

В. В. Вакс, Е. И. Марова, Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева, Б. А. Кадашев, С. Ю. Касумова

ПОЛОВАЯ СИСТЕМА И ГОНАДОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С "НЕАКТИВНОЙ" АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов), НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН А. Н. Коновалов) РАМН, Москва

Ретроспективно, после верификации диагноза электронно-микроскопическим методом, у 28 больных НАГ проанализированы состояние половой системы и гонадотропная функция гипофиза по исследованным в дооперационном периоде сыровороточным уровням гонадотропинов, тестостерона (Т), эстрадиола (Э₂), уровням ЛГ и ФСГ по результатам пробы с гонадолиберин (ГнРГ). У 21% женщин и 36% мужчин, больных НАГ, кроме наличия аденомы гипофиза без клиники эндокринных нарушений, выявлены 2 варианта развития заболевания: а) у 57% женщин начало заболевания связано с нарушением менструального цикла по типу олиго-опсоменореи, у 88% выявляется синдром поликистозных яичников; у 37% мужчин выявлено снижение либидо, связанное с умеренной гиперпролактинемией при значительном росте аденомы, при высоких (чаще ФСГ) или в пределах нормальных значений уровнях гонадотропинов, неизменными или увеличенными в объеме половыми железами; б) у 22% женщин и у 27% мужчин выявляются клинические и биохимические признаки вторичного гипогонадизма. В зависимости от состояния половых желез наблюдаются 2 типа реакций ЛГ на введение ГнРГ: а) гиперергическая реакция с увеличением резервов ЛГ у женщин с поликистозными яичниками и у мужчин с нормальным состоянием половых желез; б) гиперергическая реакция ЛГ с уменьшением его резервов при проявлениях вторичного гипогонадизма. Выявлена гиперергическая реакция ФСГ на введение гонадолиберина в обеих группах, как и его низкие гипофизарные резервы.

The status of the sex system and pituitary gonadotropic function were retrospectively analyzed after diagnosis verification by electron microscopy in 28 patients with "inactive" pituitary adenoma, using preoperative serum values of gonadotropins, testosterone, estradiol, and LH and FSH levels from the results of gonadotropin releasing hormone (GnRH). Two variants of the diseases course were distinguished in female (21%) and male (36%) patients with inactive pituitary adenoma involving no clinically manifest endocrine disorders: a) in women: the onset with oligo-opsomenorrhea type disorders of the cycle (57%) associated with the polycystic ovaries syndrome (88%); in men (37%): onset with a decrease of the libido caused by moderate hyperprolactinemia paralleled by an appreciable increase of adenoma with high (mostly FSH) or normal levels of gonadotropins and sex glands unchanged or enlarged; b) clinical and biochemical signs of secondary hypogonadism in women (22%) and men (27%). Two types of LH reactions to GnRH are observed, depending on the state of the sex glands: a) hyperergetic reaction with increase of LH reserve in women with polycystic ovaries and in men with normal sex glands; b) hypoergetic reaction of LH with a decrease of its reserve in the presence of secondary hypogonadism symptoms. A hypoergetic reaction of FSH to GnRF and its low pituitary reserve were observed in both groups.

"Неактивные" аденомы гипофиза (НАГ) составляют около 25—33% всех гипофизарных аденом. Несмотря на то что этот термин включает различные биологические сущности, общей характеристикой НАГ является отсутствие типичных симптомов и синдромов гиперсекреции гипофизарных гормонов [6]. Однако у пациентов с НАГ часто встречаются галакторея—олигоаменорея у женщин и нарушения половых функций у мужчин, сочетающиеся с умеренной гиперпролактинемией. Последняя носит функциональный характер и связана с гиперфункцией парааденоматозного аденогипофиза в условиях нарушения гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений (подавление синтеза, выделения и транспорта допамина) в результате "эффекта пересеченной ножки гипофиза" большими опухолями [3, 10]. В сыроворотке крови нередко обнаруживаются супрानормальные или высокие уровни гонадотропных гормонов, чаще фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и общей α -субъединицы гликопротеиновых гормонов, соматотропного гормона гипофиза (СТГ) и аденокортикотропного гормона без характерной клинической картины.

Иммуноцитохимическое исследование, а также исследования *in vitro* и *in situ* hybridization показывают, что НАГ содержат и высвобождают гипофизарные гормоны, главным образом гонадотропины и общую α -субъединицу гликопротеиновых гормо-

нов (88,6%) [5, 9, 12, 14]. Наиболее частое выявление α - или β -субъединиц гликопротеиновых гормонов свидетельствует о том, что аденомы происходят из общих клеток. Сложность состоит в том, чтобы распознать их клинически, так как отсутствуют типичные эндокринные симптомы.

