

2. Зайцев Г. Н. Математическая статистика в экспериментальной ботанике. — М., 1984.
3. МакДермотт Майкл Т. Секреты эндокринологии: Пер. с англ. — М., 2001.
4. Миняйлова Н. Н. // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 83—87.
5. Общая теория статистики / Под ред. А. Я. Боярского. — М., 1977.
6. Перова Н. В., Метельская В. А., Оганов Р. Г. // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 3. — С. 4—9.
7. Петрова Т. В., Стрюк Р. И., Бобровицкий И. П. и др. // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 30—33.
8. Петрухина А. // Косметика и мед. — 2001. — № 3. — С. 5—14.
9. Петрухина А. // Косметика и мед. — 2001. — № 3. — С. 86—89.
10. Петрухина А. // Косметика и мед. — 2001. — № 3. — С. 90—92.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М., 2002.
12. Татонь Ян. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение: Пер. с польск. — Варшава, 1981.
13. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред. А. М. Вихерта, А. В. Чаклина. — М., 1990.
14. Bessesen D. H. // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 116. — P. 942—949.

Поступила 20.09.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.432-006.55-06:616.154.577.175.328]-008.61-07

Л. И. Астафьева¹, Е. И. Марова², Б. А. Кадашев¹, А. Г. Коршунов¹

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЛАКТИНСЕКРЕТИРУЮЩИХ И ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

¹ГУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва; ²ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В настоящей работе рассматриваются вопросы дифференциальной диагностики пролактином с умеренной гиперпродукцией пролактина и гормонально-неактивных аденом гипофиза с вторичной гиперпролактинемией. Обследовано 60 больных с макроаденомами гипофиза. Морфологический анализ операционного материала включал гистологический, иммуногистохимический методы исследования с антителами к гормонам аденогипофиза. Выявлена вероятная частота встречаемости пролактинсекретирующих опухолей среди макроаденом гипофиза, протекающих с умеренной гиперпролактинемией (25%), а также гормонально-неактивных аденом среди опухолей, расцениваемых в дооперационном периоде, как пролактиномы (16%).

Ключевые слова: пролактинома, гормонально-неактивная аденома гипофиза, умеренная гиперпролактинемия.

The present paper deals with the differential prolactin diagnosis of pituitary adenomas with moderate prolactin hyperproduction and hormonally inactive pituitary adenomas. Sixty patients with gross pituitary adenomas were examined. Morphological analysis of intraoperative samples included histological, immunohistochemical studies with antibodies to hormones of the adenohypophysis. There was a probable frequency of prolactin-secreting tumors among gross pituitary adenomas proceeding with moderate hyperprolactinemia (25%) and that of hormonally inactive pituitary adenomas among the tumors regarded as prolactinomas (16%) in the preoperative period.

Key words: prolactinoma, hormonally inactive pituitary adenoma, moderate hyperprolactinemia

Опухоли хиазмально-селлярной области часто сопровождаются гиперпролактинемией, которая может быть первичной и вторичной. К первичной относят истинную продукцию пролактина (ПРЛ) пролактинсекретирующей или смешанной (например, маммосоматотропной) аденомой гипофиза. Вторичная гиперпролактинемия часто встречается при гормонально-неактивных аденомах гипофиза и других опухолях хиазмально-селлярной области (менингиомы, краниофарингиомы, герминомы) и обусловлена нарушением дофаминергической регуляции в условиях компрессии "ножки" гипофиза растущей опухолью. Как правило, в таких случаях уровень ПРЛ не превышает 2000 мЕд/л [2, 4].

Одной из актуальных проблем нейроэндокринологии и нейрохирургии является дифференциальная диагностика пролактином с умеренной гиперпродукцией ПРЛ и гормонально-неактивных аденом (ГНА) гипофиза с вторичной гиперпролактинемией.

В настоящее время оптимальным методом лечения пролактином в большинстве случаев является консервативная терапия агонистами дофамина,

приводящая к нормопролактинемии и уменьшению объема опухоли у 80% больных [3]. Для ГНА не разработана эффективная медикаментозная терапия, в этих случаях методом выбора часто оказывается хирургическое лечение.

Известно, что более чем у 50% больных с ГНА выявляется умеренная гиперпролактинемия, обусловленная нарушением дофаминергической регуляции в условиях компрессии портальных сосудов растущей опухолью [5]. В клинической картине у больных с такими опухолями могут доминировать симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма, что приводит к ошибочному установлению диагноза пролактиномы. Назначение агонистов дофамина нормализует уровень ПРЛ, однако не влияет на рост опухоли. В таких случаях опухоль может достигать значительных размеров [7, 8].

