивной аденомы гипофиза с развитием вторичной гиперпролактинемии вследствие масс-эффекта опухоли и начата терапия Каберголином 0,5 мг в неделю. Указанной терапии пациентка придерживалась в течение года, на фоне лечения достигнута нормопролактинемия, менструальный цикл восстановился. В сентябре 2011 г. в связи с появлением выраженных запоров и тенденцией к выраженному снижению артериального давления препарат был отменен, после чего менструальный цикл снова стал нерегулярным. В гормональном анализе крови от апреля 2012 года – ПРЛ 775 мЕд/л (127–637), ЛГ 5,9 Ед/л, ФСГ 4,51 Ед/л, эстрадиол 75,3 пмоль/л, кортизол 630 нмоль/л (124,2–662).

При обследовании в ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (ЭНЦ) через год в гормональном исследовании подтверждена умеренная гиперпролактинемия 735,6 мЕд/л. Каберголин 0,5 мг в неделю заменен на Квинаголид 75 мкг в сутки с последующей нормализацией уровня пролактина.

В рамках госпитализации отмечалось повышение уровня АКТГ до 95,2 пг/мл (7–66). Для подтверждения эндогенного гиперкортицизма проведен ряд гормональных исследований, по результатам которых наблюдалось нарушение суточного ритма АКТГ/кортизола, отсутствие адекватной реакции при ночном подавляющем тесте с 1 мг дексаметазона (кортизол – 286,1 нмоль/л). Однако кортизол в суточной моче сохранялся в пределах референсных значений. Принимая во внимание отсутствие клинических признаков ги-

перкортицизма (характерных изменений внешне-сти — нормальное распределение подкожной жировой клетчатки, ИМТ 20,5, нормальные показатели углеводного обмена и артериального давления), результаты гормонального и инструментального обследования, указанные изменения были расценены как субклинический гиперкортицизм вследствие клинически «молчащей» кортикотропиномы. Проводилось активное наблюдение.

При повторной госпитализации в ЭНЦ через 6 месяцев выявлена отрицательная динамика в виде повышения базальных уровней кортизола и АКТГ крови, повышение уровня кортизола в суточной моче 856,8 нмоль/л (60–413) и вечерней слюне 19,5 нмоль/л (0,5–9,4), увеличения размеров образования по результатам МРТ головного мозга — 1,6\*1,2\*1,0 см. Для подтверждения центрального генеза гиперкортицизма выполнена большая дексаметазоновая проба с положительным результатом (кортизол 81,4 нмоль/л, исходно — 666 нмоль/л). Учитывая наличие отрицательной динамики результатов, несмотря на отсутствие клинической симптоматики гиперкортицизма, принято решение о проведении эндоскопической трансназальной аденомэктомии. В послеоперационном периоде развились признаки вторичной надпочечниковой недостаточности, назначена гормональная терапия глюкокортикоидами.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований опухоли — базофильная аденома с индексом пролиферации (ki-67) 4% с иммунопозитивным окрашиванием на АКТГ, слабой иммунореактивностью на СТГ, отрицательным ответом на ЛГ, ФСГ, кортикотропин-рилизинг гормон, ПРЛ, что позволило верифицировать клинически «молчащую» кортикотропиному.

При последующем наблюдении данных за рецидив опухоли по результатам МРТ не получено, сохраняется надпочечниковая недостаточность.

Данный случай демонстрирует постепенное развитие болезни Иценко-Кушинга из клинически «молчащей» аденомы гипофиза. Учитывая секреторный потенциал «молчащих» аденом гипофиза, требуется тщательная оценка гормонального профиля с целью раннего выявления активности опухоли и предупреждения отдаленных последствий заболевания.

### Клинический случай №2

Пациентка С., 23 лет. Впервые обратилась к эндокринологу по поводу нарушения менструального цикла в 2009 г. Было рекомендовано проведение МРТ, по данным которой выявлено образование 8\*7\*7 мм в верхней части центрального отдела аденогипофиза. Клинические признаки гормональной активности образования отсутствовали. По результатам гормонального обследования ТТГ, кортизол, пролактин в пределах референсных значений, поставлен диагноз гормонально-неактивной микроаденомы гипофиза.