Целью настоящей работы явилось ретроспективное изучение состояния репродуктивной системы и гонадотропной функции гипофиза у больных НАГ с верифицированным после операции диагнозом.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования 28 больных (17 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 22 лет до 61 года, у которых после проведенного оперативного лечения (аденомэктомии гипофиза) гистологическим и электронно-микроскопическим исследованиями диагноз НАГ подтвердился (у 13 пациентов обнаружена 0-клеточная аденома, у 8 — онкоцитомы, у 3 — немая гонадотрофная аденома, у 1 — немая соматотрофная аденома, у 2 — неклассифицированная аденома), а у 1 больного была выявлена активная гонадотрофная аденома. Средний возраст женщин составил $38,7 \pm 10,1$ года, мужчин — $44,3 \pm 10,7$ года, средняя продолжительность заболевания — $4,4 \pm 2,6$ года (от 0,5 до 9 лет). Основными жало-

Состояние половой системы и сывороточные концентрации ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Э₂, Т у женщин с НАГ

№ п/п	Возраст, годы	Клиническая картина	УЗИ	ПРЛ, Мед/л	ЛГ, Ед/л	ФСГ, Ед/л	ЛГ/ФСГ	Э ₂ , пмоль/л	Т, нмоль/л
1	28	Опсоменорея	ПЯ, ГМ	357,0	13,4 ↑	3,1	4,3	394,0	4,5 ↑
2	28	Опсоменорея, галакторея	ПЯ, ГМ	1880 ↑	11,3	6,1 ↑	1,9	387,0	2,2
3	42	Опсоменорея	ПЯ, ГМ	800 ↑	7,3	4,9	1,5	270,0	2,5
4	40	Нет	Норма	743 ↑	4,0	3,0	1,3	159,0	1,9
5	34	Опсоменорея, галакторея	ПЯ	899 ↑	2,7 ↓	1,1 ↓	1,9	179,0	1,6
6	29	То же	ПЯ, ГМ	940 ↑	6,1	4,3	1,4	432,0	2,0
7	27	Опсоменорея	ПЯ	460,0	13,6 ↑	3,0	4,5	709 ↑	2,5
8	22	То же	ПЯ, ГМ	243,0	19,0 ↑	5,1	3,8	354,0	2,6
9	46	Нет	Норма	325,0	8,3	4,0	2,1	595 ↑	3,6 ↑
10	33	То же	Норма	360,0	10,7	2,5	4,3	582 ↑	3,8 ↑
11	37	Аменорея, галакторея	ГЯ, ГМ	970 ↑	3,7	1,8	2,0	50 ↓	1,4
12	41	То же	ГЯ, ГМ	988 ↑	3,0	2,2	1,4	0 ↓	1,6
13	42	Аменорея	ГЯ, ГМ	642 ↑	11,4	5,7	2,0	69 ↓	1,3
14	48	Олигоопсоменорея, галакторея	Миома матки	873 ↑	9,6	2,3	4,2	548,0	0,8
15	53	Менопауза	Норма	244,4	16,2	40,0	0,4	166,0	0,8
16	54	То же	Норма	827 ↑	30,0	56,4	0,5	48 ↓	2,2
17	54	Менопауза, ПГП	ГЯ, ГМ	1090 ↑	0,7 ↓	1,2 ↓	0,6	0 ↓	0,6

Примечание. ГЯ — гипоплазия яичников, ГМ — гипоплазия матки, ПЯ — поликистозные яичники; здесь и в табл. 2 ПГП — пангипопитуитаризм.

бами, предъявляемыми больными на момент осмотра, были снижение остроты зрения (39,3%), ограничение полей зрения (28,6%), головные боли (60,7%), увеличение массы тела (46,4%), половые нарушения: у женщин — нарушения менструального цикла (57,1%), аменорея (23%), галакторея (35%); у мужчин — снижение либидо и потенции (36,4%), снижение либидо (27,2%), отсутствие либидо (18,2%). Хиазмальный синдром в виде атрофии зрительных нервов разной степени и битемпоральной гемианопсии или гипопсии диагностирован у 17 (61%) больных. У 5 больных была эндоселлярная аденома, у 23 — эндоекстраселлярная, в основном с супрапараселлярным ростом, т. е. отмечены большие размеры аденомы гипофиза.

В дооперационном периоде для изучения состояния половой системы у больных с НАГ применяли гинекологическое или андрологическое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза у женщин. Гонадотропную функцию гипофиза оценивали по определению базальных сывороточных концентраций лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ, тестостерона (Т), эстрадиола (Э₂) у всех больных, а также концентраций ФСГ и ЛГ у 15 больных по результатам пробы с гонадолиберинем (ГнРГ), который вводили внутривенно в дозе 100 мкг и осуществляли взятие крови за 15 мин до его введения, непосредственно перед введением и через 20, 40, 60, 90 и 120 мин после введения препарата. Кроме того, для уточнения функционального состояния гипофиза исследовали уровень других тропных гормонов гипофиза — пролактина (ПРЛ), СТГ, тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ).