Современный уровень развития дооперационной диагностики не позволяет провести разграничение между истинной пролактинсекретирующей аденомой с умеренной гиперпродукцией ПРЛ и ГНА с вторичной гиперпролактинемией, вследст-

вие чего возникают трудности в выборе тактики лечения — хирургического или медикаментозного.

В этом плане весьма актуальным представляется сравнительное изучение клинических и гормональных особенностей опухолей в группах с верифицированным диагнозом ГНА и пролактиномы. Учитывая то обстоятельство, что абсолютно точное проведение дифференциального диагноза между ними без хирургического лечения невозможно, для клиницистов может представлять интерес вероятность ошибочного применения агонистов дофамина в случаях, когда оптимальным методом лечения была бы операция, и наоборот.

Материалы и методы

В настоящей работе проведен анализ исследования больных с верифицированным диагнозом аденомы гипофиза, в которое было включено 60 больных с макроаденомами гипофиза без клиники акромегалии, болезни Иценко—Кушинга и ТТГ-зависимого гипертиреоза.

В клинической картине заболевания преобладали симптомы объемного поражения структур хиазмально-селлярной области в виде нарушения зрения у 90%, гипопитуитаризма у 85%, головной боли у 45% больных.

Лактотропную функцию оценивали по двукратному определению базального уровня ПРЛ у всех больных и концентрации ПРЛ по результатам пробы с метоклопрамидом у 18 пациентов. Функциональную пробу с метоклопрамидом проводили в дооперационный период, утром натощак; у женщин с сохраненным менструальным циклом в первую фазу (5—7-й день). Критерием умеренной гиперпролактинемии в нашем исследовании было повышение уровня ПРЛ выше верхней границы нормальных значений (550 мЕд/л), но не более 2000 мЕд/л.

Показанием к операции являлись большие размеры аденомы, вызывающие очаговую неврологическую и офтальмологическую симптоматику, гипопитуитарные нарушения, кроме того, у пациентов с макропролактиномами — неэффективность и/или непереносимость агонистов дофамина.

Всем больным проведено хирургическое удаление аденом гипофиза в НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН. 17 больных оперированы транскраниальным доступом, 40 больных — трансназально-транссфеноидальным доступом. В 3 случаях при аденомах гипофиза, имеющих как выраженный супраселлярный рост, так и инвазию в структуры основания черепа, проведены двухэтапные операции с поочередным применением транскраниального и транссфеноидального хирургических доступов.

Морфологический анализ операционного материала включал гистологический, иммуногистохимический методы исследования с антителами (АТ) к гормонам аденогипофиза (ПРЛ, АКТГ, СТГ, ЛГ, ФСГ). Морфологические исследования проведены в отделении патоморфологии НИИ нейрохирургии РАМН. Выраженность иммунного окрашивания с АТ к тропным гормонам гипофиза оценивали по-

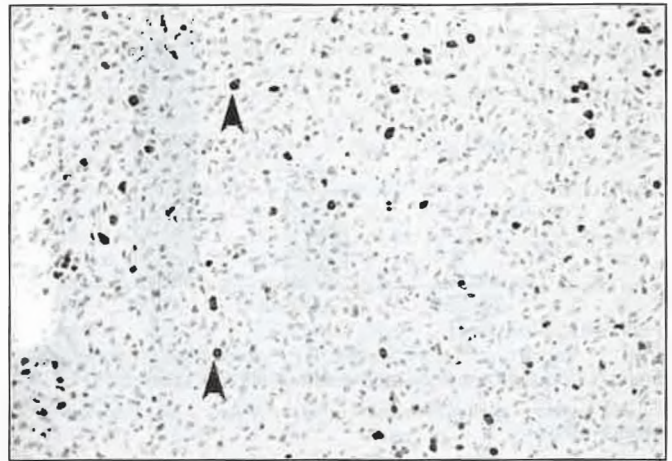


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция с АТ к ПРЛ в опухолевых клетках.

LSAB-метод Уп. 200.

луколичественным методом: отсутствие иммуноокрашивания трактовалось как 0 степень; менее 10% окрашенных клеток — слабая иммунопозитивная реакция; более 10%, но менее 50% клеток — умеренная иммунопозитивная реакция; 50% клеток и более — выраженная иммунопозитивная реакция.

