© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.634-577.175.62]-07

Е. Н. Орлов, Н. Н. Николаев, Е. М. Антипов, Л. А. Чмож, О. В. Макаров

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТЕРОИДНЫХ ПРОФИЛЕЙ МОЧИ[1]

Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева (дир. – акад. РАН Н. А. Платэ) РАН, Российский государственный университет, Москва

Стероидные профили (СП) мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами заболеваний, связанных с нарушениями синтеза и метаболизма стероидных гормонов, обладают рядом преимуществ перед другими видами анализов. Так, в профильном анализе возможность использования абсолютной величины как простой переменной и сравнения ее с нормой частично значима и не главная, на первое же место выходит соотношение одних величин с другими. Следующая важная особенность заключается в том, что определяются родственные соединения, взаимосвязанные своим происхождением в организме, и эта связь между компонентами является количественной, что дает уникальную информацию для понимания происхождения каждого компонента в отдельности. Третье достоинство – для диагностики наряду с известными пиками стероидов можно использовать информацию о неизвестных веществах [26]. Распространенные сейчас иммунологические методы анализа, позволяющие быстро определять гормоны в крови, не могут превзойти СП по качеству и количеству получаемой информации, а при определении андрогенов в клинике вполне могут конкурировать с ними [61]. Кроме того, иммунологические методы ограничены имеющимся набором реагентов (антител).

Цель настоящего обзора – продемонстрировать большие диагностические возможности определения эндокринных нарушений по анализу СП мочи, полученных традиционным методом капиллярной газовой хроматографии. Впервые термин "профиль" был введен в 1971 г. E. Horning [33] и применен к результатам анализа сложной смеси стероидов, представленных в форме графической кривой, полученной именно этим методом. Нарушение активности ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов, лежит в основе многих эндокринных заболеваний и приводит к изменению соотношений индивидуальных стероидов между собой, что находит свое отражение в СП мочи. В качестве примера на рис. 1 представлены полученные нами типичные СП здоровой женщины и больной гиперандрогенией. Для пояснения происхождения стероидов на рис. 2 дана схема основных путей биосинтеза и метаболизма стероидных гормонов, а также ферментов, принимающих в этом участие; схема выполнена по материалам [17].

С Shackleton и соавт., первыми применившими этот вид анализа, был составлен и прокомментирован атлас типичных СП здоровых и больных людей [57]. С целью диагностики необходимо сравнивать полученные кривые с имеющимися в атласе. Для постановки большинства диагнозов вполне достаточно измерить соотношения индивидуальных стероидов между собой, эти соотношения различаются у здоровых людей и больных с эндокринными заболеваниями [59].

Для определения СП используют мочу, плазму крови [77], внутриглазную жидкость [72], амниотическую жидкость [59], фолликулярную жидкость из яичников [70], семенники [39] и другие стероидогенные ткани и биологические жидкости. Исследование мочи имеет преимущество перед исследованием других биологических объектов, так как позволяет учесть всю сумму синтезируемых организмом веществ за определенный промежуток времени (как правило, за сутки) и тем самым не зависит от циркадных ритмов и эпизодических колебаний уровня гормонов в крови.

Абсолютные нормы величин экскреции стероидов у здоровых людей, по данным разных авторов, различаются между собой в зависимости от использованных методик [54, 55]. С целью количественной интерпретации СП при сравнении данных, полученных в 24 лабораториях Нидерландов и Бельгии, эти нормы были установлены для многих стероидов (An, Et, Pd, THF и др. – см. "Примечание" в конце статьи) здоровых людей 6 возрастных групп, а также были определены нормальные соотношения Et/An, THF/allo-THF, THE/THF (например, для женщин 17-50 лет они составляют 0,7-1,9, 0,7-3,9, 1,2-2,8 соответственно). Дана и дискриминанта Ван де Кальсейде, показывающая вероятность наличия поликистоза яичников, вычисляемая по формуле 0,09 · (An + Et + 11-OH-An + An/Et), в норме она должна быть менее 3 [73]. В другой работе, кроме установленных нормальных границ экскреции стероидов у детей, было продемонстрировано, что в процессе их развития экскреция метаболитов кортизола коррелирует с изменениями массы тела, а величина экскреции андрогенов резко возрастает и в конце пубертатного периода достигает уровня, характерного для взрослых [32]. Представлены уровни экскреции фракций 17-КС (An, Et, DHEA, 11-keto-An, 11-OH-An, 11-OH-Et) у женщин в постменопаузальном периоде. Кроме того, показано, что у лиц, употребляющих табак, их экскреция повышена от 2 до 44% по сравнению с некурящими [38]. Также изучен уровень кортизола и его метаболитов в моче до и после введения АКТГ [29].