Содержание в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, СТГ, Т, Э₂ определяли радиоиммунологическим методом. При определении уровней ЛГ, ФСГ были использованы стандартные наборы (ВОЗ),

СТГ, Т, Э₂ — отечественные тест-системы. Концентрации ПРЛ, ТТГ определяли с помощью системы "Амерлайт" (Англия). Гистологическое и электронно-микроскопическое исследование операционного материала проводили по ранее описанным методам [1]. Статистическую обработку результатов осуществляли с применением методов вариационной статистики с использованием критерия *t* Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При исследовании базальных уровней тропных гормонов гипофиза у больных с НАГ выявлены низкие концентрации СТГ (средний уровень $0,7 \pm 1,2$ нг/мл). Концентрация ТТГ у всех больных была в пределах нормы, кроме пациентов с клинической картиной пангипопитуитаризма ($0,12 \pm 0,2$ Мед/л против $0,24-2,9$ Мед/л в норме) и 1 больного, имеющего аутоиммунный тиреоидит ($3,4$ Мед/л). У 19 (67,9%) больных выявлена умеренная гиперпролактинемия — от 486 до 1880 Мед/л (норма < 467 Мед/л для мужчин и < 613 Мед/л для женщин), зависящая от размера аденомы (все эти больные имели аденому с супраселлярным ростом). У всех больных с эндоселлярной аденомой содержание ПРЛ в сыворотке крови было в пределах нормы — $287,4 \pm 76$ Мед/л (от 175 до 360 Мед/л).

Из 17 обследованных женщин 3 были в менопаузе. Остальных женщин (табл. 1) можно разделить на 3 группы: 1) больные с олигоменореей (8, или 57%), у 7 (88%) из которых присутствовали клинические и биохимические признаки синдрома поликистозных яичников (мелкокистозные яичники при УЗИ органов малого таза, высокие показатели соотношения ЛГ/ФСГ, повышенные или супранормальные концентрации Т), 5 из них, по данным УЗИ, имели гипоплазию матки —

признак низкой эстрогенной насыщенности, хотя концентрация E_2 у всех была в пределах нормы; 2) больные с вторичной аменореей (3, или 22%), у которых, как видно из анамнеза, менструации прекратились неожиданно, без предшествующего нарушения менструального цикла. У всех этих женщин при УЗИ органов малого таза выявлены гипоплазированные яичники и гипоплазия матки, а в сыворотке крови — очень низкие концентрации E_2 (от 0 до 69 пмоль/л при норме 110—550 пмоль/л); 3) пациентки с сохраненным менструальным циклом и отсутствием изменений органов малого таза при УЗИ (3, или 22%), но у 2 женщин были повышены концентрации E_2 и Т и у 1 из них был гирсутизм.

Величина отношения ЛГ/ФСГ у больных с поликистозом и без поликистоза яичников достоверно не различалась ($p > 0,05$) и составляла соответственно $2,7 \pm 1,4$ (от 1,4 до 4,5) и $2,47 \pm 1,3$.

6 (35%) женщин с НАГ имели галакторею I—II степени в сочетании с олигоаменореей, а в сыворотке крови у них определялась умеренная гиперпролактинемия. По заключению гинеколога-эндокринолога, у 7 больных молочные железы были тяжистыми, у 4 выявлена фиброзно-кистозная мастопатия, у 6 молочные железы были в норме.

Состояние половой системы у мужчин в зависимости от клинических и гормональных особенностей представлено в табл. 2. У 3 из 11 обследованных мужчин оказались высокими концентрации ФСГ; концентрация Т у 2 из них была нормальной, а у 1 низкой (4,6 нмоль/л при норме от 13 до 33 нмоль/л). У 1 мужчины содержание ФСГ и ЛГ было повышено, а концентрация Т — понижена (6,9 нмоль/л). У 3 мужчин содержание ЛГ было низким или субнормальным и концентрация Т также оказалась низкой, а у 1 больного при низкой концентрации гонадотропинов уровень Т сыворотки крови был выше 30 нмоль/л. 2 мужчин с эндоселлярной аденомой и отсутствием специфических жалоб имели гормональный спектр в пределах нормальных значений.

При клиническом осмотре у 2 больных с высоким уровнем ФСГ в сыворотке крови обнаружено увеличение объема яичек (38 и 45 мл), а у больных с повышенным уровнем ФСГ и с повышенным содержанием и ФСГ, и ЛГ и низкой концентрацией Т при осмотре не выявлено ни

увеличения, ни уменьшения размера яичек, причем у больного (№ 3) с пангипопитуитаризмом было сохранено лобковое оволосение, а у больного (№ 7) с низкой концентрацией гонадотропинов и высоким уровнем Т состояние половых желез было в пределах нормы.