В нашем исследовании к ПРЛ-позитивным аденомам мы отнесли опухоли только с выраженной и умеренной интенсивностью реакции с АТ к пролактину (рис. 1).

В зависимости от концентрации ПРЛ в периферической крови все больные были разделены на 3 группы: 1-я группа — 24 наблюдения с умеренной гиперпролактинемией (уровень ПРЛ в крови составил 555—1980 мЕд/л; медиана 950 мЕд/л); 2-я группа — 17 наблюдений с нормальной концентрацией ПРЛ в крови (85—525 мЕд/л; медиана 410 мЕд/л); 3-я группа — 19 наблюдений с уровнем ПРЛ в крови более 2000 мЕд/л (2125—12 500 мЕд/л; медиана 5500 мЕд/л), в которых диагностированы пролактиномы.

Группы пациентов с нормальной концентрацией ПРЛ и гиперпролактинемией более 2000 мЕд/л были использованы в качестве групп сравнения.

Результаты и их обсуждение

При иммуногистохимическом исследовании опухолей в 1-й группе больных в 6 (25%) случаях отмечены ПРЛ-позитивные опухоли; во 2-й группе больных не было выявлено ПРЛ-позитивных опухолей; у больных 3-й группы в 16 (84%) случаях были отмечены ПРЛ-позитивные аденомы (рис. 2).

Таким образом, среди опухолей, расцененных в дооперационном периоде как ГНА с вторичной гиперпролактинемией, в 25% случаев выявлены ПРЛ-позитивные опухоли (пролактиномы). В этой группе пациентов было 5 мужчин и 1 женщина в возрасте 20—46 лет (медиана 37 лет). Средняя продолжительность заболевания составила 1,6 года. Симптомы гипогонадизма были выявлены у 4 больных в виде нарушения менструального цикла по типу олиго- и опсоменореи у женщины, снижения либидо, потенции у 3 мужчин. У 2 пациентов

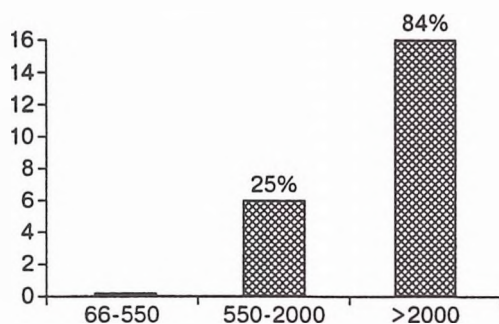


Рис. 2. Частота встречаемости ПРЛ-позитивных опухолей у больных с различной концентрацией ПРЛ в крови.

По оси ординат — количество больных; по оси абсцисс — концентрация ПРЛ в крови (в мЕд/л).

половая функция не нарушена. При гормональном анализе выявлено, что уровень ПРЛ статистически достоверно был выше у больных с этими опухолями по сравнению с таковым у больных с истинными ГНА (гонадотрофными и гормон-негативными) ($p < 0,05$ по U-критерию Манна—Уитни).

Таким образом, ПРЛ-позитивные аденомы гипофиза с умеренной гиперпролактинемией являются истинными пролактинсекретирующими аденомами гипофиза с низкой продукцией ПРЛ. Возможными причинами отсутствия клинических проявлений гормональной активности у ряда больных с этими опухолями являются малое количество секретируемых гормонов, утрата исходно активными клетками способности синтезировать гормоны в результате дегенерации, нарушения дифференцировки или вследствие секреции биологически неактивных форм ПРЛ.

Известно, что ряд ГНА чувствительны к дофаминергическим препаратам. В результате применения агонистов дофамина (парлодел, норпролак, достинекс) при опухолях такого типа в 20% случаев отмечают уменьшение размеров опухоли [5, 6]. Не исключено, что аденомы, чувствительные к дофаминергической терапии, являются пролактиномами с низкой гормональной продукцией.

При анализе клинической картины у больных с верифицированным после операции диагнозом ПРЛ-позитивной и ПРЛ-негативной опухоли в сочетании с умеренной гиперпролактинемией мы не выявили клинических критериев, патогномоничных только для ГНА с гиперпролактинемией и пролактином с умеренной продукцией ПРЛ.