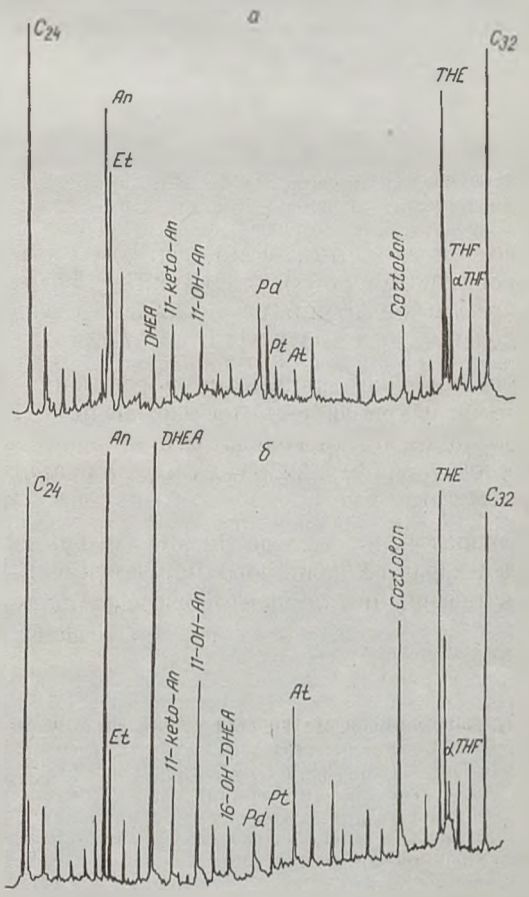

Рис. 1. СП здоровой женщины в возрасте 32 года (*а*) и больной с гиперандрогенией надпочечникового происхождения (*б*).

[1] Выражаем глубокую признательность проф. В. Г. Березкину за ценные замечания при написании статьи и главному врачу больницы № 8 Москвы Т. А. Семеновой за оказанную помощь в получении СП.

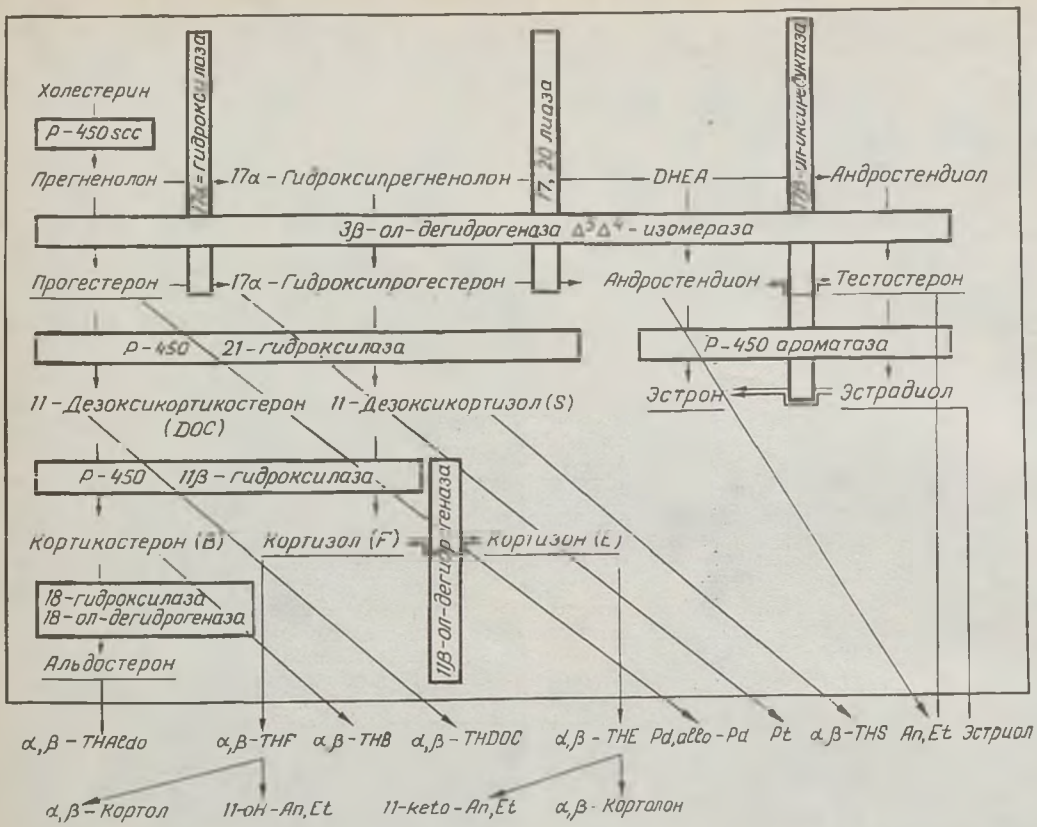

Рис. 2. Схема основных путей биосинтеза и метаболизма стероидных гормонов.

21-Гидроксилазный дефицит проявляется повышением уровня экскреции предшественников (17α-OH-прогестерона, 17α-OH-Pn, PT и Pt'one) и низким уровнем продуктов 21-гидроксилазной ферментативной ступени — метаболитов кортизола, а также доминированием 5α-гидроксилированных $C_{19}O_3$-метаболитов (11-keto-An, 11-OH-An) над 5β-гидроксилированными гомологами (11-keto-Et, 11-OH-Et). В неонатальном периоде у больных отмечается очень высокое соотношение 16α-OH-прегненолон/16α-OH-DHEA [59]. Одновременное определение нескольких предшественников и продуктов 21-гидроксилазной ферментативной ступени важно для постановки диагноза. Определение по одному показателю (например, увеличение уровня прегнентриола в сравнении с уровнем прегнантриола) может привести к ошибке [71]. Приобретенный дефицит 21-гидроксилазы надежно определяется по анализу мочи (не обязательно собранной в течение суток). Характерные величины соотношения стероидов, важных для диагностики, следующие: 17α-OH-прегненолон/THF + THE + 5α-THE — 0,17-0,42 (норма 0,017-0,10), Pt/метаболиты кортизола — 0,17-0,99 (норма 0,03-0,15), прегнантриолон/коргизольные метаболиты — 0,08-0,2 (норма 0,017-0,10). Причем при слабых формах этого заболевания сывороточный уровень 17α-OH-прогестерона может оставаться нормальным [60].