D. Heselfine и соавт. [11] наблюдали 4 мужчин в возрасте 40—69 лет с макроаденомами гипофиза и высоким уровнем ФСГ крови. Уровень ЛГ был нормальным или несколько сниженным. У всех больных также отмечено увеличение объема яичек (от 37 до 108 мл при норме менее 32 мл) за счет увеличения длины семенных канальцев. Удаление аденомы гипофиза сопровождалось уменьшением уровня гонадотропинов, содержания Т в крови, а также объема яичек. У двух из этих больных проводили пробу с хорионическим гонадотропином человека; реакция Т и E_2 была нормальной, что свидетельствует о сохранности функции клеток Лейдига. Интересно то, что у 2 больных до операции обнаружен и высокий уровень ингибина в крови, что указывает на нарушение механизма обратной связи в системе гонады—гипофиз. Нормализация уровня ФСГ у этих больных сопровождалась снижением содержания ингибина. Указанные авторы считают, что высокий уровень ингибина в крови — биохимический маркер этих опухолей.

У больных с низким уровнем ЛГ и Т были гипоплазированы яички, но вторичные половые признаки были сохранены, кроме 1 больного (№ 6), имеющего пангипопитуитаризм. Интересен тот факт, что у больного с низким уровнем ЛГ концентрация Т сыворотки крови была высокой, что может быть связано с несоответствием иммунореактивности гонадотропинов и их биологической активностью.

У 9 (82%) мужчин наблюдались нарушения половых функций. В первую очередь у больных происходило угасание либидо. Как было установлено [2], ослабление либидо происходит при снижении уровня Т ниже 5 нмоль/л. У обследованных больных эти два симптома не коррелировали. Снижение либидо происходило у больных как при нормальном уровне Т в сыворотке крови (больные № 1 и 9), так и при концентрации Т выше 5 нмоль/л. При индивидуальном анализе оказалось, что больные, которых беспокоило только

Таблица 2

Состояние половой системы и сывороточные концентрации ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Т, E_2 у мужчин с НАГ

№ п/п	Возраст, годы	Жалобы	Яички	ВПП	ПРЛ, Мед/л	ЛГ, Ед/л	ФСГ, Ед/л	ЛГ/ФСГ	Т, нмоль/л	E_2 , пмоль/л
1	23	СЛ	Норма	Норма	542 ↑	3,8	2,5	1,5	17,7	241 ↑
2	45	СЛ, СП	То же	То же	602 ↑	2,7	6,2 ↑	0,4	4,6 ↓	50,0
3	52	ПГП, ОЛ	" "	Редукция	83,0	16,1 ↑	7,1 ↑	2,3	6,9 ↓	102,0
4	55	Нет	" "	Норма	334,0	7,9	2,0	2,5	22,4	296 ↑
5	34	СЛ, СП	Г	То же	547 ↑	2,2 ↓	1,8	1,2	3,0 ↓	172
6	45	ПГП, ОЛ	Г	Редукция	486 ↑	1,5 ↓	1,2	1,25	0,7 ↓	34,0
7	34	СЛ	Норма	Норма	648 ↑	1,5 ↓	1,6	0,9	> 30 ↑	59,0
8	61	СЛ	У	То же	500 ↑	9,0	46,9 ↑	0,19	18,5	16,0
9	48	СЛ	У	" "	948 ↑	9,8	57,4 ↑	0,17	20,4	19,0
10	41	Нет	Норма	" "	175,0	2,5	2,1	1,1	14,5	128,0
11	46	СЛ, СП	Г	" "	660 ↑	1,3 ↓	1,9	0,7	9,8 ↓	130,0

Примечание. ВПП — вторичные половые признаки, СЛ — снижение либидо, ОЛ — отсутствие либидо, СП — снижение потенции, Г — гипоплазия, У — увеличение.

снижение либидо, имели повышенный уровень иммунореактивного ПРЛ, а больные, жалующиеся на снижение либидо и потенции, имели как повышенный уровень иммунореактивного ПРЛ, так и низкую концентрацию Т. Таким образом, у мужчин, больных НАГ, на снижение либидо влияет повышенный уровень ПРЛ, а затем при снижении концентрации Т происходит и снижение потенции, а при развитии пангипопитуитаризма полностью угасает либидо, исчезают спонтанные и адекватные эрекции.