При динамическом обследовании в 2010 г. выявлена отрицательная динамика в виде увеличения супраселлярного компонента опухоли гипофиза, деформации левой части зрительного перекреста без нарушения

полей зрения, сохранение аменореи на фоне нормо-пролактинемии. Учитывая близкое расположение образования к зрительному перекресту, умеренно отрицательную динамику размеров опухоли по данным МРТ, молодой возраст пациентки, проведено эндоскопическое трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза.

При последующем наблюдении через год по результатам МРТ отмечалось уменьшение в размере образования верхних отделов аденогипофиза, умеренное утолщение воронки гипофиза, хиазма не деформирована, данных за продолженный рост образования не получено. При гормональном обследовании: кортизол — 341 нмоль/л (137–537), ПРЛ 173 мЕд/л (110–637), ТТГ — 1,9 мМЕ/л (0,23–3,4), св.Т4 — 10,9 пмоль/л (10–23), ЛГ — 4,3 Ед/л, ФСГ — 7,7 (Ед/л). В послеоперационном периоде менструальный цикл не восстановился.

Через 8 месяцев стала отмечать изменение внешности по кушингоидному типу, повышенный рост волос на лице. При обследовании: ТТГ — 0,8 мМЕ/л (0,25–3,5), кортизол — 809 нмоль/л (120–757), ФСГ — 6,6 Ед/л, ЛГ — 2,29 Ед/л, эстрадиол — 23,7 пг/мл, тестостерон — 0,9 нг/мл (0,26–1,3), 17-ОН-прогестерон — 1,18 нг/мл (0,32–2,23), антимюллеров гормон (АМГ) — 2,97 нг/мл (2,1–7,3). С жалобами на отсутствие менструального цикла в течение года обратилась к гинекологу в октябре 2012 г., был рекомендован прием гестаген-эстрогеновых препаратов, на фоне лечения появилась менструальноподобная реакция. Закончила прием препаратов через 6 месяцев от начала приема.

В 2013 г. находилась на стационарном лечении по месту жительства. При обследовании АКТГ — 58,5 пг/мл (5–46), ПРЛ 287 мЕд/л (127–637), тестостерон — 0,7 нг/мл (0,21–0,82), ТТГ — 0,8 нг/мл, св.Т4 0,7 нг/дл (0,7–1,54), ЛГ 1,2 Ед/л, ФСГ 2,2 Ед/л, эстрадиол 33,6 пг/мл. Кортизол после проведения ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона — 803,8 нмоль/л. По данным МРТ: в селлярной области дополнительное продолговатой формы образование 9х6х5 мм, накапливающее контраст, умеренно оттесняющее воронку гипофиза кпереди. При осмотре окулистом патологии не выявлено. По данным КТ надпочечников образований не выявлено. Был назначен препарат кетоконазол. Со слов пациентки, повышение АД до 160/100 мм рт.ст. впервые зафиксировано в стационаре.

В 2014 г. госпитализирована в ЭНЦ. При физикальном осмотре — специфическое перераспределение подкожной жировой клетчатки, мраморность кожных покровов, признаки гиперандрогении, рост 170 см, масса тела 53 кг, ИМТ 18,34. В ходе госпитализации подтвержден центральный генез гиперкортицизма. В гормональных анализах крови — нарушение ритма АКТГ и кортизола, повышение уровня кортизола в суточной моче и вечерней слюне. Рентгенденситометрия выявила выраженную остеопению поясничного отдела позвоночника (Z-критерий -2,4). По данным МРТ эндосупраселлярная аденома гипофиза, размерами 16\*12\*10 мм, без признаков компрессии хиазмы. По результатам селективного забора крови из нижних