11β-Гидроксилазный дефицит проявляется ничтожно малой экскрецией метаболитов кортизола и повышением уровня An, Et, THS, в неонатальном периоде диагностически ценно определение 3β-OH-5-ен стероидов и 6α-OH-THS [34, 59]. СП больного 13 лет свидетельствует о гиперсекреции DOC, THS, allo-THS и гексагидро-11-дезоксикортизола [62].

Комбинированный 21-гидроксилазный и 11β-гидроксилазный дефицит был также описан. При этом, помимо прочих показателей, изучались и стероиды мочи [16].

Дефицит 3β-дегидрогеназы выражается в снижении синтеза F и альдостерона. В работе [75] представлен СП 21-летнего больного, принимающего гидрокортизон; феноменом явилось повышенное количество An, Et и прегнентриола, что авторы объясняют периферической активностью 3β-дегидрогеназы. Ранее отмечали, что дефицит этого фермента трудно дифференцировать при легких формах заболевания. Однако данную патологию можно диагностировать у новорожденных по резкому увеличению выделения с мочой 16-OH-DHEA и 16-OH-прегненолона [76].

17α-Гидроксилазный дефицит **(17α-OHSD)** выражается в сниженном синтезе андрогенов, эстрогенов и F. О гиперактивности надпочечникового синтеза свидетельствует доминирование метаболитов кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона (5α-THB и THB). Типичным для этих заболеваний являются половой инфантилизм, гипертония и гипокалиемия. СП при этой патологии весьма характерен и показывает высокое отношение C_{21}-стероида к C_{19}-стероидам [11]. Идентифицированы новые метаболиты — производные 5-прегненолона, 5-прогестерона и др. [4].

17,20-Лиазный дефицит — редкое заболевание, до сих пор описано всего несколько случаев. Вероятно, оно связано с 17α-гидроксилазным дефицитом и выражается в низкой продукции C_{19}-стероидов и высокой экскреции кортикостероидных метаболитов. Уровень Pd и Pt может быть также увеличен [12, 51, 59].

Комбинированный 17α-гидроксилазный и 17,21-десмолазный дефицит обнаружен у детей с врожденными нарушениями стероидогенеза. Анализ стероидов мочи показал увеличение количества метаболитов прогестерона (Pd, 11-oxoPd) и кортикостерона (THB и 5α-THB), снижение экскреции метаболитов кортизола и кортизона (THF, 5α-THF, THE), а также DHEA, An, Et. Причиной заболевания является точечная мутация гена, кодирующего цитохром P-$450_{C_{17}}$, приводящая к снижению его активности [74].

Кортизол-11β-дегидрогеназный дефицит (11β-DH). Врожденный дефицит этого фермента является редкой, но часто фатальной причиной минералокортикоидной гипертонии. Описан всего один случай врожденного недостатка этого фермента у больного 21 года [65]. В большинстве случаев диагноз может быть поставлен по СП мочи, характеризующимся повышением отношения суммы (5β-THF и 5α-THF) метаболитов к метаболиту кортизона (THE) и повышением экскреции неконъюгированных метаболитов кортизола (F, 6β-гидрокси-F и 20α-дигидрокси-F) [58]. Причем уровень F в сыворотке больных часто остается нормальным, в связи с чем анализ крови не позволяет выявить патологии, но экскреция свободного F обычно повышена. Хотя о существовании 11β-DH известно с 1960 г., его физиологическое значение было раскрыто лишь недавно [65]. Вероятно, что один и тот же фермент обладает двумя видами активности: кортизол-11β-дегидрогеназной, превращающей F в E, и 11-кеторедуктазной, катализирующей обратную реакцию. Известны препарат и вещество, способные ингибировать 11β-дегидрогеназу, это — ликворайс и карбеноксолон [6, 44, 64]. 11β-DH часто сопровождается изменениями активности 5α(β)-редуктазы и синдромом избыточной продукции минералокортикоидов [43]. 11β-DH бывает не только врожденным: так, важный, но трудно диагностируемый алкогольный псевдокушинга синдром, связанный с недостаточностью именно этого фермен-

та, можно обнаружить по СП. Впрочем, и другие заболевания печени также могут сопровождаться его недостатком [66].

Кортизонредуктазный дефицит выражается в превращении всего F в E, причиной чего является дефект в 11-кеторедуктазе. Высокая продукция надпочечниковых андрогенов вызывает гирсутизм. Для СП характерен очень высокий уровень экскреции THE и низкий уровень THF, 5α-THF и кортолов. Это заболевание описано у трех женщин, из них две сестры, страдающие нарушением менструального цикла и гирсутизмом [53].

5α-Редуктаза определяет андрогенный эффект в тканях-мишенях, обусловленный превращением T в 5α-DHT. Последнее время ей уделяется большое внимание. Повышенная активность этого фермента в коже проявляется гирсутизмом [7] и уменьшением соотношения T/5α-DHT [56], а в печени она может быть измерена по соотношению α- и β-метаболитов [50]. Вероятно, что увеличение активности 5α-редуктазы – основной дефект при поликистозе яичников. Особенно важно, что повышение активности 5α-редуктазы при этом заболевании наблюдается одновременно и в печени и выражается в высоком отношении 5α-метаболитов к 5β-метаболитам F, а также An к Et [1, 63]. Эти особенности целесообразно использовать для дифференциальной диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и выбора правильной тактики лечения, так как СП является превосходным методом для изучения соотношения α- и β-метаболитов в моче и, кроме того, позволяет выявить и другую причину гиперандрогении – дефицит 21-гидроксилазы и 3β-HSD.