Для дифференциальной диагностики пролактинсекретирующих аденом гипофиза и возможных

других причин гиперпролактинемии мы использовали фармакодинамическую пробу с рецепторным антагонистом дофамина (метоклопрамидом). Метоклопрамид, являясь антагонистом дофамина центрального действия, оказывает стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ. По данным литературы, в норме максимальная секреция ПРЛ на фоне пробы превышает исходную в 10—15 раз, при пролактиномах реакция снижена или отсутствует [1]. В нашем исследовании у пациентов с ПРЛ-позитивными и ПРЛ-негативными аденомами в сочетании с умеренной гиперпролактинемией реакция ПРЛ также была снижена или отсутствовала. Таким образом, проведение фармакодинамической пробы с метоклопрамидом для дифференциальной диагностики этих опухолей оказалось неинформативным.

По данным иммуногистохимического исследования, аденомы, расцененные в дооперационном периоде по клиническим и гормональным (уровень ПРЛ в крови) критериям как пролактиномы, в 16 (84%) случаях оказались истинными пролактинсекретирующими опухолями (рис. 3). В остальных 3 наблюдениях обнаружены ПРЛ-негативные аденомы гипофиза (псевдопролактиномы). Уровень ПРЛ в крови у пациентов с такими опухолями составил 2315, 2544, 2569 мЕд/л; все эти пациенты имели симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма (у 2 женщин наблюдался синдром лакторей — аменореи, у 1 мужчины — снижение либидо, потенции). Максимальная концентрация ПРЛ или ПРЛ-негативных аденомах составила 2569 мЕд/л. Гиперпролактинемия при ПРЛ-негативных аденомах гипофиза, возможно, обусловлена снижением ингибирующего дофаминергического влияния вследствие компрессии портальных сосудов.

В данной работе нами была выявлена вероятная частота встречаемости пролактинсекретирующих опухолей среди макроаденом гипофиза, протекающих с умеренной гиперпролактинемией, и также ГНА среди опухолей, расцениваемых в дооперационном периоде как пролактиномы. Однако вопрос дифференциальной диагностики этих опухолей без хирургического лечения и исследования операционного материала остается нерешенным. Нам также не удалось выявить критерии дооперационной диагностики этих опухолей. Различные фармакодинамические пробы, используемые для решения этого вопроса в клинике, имеют ограниченное практическое значение и в большинстве случаев не дают достоверных результатов. Перспективным является выявление маркеров, позволяющих дифференцировать эти опухоли в дооперационном периоде с последующим выбором наиболее оптимального метода лечения.

Выводы

1. На основании полученных данных не выявлены клинические и гормональные критерии, патогномоничные только для ГНА в сочетании с вторичной гиперпролактинемией и пролактином с умеренной продукцией ПРЛ. Проведение фармакодинамической пробы с метоклопрамидом для дифференциальной диагностики этих опухолей также неинформативно.

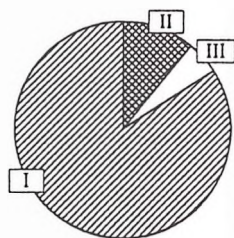


Рис. 3. Распределение макроаденом гипофиза, сопровождающихся гиперпролактинемией более 2000 мЕд/л.

I — ПРЛ-позитивные (84%), II — ЛГ/ФСГ-позитивные (11%), III — гормон-негативные (5%).

2. Для достоверного различия ГНА с вторичной гиперпролактинемией и пролактином необходимо проведение иммуногистохимического исследования опухолевой ткани. При этом в 25% случаев, расценивавшихся как ГНА с вторичной гиперпролактинемией, выявлены пролактиномы. В связи с этим при нерадикальном удалении таких аденом целесообразно назначение агонистов дофамина.

3. Среди макроаденом гипофиза, расценивавшихся как пролактиномы по клиническим и гормональным параметрам (гиперпролактинемия более 2000 мЕд/л), в 16% случаев обнаружены ПРЛ-негативные аденомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 210—222.
2. Chaidarun S., Klibanski A. // Semin. in Reproduct. Med. — 2002. — Vol. 20, N 4. — P. 339—348.
3. Ferrari C., Abs R., Bevan J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46. — P. 409—413.
4. Harms E., Siggelkow H., Buchfelder M. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 2003. — Bd 128, N 13. — P. 667—670.
5. Liuzzi A., Tassi V., Pirro M. T. et al. // Metabolism. — 1996. — Vol. 45, N 8. — Suppl. 1. — P. 80—82.
6. Lohmann T., Trantakis C., Biesold M. // Pituitary. — 2001. — Vol. 4, N 3. — P. 173—178.
7. Losa M., Mortini P., Giovanelli M. // J. Endocrinol. Invest. — 2005. — Vol. 28, N 4. — P. 367—370.
8. Quevedo I. // Rev. Med. Chile. — 2001. — Vol. 129, N 3. — P. 295—298.