каменистых синусов зарегистрирован градиент концентрации АКТГ центр/периферия более 2. Проведено трансназальное удаление эндо-супраселлярной аденомы гипофиза. В послеоперационном периоде сохранялись повышенные уровни кортизола и АКТГ, нормогонадотропный гипогонадизм, выявлен вторичный гипотиреоз, в связи с чем назначена терапия левотироксином. В послеоперационном периоде отмечалось развитие транзиторного несахарного диабета, в связи с чем непродолжительно получала Десмопрессин 0,1 мг в сутки. Учитывая отсутствие ремиссии заболевания после трансназальной аденомэктомии, проведено радиохирургическое лечение (гамма-нож, доза 50 Гр). Через 6 месяцев после радиохирургического вмешательства – АКТГ 11,8 пг/мл (5–60), кортизол 358 нмоль/л (171–531), ЛГ 1,3 Ед/л (2,4–12,6), ФСГ 2,4 Ед/л (3,5–12,5), ПРЛ 19,9 мЕд/л (127–637), ТТГ 0,009 мМЕ/л (0,27–4,2), св. Т4 17,4 пмоль/л (11–20).

При иммуногистохимическом анализе материала, полученного после первой трансназальной аденомэктомии в 2010 г. – ki-67 0,5%, положительная иммуноэкспрессия АКТГ, СТГ, пролактина, что свидетельствовало о наличии у пациентки «немой» кортикотропиномы. Иммуногистохимическое окрашивание удаленной ткани после второй операции выявило ацидофильную аденому с ki-67 1,5 %, с иммунопозитивным ответом на АКТГ, ПРЛ, ЛГ и ФСГ, что подтверждало наличие активной кортикотропиномы.

Данный клинический случай демонстрирует рецидив аденомы и трансформацию клинически гормонально-неактивной аденомы гипофиза («немой» кортикотропиномы) в болезнь Иценко-Кушинга за двухлетний период наблюдения. Для молодых пациентов с молчащими кортикотропинами характерен более агрессивный рост образований, большая частота рецидива заболеваний, возможность трансформации опухоли в функционально-активное образование [23, 24].

### Клинический случай №3

Пациентка Д., 24 лет. С лета 2012 г. отмечает нарушения менструального цикла по типу опсоолигоменореи. По результатам обследования выявлена гиперпролактинемия – ПРЛ 881,37 мЕд/л (127–637). Обратилась к гинекологу, на фоне приема гормонального комбинированного контрацептива уровень ПРЛ повысился до 1613 мЕд/л. Был назначен Каберголин 0,25 мг в неделю, на фоне чего достигнута нормопролактинемия, и менструальный цикл стал регулярным.

В марте 2013 г. проведено МРТ головного мозга, по результатам выявлена эндо-супраселлярная аденома гипофиза, размерами 16\*15\*13 мм, без компрессии хиазмы зрительных нервов. В гормональных анализах крови: ПРЛ 49,1 мЕд/л (127–637), кортизол 372,7 нмоль/л (124,2–662), ТТГ 1,3 мМЕ/л (0,4–4), св.Т4 8,6 пмоль/л (7,86–14,41). Указанные изменения расценены как гормонально-неактивная аденома гипофиза, рекомендовано динамическое наблюдение.

По результатам повторной МРТ головного мозга через 8 месяцев отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования (19\*18\*17 мм), в основном за счет супраселлярного компонента.

Консультирована офтальмологом, нарушений полей зрения выявлено не было.

При последующих МРТ-исследованиях отрицательная динамика роста образования сохранялась, в связи с чем было принято решение о проведении хирургической операции.