Обнаружение повышенной 5α-редуктазной активности предполагает возможность применения для лечения СПКЯ лекарственных препаратов – ее ингибиторов. Так, финастерид [67], принадлежащий к классу азастероидов, непосредственно воздействует на этот фермент, причем не обладая сродством к андрогенным рецепторам, вызывает у мужчин биохимические и клинические явления, сходные с псевдогермафродитизмом с наследственной недостаточностью 5α-редуктазы. При этом подавляется активность фермента как в коже, так и в печени. Соотношение в моче Et/An, 11β-OH-Et/11β-OH-An, THF/allo-THF повышено по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об ингибировании 5α-метаболизма C_{19}- и C_{21}-стероидов, причем изменение происходит и в печени, и на периферии [37]. Неконкурентным ингибитором 5α-редуктазы является 17β-эстрадиол [49], мощными конкурентными же свойствами по отношению к тестостерону обладают 3-нитростероиды [27]. Патентуются и другие ингибиторы этого фермента, принадлежащие к различным классам химических соединений [5, 25]. Отношение 5α-метаболитов C_{19}- и C_{21}-стероидов к 5β-метаболитам является наиболее надежным для диагностики [52] псевдогермафродитизма, по его величине у мужчин с этим заболеванием можно выявить дефицит 5α-редуктазы [9, 35]. У детей трудно точно измерить соотношение андрогенов Et/An ввиду их малой экскреции, поэтому диагноз рекомендуют ставить по величине соотношения THF/allo-THF [36].

С помощью определения СП можно установить происхождение гиперандрогении по отношению пиков DHEA к An и Et. Так, при надпочечниковой гиперандрогении уровень DHEA резко увеличен и при сравнении соизмерим с уровнем An и Et или даже его превосходит, если же гиперандрогения яичникового генеза – относительная величина DHEA незначительна [15].

СП синдрома Иценко–Кушинга весьма специфичен и характеризуется высоким уровнем экскреции C_{19}- и C_{21}-метаболитов кортизола. Отмечается повышение печеночной 5α-редуктазной и 11β-OH-дегидрогеназной активности, следствием чего является доминирование 5β- и 11β-OH метаболитов стероидов [52]. Типичным является увеличение отношений THF к THE и THF к 5α-THF [59]. При этом заболевании СП рекомендуется в качестве скринингового исследования для выявления ранней стадии патологии надпочечников. Для диагностики имеет значение содержание в моче 6β-OH-F, 20α-OH-F, F и соотношение их метаболитов, что важно для дифференцирования гипоталамо-гипофизарных нарушений от заболеваний опухолевого генеза [28, 30].

Синдром Конна связан со снижением активности фермента, превращающего B в альдостерон. Специфическим маркером при этом заболевании является повышение уровня 18-гидрокси-F и 18-окси-F, что позволяет дифференцировать его от псевдогипоальдостеронизма, при котором повышена экскреция только тетрагидроальдостерона [10, 21, 69]. СП больного в возрасте 2,5 лет, страдающего врожденным гипоальдостеронизмом, показывает увеличение количества THB, allo-THB, 18-OH-THA и 18-OH-THB [62].

Фракции глюкуронидов и сульфатов стероидов важны для диагностики в случае их раздельного определения. Анализ сульфатов DHEA и An во фракциях 17-KC мочи имеет значение для определения не только заболеваний коры надпочечников, но и неэндокринных заболеваний [46]. Соотношение сульфаты/глюкурониды уменьшается с возрастом и не зависит от пола. У больных гипертензией, гипотензией, ожирением, гиперлипидемией и сахарным диабетом это отношение достоверно ниже, чем у группы контроля, что в основном обусловлено снижением экскреции сульфатов кетостероидов. Величину отношения сульфаты/глюкурониды можно рассматривать как параметр, характеризующий функцию коры надпочечников [47]. После разделения фракций стероидов на моноглюкурониды, моносульфаты и двойные конъюгаты было продемонстрировано воздействие на СП антибиотика окситетрациклина, который преимущественно влиял на глюкурониды [24].

Беременность. Имеется всего несколько работ, посвященных изучению СП при беременности. Так, при разработке количественного метода анализа стероидов приведен СП мочи беременной, который очень характерен. В нем идентифицировано 35 стероидов, причем некоторые из них не были описаны в моче беременных ранее [23]. 2α-Гидроксилированные стероиды (2α-гидрокси-4-прегнан-3,20-дион и др.) обнаружены в моче женщин на 39-й неделе беременности. Местом их образования, вероятно, является печень плода [8]. Изучено влияние медроксипрогестерона ацетата на СП, при этом не выявлено количественных и качественных различий по сравнению с контролем. Это объясняется тем, что препарат не влияет на метаболизм прогестерона, эстрогенов и других фетоплацентарных стероидов [79]. Сульфатную фракцию стероидов беременных целесообразно применять для диагностики плацентарно-сульфатазного дефицита (PSD), препятствующего гидролизу и ароматизации 3β-гидрокси-5-ен сульфатов стероидов и как следствие образованию из них эстрогенов [59]. При этом заболевании измерение уровня DHEA и суммы 17-KC неинформативно вследствие их значительных вариаций, однако СП характеризуется повышенным количеством 5α-редуцированных стероидов, а также 16α-OH-DHEA, AT и низкой экскрецией эстриола [31]. Следует отметить, что профили моносульфатной фракции в случае PSD очень похожи на нормальные профили у детей в неонатальном периоде, за исключением отношения 16ξ,18-дигидрокси-DHEA к 16α-OH-DHEA [68]. Определение СП можно использовать для диагностики и суждения об эффективности лечения больных с выраженным гестозом – полиморфным синдромом, часто осложняющим течение беременности, который может явиться причиной материнской смертности. При данной патологии наблюдается резкое снижение уровня экскретируемых Pd, эстриола, 11-OH-An, 11-OH-Et и 16-OH-DHEA, связанное с генерализованными метаболическими нарушениями. При успешном лечении концентрация указанных стероидов нормализуется [44].