Как указывалось выше, у женщин с НАГ, помимо наличия аденомы гипофиза без клинической картины эндокринных нарушений, выявлены 2 варианта развития заболевания: 1) заболевание начинается с нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи, при котором выявляется синдром поликистозных яичников. Что является первичным в данном варианте развития заболевания — аденома гипофиза или поликистоз яичников, не ясно. В клинической картине часто встречается галакторея, а при исследовании тропных гормонов гипофиза крови обнаруживается умеренная гиперпролактинемия, что нередко приводит к гипердиагностике пролактином; 2) заболевание начинается с резкого прекращения менструаций без предшествующего нарушения менструального цикла. У этих женщин выявляются признаки гипозестрогенемии — гипоплазия матки и яичников, т. е. развитие вторичного гипогонадизма. Неясна причина гиперандрогенемии у 2 женщин с эндосellarной аденомой без признаков поликистоза яичников. Возможно, что существуют какие-то субстанции, которые секретируются аденомой гипофиза и приводят к гиперандрогенемии, а затем и к развитию поликистоза яичников у женщин, или биологическая активность секретируемых гонадотропинов высока, что может повлечь за собой подобную клиническую картину.

У мужчин, также как и у женщин, помимо наличия аденомы гипофиза без клинической картины эндокринных нарушений (36%), выявлено 2 варианта развития заболевания при НАГ. В обоих случаях заболевание начинается со снижения либидо, вероятно связанного с умеренной гиперпролактинемией при значительном росте аденомы, но при 1-м варианте (37%) уровни гонадотропинов высокие (чаще ФСГ) или в пределах нормальных значений, половые железы увеличены в объеме или не изменены; при 2-м варианте (27%) выявляются клинические и биохимические проявления вторичного гипогонадизма (низкий уровень гонадотропинов, Т сыворотки крови и гипоплазия яичек), развитие которого, возможно, связано с механическим воздействием опухоли на гипофиз или секрецией биологически измененных гормонов или субстанций.

Учитывая состояние половой системы, больных с НАГ для анализа результатов пробы с ГнРГ разделили на 2 группы, в каждой из которых в зависимости от пола было выделено по 2 подгруппы. Подгруппу 1а составили 5 женщин с НАГ и синдромом поликистозных яичников, подгруппу 1б — 3 мужчин с нормальным состоянием половых желез и нормальным уровнем Т сыворотки крови. 2-ю группу составили больные с вторичным гипогонадизмом: подгруппу 2а — 4 женщины, 2б — 3 мужчин.

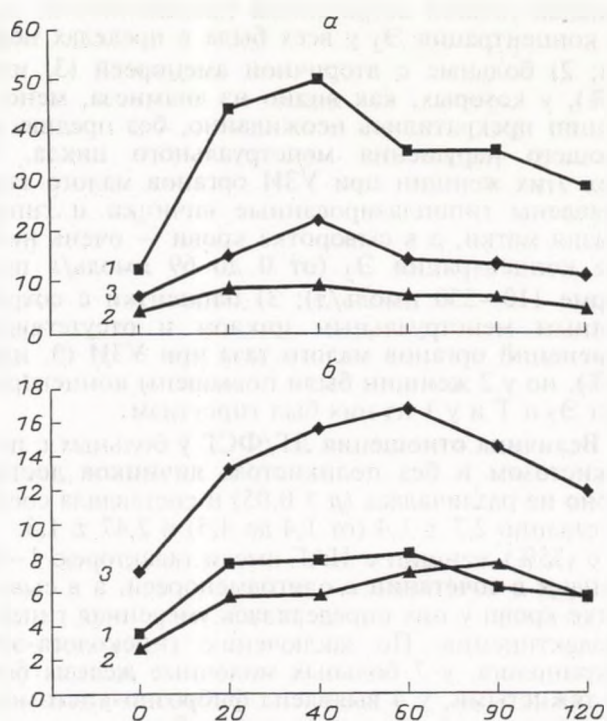


Рис. 1. Реакция ЛГ (а) и ФСГ (б) у женщин, больных НАГ, с поликистозом яичников (1), вторичным гипогонадизмом (2) и пациенток контрольной группы (3) на введение 100 мкг ГнРГ.

По оси ординат — концентрация гонадотропина (в Ед/л); по оси абсцисс — время после введения ГнРГ (в мин).

Как видно из рис. 1, у здоровых женщин максимальное увеличение уровня ЛГ в ответ на стимуляцию отмечается на 40-й минуте пробы, ФСГ — на 60-й минуте. Величина максимального прироста реакции (сумма разности между максимальным значением и исходным уровнем гормона в каждой исследованной точке) составила для ЛГ $40,2 \pm 10,4$ Ед/л, для ФСГ $21,0 \pm 5,4$ Ед/л.

Исходное содержание ЛГ ($12,3 \pm 4,2$ Ед/л) у больных подгруппы 1а было достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($7,3 \pm 2,6$ Ед/л; $p < 0,05$) и подгруппы 2а ($4,1 \pm 1,5$ Ед/л, $p < 0,05$). Максимальная реакция ЛГ на введение ГнРГ во всех группах наблюдалась на 40-й минуте, но в 1-й группе она была значительно выше ($50,1 \pm 31,1$ Ед/л), чем в контрольной ($22,3 \pm 6,2$ Ед/л) и во 2-й группе ($9,3 \pm 2,3$ Ед/л). В течение всего времени проведения теста содержание ЛГ в крови больных 1-й группы было достоверно выше, чем у обследованных остальных групп. Реакция ЛГ на введение ГнРГ во 2-й группе больных была низкой.