Госпитализация в ЭНЦ в 2014 г. При физикальном осмотре клинические признаки акромегалии, гиперкортицизма отсутствовали (рост 162 см, вес 50 кг, ИМТ 19, нормальные показатели углеводного обмена и артериального давления). По результатам МРТ визуализировалась кистозная аденома гипофиза с супра-, инфраселлярным распространением, размерами 21\*18\*19 мм, хиазма интактна. В гормональных анализах крови АКТГ, кортизол, ПРЛ, ЛГ, ФСГ в пределах референсных значений, умеренное снижение уровня св.Т4 8,1 пмоль/л (9–20), повышение ИРФ-1 до 816,9 нг/мл (128–315). Учитывая повышение уровня ИФР-1, проведен тест с подавлением СТГ в ходе глюкозотолерантного теста. Адекватное подавление отсутствовало, присутствовало патологическое повышение уровня СТГ в конце пробы (9,1–6,3–11,3–11,1–13,3 нг/мл), что указывало на наличие «биохимической» акромегалии с отсутствием клинических проявлений. Проведена трансназальная аденомэктомия, в послеоперационном периоде явлений надпочечниковой недостаточности, несахарного диабета и ликвореи не отмечалось, сохранялся вторичный гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации. Уровень СТГ снизился до 0,78 нг/мл. Через 3 месяца после проведенного оперативного вмешательства уровень ИРФ-1 составил 231 нг/мл (60–280), что свидетельствует в пользу ремиссии заболевания. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований – ацидофильная аденома, положительное иммунное окрашивание на СТГ и ПРЛ, ki-67-2%, что подтверждает наличие клинически «немой» соматотропиномы.

Данный случай демонстрирует необходимость оценки всех тропных функций гипофиза в случае гормонально-неактивных аденом гипофиза, особенно у молодых пациентов, риск формирования «немой» соматотропиномы у которых выше по сравнению со старшей возрастной группой [29].

### Клинический случай №4

Пациентка Б., 40 лет. С 35 лет появились умеренные головные боли по типу мигрени, наблюдалась у невролога. Впервые МРТ головного мозга проведено в 2011 г., выявлена эндо-латеро(Д)селлярная макроаденома гипофиза, размерами 23\*19\*18 мм. Учитывая отсутствие клинической симптоматики, характерной для акромегалии, гиперкортицизма, регулярный менструальный цикл, гормональные анализы крови по месту жительства не проводились. В течение последующего периода регулярно проводилось МРТ головного мозга. Несмотря на то, что динамика роста образования отсутствовала, отмечалось усиление цефалгического синдрома, в связи с чем обратилась за консультацией к нейрохирургу для решения вопроса о проведении хирургического вмешательства.

Госпитализация в НИИ им. Н.Н.Бурденко в 2013 г. При физикальном осмотре — рост 170 см, вес 78 кг, ИМТ 27, нормальные показатели АД и углеводного обмена, клинические признаки акромегалии отсутствовали. По результатам МРТ визуализировалась макроаденома с супра- и латеро(D)селлярным ростом, размерами 25\*20\*18 мм. В гормональном анализе крови — пролактин 617 мЕд/л (59–619), СТГ 7,11 нг/мл (менее 8), ТТГ 1,2 мМЕ/л (0,4–4), св.Т4 16,4 пмоль/л (11,5–22,7), кортизол 330 нмоль/л (119–618), ИРФ-1 516,7 нг/мл (101–267). Высоконормальный уровень СТГ и повышение уровня ИРФ-1 расценено как наличие у пациентки клинически «немой» соматотропиномы, что указывало на необходимость проведения хирургического вмешательства. В послеоперационном периоде у пациентки СТГ снизился до 3,7 нг/мл, однако сохранялся повышенный уровень ИРФ-1. Было рекомендовано динамическое наблюдение с оценкой показателя ИРФ-1 в динамике. Иммуногистохимическое исследование подтвердило иммунореактивность в отношении СТГ, ki-67-2%.

Через 3 месяца после трансназальной аденомэктомии по данным МРТ определялась резидуальная ткань в области правого кавернозного синуса, в гормональном анализе крови ИРФ-1 497 нг/мл (101–267), СТГ 2,2 нг/мл (менее 8). Таким образом, принимая во внимание высокий риск развития манифестной акромегалии по данным инструментальных и лабораторных исследований, принято решение о проведении радиохирургического лечения как следующего этапа лечения.

Данный клинический случай демонстрирует высокую частоту рецидивов и продолженного роста опухоли при «немых» соматотропиномах, что требует использо-

вания комплексных подходов в лечении заболевания, в том числе применение радиохирургии в послеоперационном периоде.