Эстрогенные СП имеют потенциально большие, но неиспользованные возможности в диагностике [18, 19]. У мужчин и у женщин, беременных и небеременных, в моче были выявлены 50 метаболитов эстрогенов, из них 19 неизвестных ранее. При этом рассматриваются возможности применения профилей эстрогенов для диагностики различных заболеваний [20]. Показано влияние вегетарианской и обычной пищи на экскрецию эстрогенов у молодых женщин, из чего делается вывод, что волокнистая пища оказывает значительное действие на метаболизм эстрогенов [3].

Рак. СП как скрининг-метод применяли для диагностики рака надпочечников [42]. Значительное увеличение уровня 16α-OH-DHEA отмечено у девочки в возрасте 13 мес, страдающей вирилизирующей адренокортикоидной карциномой; после хирургического удаления опухоли СП нормализуются [62]. Измерение отношения Et/Ch рекомендовано для скрининговой диагностики рака эндометрия, снижение его свидетельствует о предрасположенности к этому виду рака [48].

Другие области применения СП. Довольно большие работы проведены с целью выявления анаболических допингов в моче спортсменов, изучены продукты их конверсии в организме и влияние на СП. Это проливает свет на свойства и активность ферментных систем, участвующих в катализе реакций стероидов, в связи с чем такие исследования важны для понимания механизмов протекания метаболических процессов ряда заболеваний. Измерение свободных и конъюгированных кортикостероидов в моче атлетов при физической нагрузке проведено в работе [78]. СП после приема анаболических веществ – метандиенона, болденона, станозолола и нортестостерона также установлены некоторыми авторами [13, 40]. Изучен метаболизм анаболиков стенболонацетата [22], формеболона [41] и 17α-метилтестостерона у мужчин в возрастных группах от 26 до 53 лет [14].

Таким образом, СП являются незаменимыми диагностическими тестами как эндокринных, так и ряда неэндокринных

заболеваний. К сожалению, в нашей стране, судя по опубликованной литературе, диагностика с использованием СП почти не проводится. Хочется надеяться, что большая диагностическая ценность привлечет к ним должное внимание. Детальному анализу некоторых аспектов методических вопросов, связанных с их получением, посвящена работа, опубликованная нами ранее [2].