Изучение реакции ФСГ на введение ГнРГ у женщин показало, что исходное содержание ФСГ у больных подгрупп 1а и 2а (соответственно $3,6 \pm 7,7$ и $2,8 \pm 1,4$ Ед/л) достоверно ниже, чем у здоровых женщин ($7,2 \pm 3,3$ Ед/л). В отличие от подгруппы 1а и контрольной группы у больных подгруппы 2а отмечается сдвиг времени максимального ответа ФСГ на введение ГнРГ с 60-й к 90-й минуте. Ответ ФСГ на введение ГнРГ снижен у больных как подгруппы 1а, так и подгруппы 2а. На 60-й минуте у больных подгруппы 1а и на 90-й минуте у лиц подгруппы 2а содержание ФСГ составило соответственно $8,3 \pm 5,3$ и

7,7 ± 2,8 Ед/л, что достоверно ниже, чем у больных контрольной группы (16,8 ± 3,4 Ед/л).

Таким образом, у больных женщин подгруппы 1а введение ГнРГ выявило гиперергический ответ ЛГ (максимальное увеличение в 4 раза, в норме — в 3 раза), пролонгированный характер реакции (уровень ЛГ не возвращался к исходному на 120-й минуте, как в норме) и его повышенный гипофизарный резерв ($\Delta\text{ЛГ} = 141,7 \pm 28,8$ Ед/л; $p < 0,01$). В этой группе больных по сравнению с контрольной реакцией ФСГ была гиперергической с несколько пониженным гипофизарным резервом ($\Delta\text{ФСГ} = 15,6 \pm 5,5$ Ед/л; $p < 0,02$). У женщин с НАГ и гипогонадизмом введение ГнРГ обнаружило низкий ответ как ЛГ, так и ФСГ и низкий гипофизарный резерв гонадотропинов ($\Delta\text{ЛГ} = 30,6 \pm 9,8$ Ед/л; $p < 0,05$ и $\Delta\text{ФСГ} = 15,2 \pm 3,6$ Ед/л; $p < 0,02$).

Результаты теста с ГнРГ свидетельствуют о том, что выделенные на основании клинико-гормональных признаков две группы больных достоверно различаются по характеру ответа ЛГ на введение ГнРГ, а реакция ФСГ в обеих группах была пониженной по сравнению с контрольной группой, а во 2-й группе — пролонгированный.

У мужчин подгруппы 1б исходное содержание ЛГ (8,5 ± 4,0 Ед/л) было выше, чем у лиц контрольной группы (6,5 ± 3,3 Ед/л), но статистически недостоверно ($p > 0,05$), а у больных подгруппы 2б (2,9 ± 1,0 Ед/л; $p < 0,05$) — достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы и подгруппы 1б. Максимальная реакция ЛГ на введение ГнРГ в подгруппе 1б наблюдалась на 20-й минуте, а в контрольной группе — на 40-й минуте и была в подгруппе 1б значительно выше (32,4 ± 11,9 Ед/л), чем в контрольной группе (19,4 ± 4,5 Ед/л) и в подгруппе 2б (7,4 ± 5,4 Ед/л). Реакция ЛГ на введение ГнРГ у мужчин была такой же низкой, как и у женщин (рис. 2). Изучение реакции ФСГ на введение ГнРГ у мужчин показало, что исходное содержание ФСГ у больных подгрупп 1б и 2б (соответственно 2,0 ± 0,9 и 1,6 ± 0,5 Ед/л) достоверно ниже, чем у здоровых мужчин (5,9 ± 2,6 Ед/л). Ответ ФСГ на введение ГнРГ снижен у больных как подгруппы 1б, так и подгруппы 2б. На 60-й минуте у больных подгрупп 1б и 2б содержание ФСГ составило соответственно 5,2 ± 3,4 и 2,2 ± 0,8 Ед/л, что достоверно ниже, чем у больных контрольной группы (12,3 ± 3,7 Ед/л).

Таким образом, у мужчин с нормальным состоянием половых желез и нормальным уровнем Т сыворотки крови (подгруппа 1б) после введения ГнРГ отмечалась гиперергическая реакция ЛГ с повышением резервов гипофиза ($\Delta\text{ЛГ} = 50,1 \pm 16,0$ Ед/л при норме 28,4 ± 11,3 Ед/л; $p < 0,05$) и извращением реакции (максимальное увеличение зарегистрировано на 20-й минуте, в норме — на 40-й минуте). Реакция ФСГ была низкой, как и его гипофизарные резервы ($\Delta\text{ФСГ} = 7,05 \pm 2,05$ Ед/л при норме 14,9 ± 8,3 Ед/л; $p < 0,05$).