Таким образом, анализируя данные литературы и собственные наблюдения, «немые» аденомы гипофиза являются широко распространенным явлением. В основном они диагностируются как неактивные аденомы гипофиза, так как при клинической и лабораторной оценке не сопровождаются признаками гормональной гиперсекреции и развитием специфической картины заболевания. В отсутствие клинической симптоматики у некоторых пациентов могут выявляться незначительные изменения гормонального профиля. Однако на сегодняшний день не существует биохимических маркеров и предикторов «молчащих» аденом гипофиза. Окончательный диагноз выставляется по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований с определением иммунореактивности к тропным гормонам гипофиза. Учитывая, что каждый тип «немых» аденом гипофиза характеризуется особенностями течения болезни, факторами риска в послеоперационном периоде, не вызывает сомнения необходимость проведения иммуногистохимического исследования операционного материала. Активное выявление «молчащих» кортико- и соматотропином позволяет не только выявить пациентов из группы высокого риска рецидива заболевания, но и выработать оптимальную тактику лечения и дальнейшего наблюдения, определить показания и оценить целесообразность медикаментозной и лучевой терапии после проведенного нейрохирургического вмешательства, предупредить появление ассоциированных с основным заболеванием осложнений и тем самым достигнуть лучшего прогноза здоровья пациентов.

## Литература

- Horvath E, Kovacs K. Ultrastructural diagnosis of human pituitary adenomas. *Microscopy Research and Technique*. 1992;20(2):107-35. doi: 10.1002/jemt.1070200202
- Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;117(3):429-36. doi: 10.1007/s11060-014-1425-2
- Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(5):257-66. doi: 10.1038/nrendo.2011.40
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology*. 2010;72(3):377-82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4769-75. doi: 10.1210/jc.2006-1668
- Дедов И.И. Вакс В.В. Клиническая нейроэндокринология. - М.: 2011. [Dedov II, Vaks VV. *Klinicheskaya neyroendokrinologiya*. Moscow: 2011. (In Russ).]
- Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(11):1603-18. doi: 10.1172/jci20401
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology*. 2010;72(3):377-82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4268-75. doi: 10.1210/jc.2010-0537
- Rosenfeld MG. POU-domain transcription factors: pou-er-ful developmental regulators. *Genes & Development*. 1991;5(6):897-907. doi: 10.1101/gad.5.6.897
- Holck S, Wewer U.M., and Albrechtsen R. Heterogeneity of secretory granules of silent pituitary adenomas. *Modern Pathology*. 1988; 3: 212–215
- Kontogeorgos G, Horvath E, Kovacs K. Sex-Linked Ultrastructural Dichotomy of Gonadotroph Adenomas of the Human Pituitary: An Electron Microscopic Analysis of 145 Tumors. *Ultrastructural Pathology*. 1990;14(6):475-82. doi: 10.3109/01913129009076134
- Kovacs K, Lloyd R, Horvath E, Asa S, Stefaneanu L, Killinger D, et al. Silent somatotroph adenomas of the human pituitary. A morphologic study of three cases including immunocytochemistry, electron microscopy, in vitro examination, and in situ hybridization. *The American journal of pathology*. 1989;134(2):345.
- Ohta S, Nishizawa S, Oki Y, Yokoyama T, Namba H. Significance of absent pro-hormone convertase 1/3 in inducing clinically silent corticotroph pituitary adenoma of subtype I -immunohistochemical study. *Pituitary*. 2002;5(4):221-3. doi: 10.1023/a:1025321731790
- Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156(2):203-16. doi: 10.1530/eje.1.02326
- Yamada S, Ohya K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, et al. A Study of the Correlation between Morphological Findings and Biological Activities in Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2007;61(3):580-5. doi: 10.1227/01.neu.0000290906.53685.79
- Young WF, Scheithauer BW, Kovacs KT, Horvath E, Davis DH, Randall RV. Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clinic Proceedings*. 1996;71(7):649-56. doi: 10.4065/71.7.649
- Sahli R, Christ ER, Seiler R, Kappeler A, Vajtai I. Clinicopathologic correlations of silent corticotroph adenomas of the pituitary: Report of four cases and literature review. *Pathology - Research and Practice*. 2006;202(6):457-64. doi: 10.1016/j.prp.2006.01.007