Примечание. Андростерон (An), андростентриол (At), вещество Рейхштейна (S), гидрокси (OH), дегидроэпиандростерон (DHA), 5α-дигидротестостерон (DHT), кортизол (F), кортизон (E), кортикостерон (B), прегнандиол (Pd), прегнанолон (Pn), прегнантриол (Pt), прегнантриолон (Pt'one), тестостерон (T), тетрагидро (TH), холестерин (Ch), этиохоланолон (Et).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Орлов Е. Н., Николаев Н. Н.* // Клин. лаб. диагн. — 1993. — № 2. — С. 20-22.
2. *Орлов Е. Н., Антипов Е. М., Николаев Н. Н.* // Вопр. мед. химии. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 7-10.
3. *Adlercreutz H., Fortsis T., Bannwart C.* et al. // J. Steroid Biochem. — 1986. — Vol. 24, N 1. — P. 289-296.
4. *Blau N., Zachmann M., Kempken B.* et al. // Biomed. environm. Mass Spectrom. — 1987. — Vol. 14, N 11. — P. 633-637.
5. *Borris R. P., Burg R. W., Hensens O. D.* et al. Заявка 0366838 ЕПВ // РЖ 19. Химия. — 1991. — N 8. — С. 36-37, N 8 0114П.
6. *Brem A. S., Matheson K. L., Conca T., Morris D. J.* // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257, N 4. — P. F700-F704.
7. *Brochu M., Belanger A., Tremblay R. R.* // Fertil. and Steril. — 1987. — Vol. 48, N 6. — P. 948-953.
8. *Colombier M., Gachancard-Bouya J.-L., Begue R.-J., Prost M.* // J. Steroid Biochem. — 1992. — Vol. 41, N 2. — P. 191-196.
9. *Corrall R. J. M., Wakelin K., O Hare J. P.* et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1984. — Vol. 107, N 4. — P. 538-543.
10. *Corrie J. E. T., Edwards C. R. W., Budd P. S.* // Clin. Chem. — 1985. — Vol. 31, N 6. — P. 849-852.
11. *Dean H. J., Shackleton C. H. L., Winter J. S. D.* // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 59, N 3. — P. 513-520.
12. *dePeretti E., Pradon M., Forest M. G.* // J. Steroid Biochem. — 1984. — Vol. 20, N 1. — P. 455-458.
13. *Dobo R., Zalka A., Hollosi I., Pucsok J.* // Advances in Steroid Analysis '87: (Proceedings of the 3-d Symposium on Analysis Steroids Sopron). — Budapest, 1988. — P. 293-298.
14. *Durbeck H. W., Buker I.* // Advances in Steroid Analysis '90: (Proceedings of the Symposium on Analysis Steroids). — Budapest, 1991. — P. 347-354.
15. *Egger H.-J., Reiner J., Spiteller G.* // J. Chromatogr. Biomed. Appl. — 1978. — Vol. 145, N 3. — P. 359-369.
16. *Egusa Genshi, Mori Hiroshi, Yamane Kiminor* et al. // Hiroshima J. med. Sci. — 1990. — Vol. 39, N 4. — P. 145-147.
17. Endocrinology /Ed. J. Leslie, J. De Groot. — Philadelphia, 1989. — Vol. 1. — P. 3.
18. *Fotsis T.* // J. Steroid Biochem. — 1987. — Vol. 28, N 2. — P. 215-226.
19. *Fotsis T., Adlercreutz H.* // Ibid. — P. 203-213.
20. *Gerhardt K., Ludwig-Kohn H., Henning H. V.* et al. //Biomed. environm. Mass. Spectrom. — 1989. — Vol. 18, N 2. — P. 87-95.
21. *Gomez-Sanchez C. E., Montgomery M., Ganguly A.* et al. // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 59, N 5. — P. 1022-1024.
22. *Goudreault D., Masse R.* // J. Steroid Biochem. — 1991. — Vol. 38, N 5. — P. 639-655.
23. *Hahnel E., Wilkinson S. P., Hahnel R.* // Clin. chim. Acta. — 1985. — Vol. 151, N 3. — P. 259-271.
24. *Hamalainen E., Fotsis T., Adlercreutz H.* // Ibid. — 1991. — Vol. 199, N 2. — P. 205-220.
25. *Holt D. A., Levy M. A., Metcalf B. W.* Пат. 4882319 США // РЖ 19. Химия. — 1991. — N 4. — С. 29-30, N 4 089П.
26. *Holland J. F., Leary J. J., Sweeley C. C.* // J. Chromatogr. Biomed. Appl. — 1986. — Vol. 379. — P. 3-26.
27. *Holt D. A., Levy M. A., Yen H.-K.* et al. // Bioorg. med. Chem. Lett. — 1991. — Vol. 1, N 1. — P. 27-32.
28. *Homoki J., Holl R., Teller W. M.* // Klin. Wschr. — 1987. — Bd 65, N 15. — S. 719-726.
29. *Homoki J., Rodens K., Teller W. M.* // Advances in Steroid Analysis '87: (Proceedings of the 3-d Symposium on Analysis Steroids Sopron). — Budapest, 1988. — P. 473-478.
30. *Honour J. W., Price D. A., Taylor N. F.* et al. // Europ. J. Pediat. -1984. — Vol. 142, N 3. — P. 165-169.
31. *Honour J. W., Goolamali S. K., Taylor N. F.* // Brit. J. Derm. — 1985. — Vol. 112, N 4. — P. 423-430.
32. *Honour J. W., Kelnar C. J. H., Brook C. G. D.* // Acta endocr. (Kbh.).- 1991. — Vol. 124, N 2. — P. 219-224.
33. *Horning E. C., Horning M. G.* // Clin. Chem. — 1971. — Vol. 17, N 8. — P. 802-809.
34. *Hughes I. A., Arisaka O., Perry L. A., Honour J. W.* // Acta endocr. (Kbh.). — 1986. — Vol.111, N 3. — P. 349-354.
35. *Imperato-McGinley J., Peterson R. E., Gautier T.* et al. // J. clin. Endocr. — 1985. — Vol. 60, N 3. — P. 553-558.
36. *Imperato-McGinley J., Gautier T., Pichardo M., Shackleton C. H. L.* // Ibid. — 1986. — Vol. 63, N 6. — P. 1313-1318.
37. *Imperato-McGinley J., Shackleton C., Orlic S., Stoner E.* // Ibid. — 1990. — Vol. 70, N 3. — P. 777-782.
38. *Key T. J. A., Pike M. C., Baron J. A.* et al. // J. Steroid Biochem. — 1991. — Vol. 39, N 4a. — P. 529-534.
39. *Kwan T. K., Kraevskaya M. A., Trafford D. J. H.* et al. // Biochem Soc. Trans. — 1992. — Vol. 20, N 4. — P. 368S.
40. *Masse R., Ayotte C., Dugal R.* // J. chromatogr. Biomed. Appl. — 1989. — Vol. 489, N 1. — P. 23-50.
41. *Masse R., Bi H., Du P.* // Analyt. chim. Acta. — 1991. — Vol. 247, N 2. — P. 211-221.
42. *Minowada S., Kinoshita K., Hara M.* et al. // Endocr. jap. — 1985. — Vol. 32, N 1. — P. 29-37.
43. *Monder C., Shackleton C. H. L., Bradlow H. L.* et al. // J. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 63, N 3. — P. 550-557.
44. *Monder C., Stewart P. M., Lakshmi V., Valentino R.* et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125, N 2. — P. 1046-1053.
45. *Montoneri C., Pedalino F., Chillemi R., Sciuto S.* // Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. — 1986. — Vol. 21, N 3. — P. 151-157.
46. *Nishikaze Osamu, Furuya Etsuko* // Jap. J. clin. Chem. — 1987. — Vol. 16, N 2. — P. 85-95.
47. *Nishikaze Osamu, Furuya Etsuko* // Ibid. — 1988. — Vol. 17, N 2. — P. 55-63.
48. *Orlov E. N., Loginova K. B., Antipov E. M.* et al. // Europ. J. Cancer. — 1993. — Vol. 29A. — Suppl. 6. — P. S128.
49. *Payne D. W., Packman Y. N., Adashi E. Y.* // J. biol. Chem. — 1992. — Vol. 267, N 19. — P. 13348-13355.
50. *Peterson R. E., Imperato-McGinley J., Gautier T., Shackleton C.* // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1985. — Vol. 23, N 1. — P. 43-53.
51. *Peterson R. E., Imperato-McGinley J., Gautier T., Shackleton C.* // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313, N 19. — P. 1182-1191.
52. *Phillipou G.* // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1982. — Vol. 16, N 5. — P. 433-439.
53. *Phillipou G., Higgins B. A.* // J. Steroid Biochem. — 1985. — Vol. 22, N 3. — P. 435-436.
54. *Pike A. W., Moynihan C., Kibler S.* et al. // J. Chromatogr. Biomed. Appl. — 1984. — Vol. 306. — P. 39-50.
55. *Schmidt N. A., Borburgh H. J., Penders T. J., Weykamp C. W.* // Clin. Chem. — 1985. — Vol. 31, N 4. — P. 637-639.
56. *Serafini P., Lobo R. A.* // Fertil. and Steril. — 1985. — Vol. 43, N 1. — P. 74-78.
57. *Shackleton C. H. L., Taylor N. F., Honour J. W.* An Atlas of Gas Chromatographic Profiles of Neutral Urinary Steroids in Health and Disease. — Illinois, 1980.
58. *Shackleton C. H. L., Rodriguez J., Arteaga E.* et al. // Clin. Endocr. — 1985. — Vol. 22, N 6. — P. 701-712.
59. *Shackleton C. H. L.* // J. Chromatogr. Biomed. Appl. — 1986. — Vol. 379. — P. 91-156.
60. *Shackleton C. H. L., Irias J., McDonold C., Imperato-McGinley J.* // Steroids. — 1986. — Vol. 48, N 3-4. — P. 239-250.
61. *Shackleton C. H. L.* // Advances in Steroid Analysis '90: (Proceedings of the Symposium on Analysis Steroids). — Budapest, 1991. — P. 177-194.
62. *Solyom J., Homoki J., Teller W. M.* // Advances in Steroid Analysis '87: (Proceedings of the 3-d Symposium on Analysis Steroids Sopron). — Budapest, 1988. — P. 239-245.
63. *Stewart P. M., Shackleton C. H. L., Beastall G. H., Edwards C. R. W.* // Lancet. — 1990. — Vol. 335, N 8687. — P. 431-433.
64. *Stewart P. M., Wallace A. M., Atherden S. M.* et al // Clin. Sci. — 1990. — Vol. 78, N 1. — P. 49-54.
65. *Stewart P. M., Edwards C. R.* // J. Steroid Biochem. — 1991. — Vol. 40, N 4-6. — P. 501-509.
66. *Stewart P. M., Burra P., Shackleton C. H. L.* et al. // J. clin. Endocr. — 1993. — Vol. 76, N 3. — P. 748-751.
67. *Stoner E.* // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 37, N 3. — P. 375-378.
68. *Taylor N. F., Shackleton C. H. L.* // J. clin. Endocr. — 1979. — Vol. 49, N 1. — P. 78-86.
69. *Ulick S., Blumenfeld J. D., Atlas S. A.* et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 76, N 4. — P. 873-878.
70. *Vanluchene E., Hinting A., Dhont M.* et al. // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 35, N 1. — P. 83-89.
71. *Vierhapper H., Nowotny P., Waldhausl W., Frisch H.* // Ibid. — 1985. — Vol. 22, N 3. — P. 363-369.
72. *Watson D. G., Midgley J. M., McGhee C. N. J.* // Advances in Steroid Analysis '90: (Proceedings of the Symposium on Analysis Steroids). — Budapest, 1991. — P. 225-233.
73. *Weykamp C. W., Penders T. J., Schmidt N. A.* et al. // Clin. Chem. — 1989. — Vol. 35, N 12. — P. 2281-2284.
74. *Winter J. S. D., Couch R. M., Muller J.* et al. // J. clin. Endocr. — 1989. — Vol. 68, N 2. — P. 309-316.
75. *Wolthers B. G., Volmer M., van Seters A. P.* // Clin. chim. Acta. — 1985. — Vol. 145, N 3. — P. 319-323.