Поступила 23.06.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.71-007.152-02:616.433-008.61]-036.1-07

В. С. Пронин¹, С. Э. Агаджанян¹, Е. П. Гитель¹, Н. Н. Молитвословова², Е. И. Марова², Т. М. Алексеева³, М. Б. Анциферов³

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ ПРИ НАЧАЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ММА им. И. М. Сеченова; ²ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; ³Московский эндокринологический диспансер

Степень секреторной активности и продолжительность активной фазы представляют важными факторами, принимающими активное участие в патогенезе органических и системных осложнений акромегалии, непосредственно влияющих на выживаемость больных. С целью выявления возрастных особенностей течения заболевания обследовано 140 больных активной акромегалией. В зависимости от возраста к моменту обследования все пациенты были разделены на 3 группы: 20—39 лет (14 больных), 40—59 лет (72 пациента) и 60 лет и более (54 пациента).

При сопоставительном анализе межгрупповых параметров отмечено: средний возраст пациентов при дебюте заболевания составлял соответственно $27,5 \pm 1,9$, $37,5 \pm 1,0$ и $51,2 \pm 1,2$ года ($p = 0$), продолжительность латентного периода составляла $3,8 \pm 0,7$, $6,2 \pm 0,6$ и $9,3 \pm 0,8$ года ($p \leq 0,002$). Уровень гормона роста в крови как показатель секреторной активности составлял соответственно $58,6 \pm 15,3$, $41,2 \pm 5,9$ и $20,5 \pm 3,5$ нг/мл ($p_{1-3} = 0,007$). У пациентов с дебютом заболевания старше 50 лет основным фактором патогенеза, негативно влияющим на их выживаемость, является продолжительность активной фазы, способствующая развитию кардиоваскулярных, респираторных, обменных нарушений и злокачественных неоплазий, выраженность которых существенно ограничивает возможность хирургического вмешательства. Более показанным является использование аналогов соматостатина в относительно меньших дозах. Назначение агонистов дофамина (без учета чувствительности) и лучевого лечения (в старшей возрастной группе) представляется нецелесообразным.

Ключевые слова: клиническое течение акромегалии, возрастные различия, тактика лечения

The hormonal activity and the duration of an active phase of the disease are important factors that are involved in the pathogenesis of organ and system complications decreasing lifespan in patients with acromegaly. A hundred and forty patients with active acromegaly were examined to determine the age-related features of the course of the disease. According to the age by the moment of the examination, all the patients were divided into 3 groups: 1) 14 patients aged 20-39 years; 2) 72 patients aged 40-59 years; and 3) 54 patients aged 60 years or more. The mean age at the onset of disease was 27.5 ± 1.9 , 37.5 ± 1.0 , and 51.2 ± 1.2 years in Groups 1, 2, and 3, respectively ($p = 0.000$); the duration of a latent period being 3.8 ± 0.7 , 6.2 ± 0.6 , and 9.3 ± 0.8 years ($p \leq 0.002$). The mean level of growth hormone as an indicator of secretory activity was 58.6 ± 15.3 , 41.2 ± 5.9 , and 20.5 ± 3.5 ng/ml, respectively ($p_{1-3} = 0.007$). In patients aged over 50 years at the onset of disease, the major factor of pathogenesis that negatively affected their survival is the duration of an active phase that favored the development of cardiovascular, respiratory, and metabolic diseases and malignant neoplasms, the severity of which substantially limits the capacity of a surgical intervention. The administration of somatostatin analogues in relative smaller doses is a more preferable treatment option. It is inadvisable to use dopamine agonists (without sensitivity being kept in mind) and radiotherapy (in an old age group).

Key words: clinical course of acromegaly, age-related differences, treatment policy

Акромегалия (как и ее клинический вариант — гигантизм) относится к категории эндокринных заболеваний, характеризующихся патологически высоким уровнем клеточной пролиферативной активности, приводящей не только к прогрессирующему развитию у больных множественных морфофункциональных и обменных изменений, но и к ускоренному ис-

черпанию резервных возможностей организма. Результатом продолжительной избыточной продукции гормона роста (ГР) является возникновение у больных распространенных системных нарушений с развитием полиорганной недостаточности, вызывающей существенное падение качества жизни пациентов, раннюю инвалидизацию и преждевременную смерть.