У мужчин с гипогонадизмом (подгруппа 2б) обнаружены низкие гипофизарные резервы и ЛГ, и ФСГ ($\Delta\text{ЛГ} = 9,7 \pm 3,5$ Ед/л, $\Delta\text{ФСГ} = 1,5 \pm 0,8$ Ед/л) и гиперергические реакции гонадотропинов. Интересен тот факт, что у больного № 8 с исходно высоким уровнем ФСГ сыворотки крови реакция как ЛГ, так и ФСГ на введение ГнРГ была низкой, что

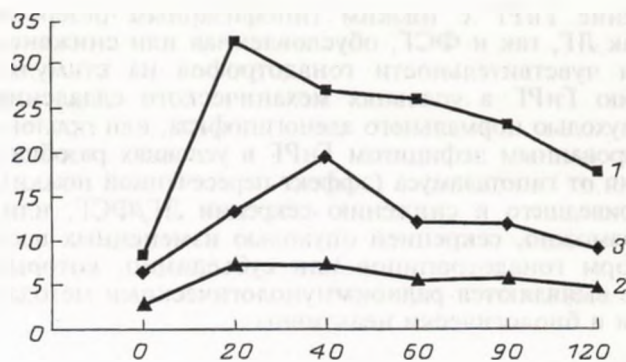


Рис. 2. Реакция ЛГ у мужчин, больных НАГ, с нормальным состоянием половых желез (1), вторичным гипогонадизмом (2) и пациентов контрольной группы (3) на введение 100 мкг ГнРГ.

По оси ординат — концентрация ЛГ (в Ед/л); по оси абсцисс — время после введения ГнРГ (в мин)

отметили в своих исследованиях и М. Miura и соавт. [13] при активных гонадотрофных аденомах.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что как у мужчин, так и у женщин, больных НАГ, в зависимости от состояния гонад определяется 2 типа реакций ЛГ на введение ГнРГ. При наличии поликистоза яичников у женщин и нормального состояния гонад у мужчин отмечается гиперергическая реакция с высоким гипофизарным резервом, обусловленная, вероятно, повышенной чувствительностью гипофиза к ГнРГ и отражающая повышение гонадотропной функции гипофиза при активности гонад. При синдроме поликистозных яичников без аденомы гипофиза повышенные уровни ЛГ являются результатом увеличения амплитуды и повышения частоты выделения ЛГ [7], и у пациентов наблюдается высокий уровень ЛГ в ответ на введение ГнРГ [4, 7, 8]. Предполагается, что хронически повышенные уровни эстрогенов увеличивают ответ гипофиза на ГнРГ при синдроме поликистозных яичников, а соответственно низкие уровни ФСГ могут быть следствием негативной обратной связи эффектов андрогенов или эстрогенов или, возможно, увеличенного овариального выделения ингибина. У наблюдавшихся нами больных, вероятно, гиперергическая реакция ЛГ на введение ГнРГ у женщин с НАГ и поликистозом яичников и у мужчин с нормальным состоянием половых желез и нормальным уровнем Т сыворотки крови обусловлена гонадотропинсекретирующей аденомой гипофиза (из этой группы у 2 больных — женщины и мужчины — при электронно-микроскопическом исследовании операционного материала обнаружены низкодифференцированные гонадотрофные аденомы). Но это требует дальнейших исследований. Остается неясным, что является первичным у женщин этой группы — аденома гипофиза или поликистоз яичников. Сравнивая мужчин и женщин этой группы, можно предположить, что первична аденома гипофиза, которая, вероятно, синтезирует активные субстанции, приводящие у женщин к развитию поликистоза яичников, а у мужчин с активной гонадотрофной аденомой — к увеличению объема яичек.

При наличии клинических и биохимических признаков гипогонадотропного гипогонадизма наблюдается гиперергическая реакция ЛГ на вве-

дение ГнРГ с низким гипофизарным резервом как ЛГ, так и ФСГ, обусловленная или снижением чувствительности гонадотрофов на стимуляцию ГнРГ в условиях механического сдавления опухолью нормального аденогипофиза, или пролонгированным дефицитом ГнРГ в условиях разобщения от гипоталамуса (эффект пересеченной ножки), приведшего к снижению секреции ЛГ/ФСГ, или, возможно, секрецией опухолью измененных изоформ гонадотропинов или субъединиц, которые не выявляются радиоиммунологическими методами и биологически неактивны.