76. *Wolthers B. G., de Vries I. J., Volmer M., Nagel G. T.* // Ibid. – 1987. – Vol. 169, N 1. – P. 109-116.

77. *Wudy S. A., Homoki J., Teller W. M., Shackleton C. H. L.* // Advances in Steroid Analysis '90: (Proceedings of the Symposium on Analysis Steroids). – Budapest, 1991. – P. 235-239.

78. *Yap B. K., Johnston G. A. R., Kazlauskas R.* // J. Chromatogr. – 1992. – Vol. 573, N 2. – P. 183-190.

79. *Yovich J. L., Willcox D. L., Wilkinson S. P.* et al. // J. Endocr. – 1985. – Vol. 104, N 3. – P. 453-459.

Поступила 27.06.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.432-006.55-07

С. Ю. Серпуховитин, В. Н. Корниенко, Н. П. Гончаров, Ю. К. Трунин, А. И. Бухман, Е. И. Марова

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКРОАДЕНОМ ГИПОФИЗА

Эндокринологический научный центр (дир. – акад. И. И. Дедов) РАМН, Москва

Лечение гормонально-активных аденом гипофиза должно быть направлено на коррекцию метаболических нарушений без последующего развития дефицита гормонов гипофиза. Таким требованиям, как правило, адекватна селективная аденомэктомия. Однако интраоперационное обследование гипофиза далеко не всегда оказывается успешным даже с применением операционного микроскопа. Поэтому дооперационное обнаружение места расположения аденомы гипофиза должно быть абсолютно точным, что позволяет значительно улучшить результаты хирургического лечения.