19. Scheithauer BW1, Jaap AJ, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Meyer FB, Laws ER Jr, Young WF Jr. Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery*. 2000 Sep;47(3):723-9 PMID:10981760
20. Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V, Bannykh S, Mirocha J, Melmed S. Silent Corticogonadotroph Adenomas: Clinical and Cellular Characteristics and Long-Term Outcomes. *Hormones and Cancer*. 2010;1(2):80-92. doi: 10.1007/s12672-010-0014-x
21. Pawlikowski M, Kunert-Radek J, Radek M. " Silent" corticotropinoma. *Neuro endocrinology letters*. 2008;29(3):347-50.
22. Webb KM, Laurent JJ, Okonkwo DO, Lopes MB, Vance ML, Laws ER. Clinical Characteristics of Silent Corticotrophic Adenomas and Creation of an Internet-accessible Database to Facilitate Their Multi-institutional Study. *Neurosurgery*. 2003;53(5):1076-85. doi: 10.1227/01.neu.0000088660.16904.f7
23. Melcescu E, Gannon AW, Parent AD, Fratkin JF, Nicholas WC, Koch CA, Galhom A. Silent or Subclinical Corticotroph Pituitary Macroadenoma Transforming Into Cushing Disease: 11-Year Follow-up. *Neurosurgery*. 2013;72(1):E144-6. doi:10.1227/NEU.0b013e3182750850
24. Baldeweg SE1, Pollock JR, Powell M, Ahlquist J. A spectrum of behaviour in silent corticotroph pituitary adenomas. *Br J Neurosurg*. 2005;19(1):38-42. doi:10.1080/02688690500081230
25. Wade AN, Baccon J, Grady MS, Judy KD, O'Rourke DM, Snyder PJ. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *Eur J Endocrinol* 2011;165(1):39-44. doi:10.1530/EJE-11-0216
26. Mohammed S, Syro L, Abad V, Salehi F et. al. Silent somatotroph adenoma of the pituitary in an adolescent. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2009; (36): 123-125. doi:10.1017/S0317167100006466
27. Trouillas J, Sassolas G, Loras B, Velkeniers B et. al. Somatotrophic adenomas without acromegaly. *Pathology, Research and Practice*. 1991; (187):943-949.
28. Heshmati HM, Turpin G, Kujas M. et al. The immunocytochemical heterogeneity of silent pituitary adenomas. *Acta Endocrinologica*. 1988; (4): 533-537. doi:10.1530/acta.0.1180533
29. Naritaka H, Kameya T, Sato Y, Furuhashi S, Otani M. Morphological characterization and subtyping of silent somatotroph adenomas. *Pituitary*. 1999; 1(3-4):233. doi:10.1023/A:1009942122673

|                                  |                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Липатенкова Анна Константиновна  | аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва<br>E-mail: a.lipatenkova@gmail.com                           |
| Дзеранова Лариса Константиновна  | д.м.н., вед. науч. сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва<br>E-mail: dzeranovalk@yandex.ru         |
| Пигарова Екатерина Александровна | к.м.н., ст. науч. сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва<br>E-mail: kpigarova@gmail.com            |
| Астафьева Людмила Игоревна       | д.м.н., врач 8-е нейрохирургического отделения, Институт нейрохирургии им. академика Н.Н.Бурденко, Москва<br>E-mail: LAs@nsi.ru                                                     |
| Григорьев Андрей Юрьевич         | д.м.н., зав. нейрохирургическим отделением, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва<br>E-mail: medway26@me.com                                            |
| Шишкина Людмила Валентиновна     | к.м.н., заведующая отделением нейropатоморфологии, Институт нейрохирургии им. академика Н.Н.Бурденко, Москва<br>E-mail: lshishkina@nsi.ru                                           |
| Черемилло Владислав Юрьевич      | профессор, д.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии, Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург<br>E-mail: cherebillo@mail.ru |
| Эктова Анастасия Павловна        | врач отделения патоморфологии, Российская детская клиническая больница МЗ РФ<br>E-mail: ektozz@gmail.com                                                                            |