Выводы

1. У женщин и мужчин с НАГ, помимо наличия аденомы без клинической картины эндокринных нарушений, выявлено 2 варианта развития заболевания: а) у женщин заболевание начинается с нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи, при котором выявляется синдром поликистозных яичников; у мужчин заболевание начинается со снижения либидо, связанного с умеренной гиперпролактинемией, при высоких (чаще ФСГ) или нормальных уровнях гонадотропинов; половые железы увеличены в объеме или не изменены; б) у женщин и у мужчин выявляются клинические и биохимические признаки вторичного гипогонадизма.

2. В зависимости от состояния половых желез наблюдается 2 типа реакций ЛГ на введение ГнРГ: а) гиперергическая реакция с увеличением резервов ЛГ у женщин с поликистозными яичниками и у мужчин с нормальным состоянием поло-

вых желез; б) гипоергическая реакция ЛГ с уменьшением его резервов при проявлениях вторичного гипогонадизма. Выявлены гипоергическая реакция ФСГ на введение ГнРГ в обеих группах и его низкие гипофизарные резервы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.
2. Козлов Г. И. Реабилитация мужчин с нарушениями половых функций при различной эндокринной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
3. Снигирева Р. Я. Нейроэндокринные нарушения при аденомах гипофиза и их коррекция: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987.
4. Тудосе Т. И., Зеленецкая В. С., Козлов Г. И., Пищулин А. А. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — № 4. — С. 36—39.
5. Asa S. L., Cheng Z. I., Ramyar L. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 4, N 5. — P. 1128—1134.
6. Asa S. L., Kovacs K. // Can. J. Neurol. Sci. — 1992. — Vol. 19, N 2. — P. 228—235.
7. Besser G. M., Ross R. J. M. // Recent Advances in Endocrinology and Metabolism. — Edinburgh, 1989. — P. 135—158.
8. Burke C. W. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 181—192.
9. Croue A., Beldent V., Rousselet M. C. et al. // Hum. Pathol. — 1992. — Vol. 23, N 12. — P. 1332—1339.
10. Faglia G., Spada A., Reck-Peccoz P. et al. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 373—382.
11. Heselfine D., White M. C., Kendall-Taylor P. et al. // Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 31, N 4. — P. 411—423.
12. Kwekkeboom D. J., de Jong F. H., Lamberts S. W. J. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 1128.
13. Miura M., Matsukado Y., Kodama T., Mihara Y. // J. Neurosurg. — 1985. — Vol. 62, N 3. — P. 376—382.
14. Yamada S., Asa S. L., Kovacs K. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68, N 1. — P. 73—80.

Поступила 23.05.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1997

УДК 616.831.41-008.6-053.6-07:616.839+616.45

Н. П. Гончаров, Н. И. Вербовая, Т. П. Кривченко

СОСТОЯНИЕ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва; кафедра эндокринологии Самарского медицинского университета

С целью выяснения роли симпатико-адреналовой системы в патогенезе артериальной гипертензии при гипоталамическом синдроме пубертатного периода обследовано 29 мужчин с гипоталамическим синдромом пубертатного периода и 13 здоровых в возрасте 15—23 лет. Активность симпатико-адреналовой системы оценивали по уровню дофамина, нор-адреналина и адреналина, которые исследовали методом жидкостной хроматографии под высоким давлением с использованием детектора с высокой чувствительностью в плазме крови. Выявлено, что у больных со стабильной артериальной гипертензией достоверно снижен уровень адреналина, вероятно, за счет угнетения активности фенилэтанол-метилтрансферазы, что может свидетельствовать об отсутствии роли симпатико-адреналовой системы в возникновении и стабилизации артериальной гипертензии при гипоталамическом синдроме пубертатного периода. У больных с индексом массы тела более 35,0 кг/м² достоверно снижен уровень нор-адреналина, по-видимому, за счет угнетения тирозингидроксилазы, активность которой регулирует кортикотропин. Уровень катехоламинов не зависел от длительности заболевания, давности гипертензии, стадии ожирения.

Twenty-nine male patients with the hypothalamic syndrome of puberty and 13 healthy controls aged 15 to 23 were examined in order to elucidate the contribution of the sympathoadrenal system to the pathogenesis of arterial hypertension in this patient population. The sympathoadrenal activity was assessed from the level of dopamine, noradrenalin, and adrenalin in the blood plasma measured by high-pressure liquid chromatography using highly sensitive detectors. Adrenalin level was significantly decreased in the patients with arterial hypertension, probably because of suppression of phenylethanol methyltransferase, which may indicate that the sympathoadrenal system does not participate in the development and stabilization of arterial hypertension in patients with the hypothalamic syndrome of puberty. Noradrenalin level was reliably decreased in the patients with body weight index of more than 35.0 kg/m², probably due to suppression of tyrosine hydroxylase, whose activity regulates corticotropin. Catecholamine level did not depend on the disease duration, standing of hypertension, or stage of obesity.