Применяемые до 1990 г. рентгенологические методы обследования турецкого седла позволяли лишь с небольшой долей вероятности предположить наличие микроаденомы гипофиза [36, 39].

Появление в 70-х годах компьютерной томографии (КТ) позволило значительно улучшить топическую диагностику микроаденом и поднять процент их выявляемости до 60-70 [2, 3, 10, 11, 40, 47].

Следующим существенным шагом вперед в этом направлении явилось использование с начала 80-х годов магнитно-резонансной томографии (МРТ) с процентом выявления микроаденом, доходящим до 87 [1, 9, 15, 32, 35].

Тем не менее у 10-15% больных, имеющих клинические и лабораторные проявления эндокринопатий, микроаденомы выявить не удается. Это заставляет искать более совершенные методы диагностики, к которым можно отнести билатеральную катетеризацию кавернозных синусов (БККС) с последующим измерением уровня гормонов в крови, оттекающей от гипофиза.

Данный метод топической диагностики был предложен в середине 70-х годов [17, 26, 31]. Анатомическое изучение расположения вен гипофиза позволило выявить собственный венозный сброс каждой половины аденогипофиза в соответствующий кавернозный синус [5, 33].

Таким образом, для больных, имеющих настолько малые размеры микроаденом, что они не выявляются ни при КТ и МРТ, появилась возможность определить хотя бы сторону поражения гипофиза, так как расположение микроаденом в подавляющем большинстве случаев латеральное – правое или левое [6, 8, 20].

Еще более впечатляющие результаты в выявлении месторасположения микроаденом гипофиза достигнуты с внедрением в практику в начале 90-х годов позитронно-эмиссионной томографии [23, 27].

Поэтому сегодня у специалистов имеется внушительный арсенал методов топической диагностики для выявления аденом гипофиза на очень ранних стадиях развития. Это позволяет в корне изменить подходы к выбору метода лечения в пользу радикального воздействия на микроаденому. Кроме того, современные методы гормонального анализа позволяют обнаружить даже незначительные изменения уровня гормонов в организме, поэтому 90% аденом гипофиза исследователи относят к гормонально-активным [38, 47]. Из них наиболее часто встречаемыми являются пролактиномы, соматотропиномы и кортикотропиномы.

Однако не следует забывать и о том, что довольно значителен процент опухолей гипофиза, случайно обнаруженных при рентгенологических исследованиях, без каких-либо клинических проявлений.

Нами с 1991 г. проводилось сравнительное изучение основных методов топической диагностики микроаденом гипофиза. Для этого были использованы следующие методы.

1. Рентгенография черепа – прицельно-боковая проекция – производилась при следующих физико-технических условиях: 57-56 кВ, 150 мА, экспозиция 1,65 с, кожно-фокусное расстояние 1 м. Боковые рентгенограммы проводили в положении головы больного как на левой, так и на правой стороне, что позволяло выявлять малейшие неровности и асимметричные деструкции стенок турецкого седла, обусловленные неравномерным ростом аденомы. Томографию также выполняли в правой и левой боковых проекциях с шагом 3 мм при угле качания трубки 70°. При анализе рентгенограмм определяли размеры турецкого седла, его форму, обращали внимание на структуру стенок. При этом мы исходили из представления о том, что турецкое седло у больных с микроаденомами гипофиза может иметь нормальные размеры, при небольших аденомах его величина находится на верхней границе нормы или несколько превышает ее. Наш опыт свидетельствует о том, что такие общеизвестные симптомы опухолей гипофиза, как двухконтурность дна, расширение входа в седло, наблюдаются не часто. Поэтому мы придавали значение таким симптомам, как локальный остеопороз стенок турецкого седла, тотальный остеопороз стенок без изменения структуры костей свода черепа, локальное или тотальное истончение стенок, неровность, выбухание участка внутреннего контура стенки, частичное или тотальное истончение передних или задних клиновидных отростков. На томограммах аналогичными признаками являются локальное истончение кортикального слоя стенки или дна турецкого седла, локальный остеопороз стенок, небольшое выбухание дна. Указанные симптомы могут наблюдаться самостоятельно или в сочетании.

2. КТ – выполнялась на рентгеновских компьютерных томографах CE-12000 фирмы CQR (Франция) и LX фирмы "Philips" (Нидерланды) с шагом 1-2 мм, матрицей 512×512 в аксиальной и фронтальной проекциях.

3. МРТ – проводилась на аппаратах фирмы "Instrumentarium" (Финляндия) – 0,004Т и "Siemens" (Германия) – 1,0Т.

4. Катетеризация кавернозных синусов – осуществлялась через внутренние яремные вены по Селдингеру: кровь брали на разных уровнях до кавернозных синусов с последующим ангиографическим исследованием последних. До или после этого выполняли прямую или катетеризационную ангиографию на стороне преимущественного роста опухоли с предварительным взятием крови перед введением контрастного вещества.

Пролактиномы

За последние два десятилетия отмечается явное увеличение количества больных с пролактиномами. Некоторые авторы [7, 13, 29, 45, 49] даже высказывают предположение о пандемии, но пока бездоказательно.