

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, достигающим 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 биадеральную катетеризацию кавернозных синусов (БКС) 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, взбухание 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 взбухание 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.

Сравнительная характеристика некоторых методов топической диагностики пролактином

Особенности аденом	Метод диагностики																			
	рентгенография				КТ				МРТ				БККС				операция			
	м.		ж.		м.		ж.		м.		ж.		м.		ж.		м.		ж.	
Аденома	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Микроаденома солитарная	0	1	1	57	0	0	42	13	1	1	56	1	1	0	6	1	1	1	57	0
Микроаденома множественная	0	4	1	3	1	0	4	3	2	0	4	2	0	0	0	0	2	1	4	1
Макроаденома	7	0	10	0	3	0	6	0	4	0	4	0	0	0	0	0	7	0	10	0

Пролактиномы составляют примерно 40% от всех опухолей гипофиза. Подавляющее большинство этих опухолей представлено микроаденомами, солитарными или множественными. Клинически пролактиномы проявляются чаще всего аменореей и галактореей. Повышенный уровень пролактина в сыворотке крови при отсутствии беременности, заболеваний почек, гипотиреоза или применения медицинских препаратов заставляет предположить наличие пролактиномы и исследовать гипофиз. У больных с пролактиномой размеры опухоли зачастую соответствуют уровню пролактина в крови. Незначительно повышенный уровень пролактина (менее 800 МЕ/л) в сочетании с микроаденомой с экстраселлярным ростом обычно не характерен для пролактиномы. В этих случаях повышение уровня пролактина связано с компрессионной ножки гипофиза, кроме того, может определяться повышенный уровень других тропных гормонов [22].

Под нашим наблюдением находилось 84 больных с пролактиномами (76 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 20 до 56 лет. Результаты топической диагностики представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что при обзорной рентгенографии черепа выявлено только 16% опухолей. Причем определялись только косвенные признаки опухоли, такие, как увеличение размеров турецкого седла, расширение входа, двухконтурность дна и др. (рис. 1). Выявляются этим методом в основном макроаденомы, воздействующие на стенки турецкого седла. У двух больных с микроаденомами размеры их равнялись 1 см.

Разрешающая способность КТ соответствовала 67%. Микропролактиномы выявлены у 47 больных, причем у 5 больных множественные, две и даже три, что было подтверждено на операции (рис. 2). КТ была выполнена 9 больным с макропролактиномой, и у всех диагнозы были подтверждены. По плотности пролактиномы разделились следующим образом: гиперденсивные — у 12, изоденсивные — у 14 и гиподенсивные — у 30. КТ-исследование позволило нам выявить микропролактиномы минимальным диаметром 2 мм, аденомы меньшего размера, как правило, не визуализировались.

Проведение МРТ позволило диагностировать пролактиномы в 83% случаев. Обычно опухоли выявлялись в Т-1 изображении. Разрешающая способность МРТ достигла, по нашим данным, 0,8 мм.

В небольшой группе, состоящей из 8 больных, была проведена БККС с последующим измерением уровня пролактина. Радионуклинологический анализ позволил выявить разность в концентрации пролактина в правом и левом кавернозных синусах у 7 больных. Одновременно определяли уровень пролактина в периферической крови (рис. 3, а). Одной больной исследование провести не удалось. Интраоперационные находки опухоли соответствовали наивысшему уровню пролактина, и только у 1 больной микроаденома не была обнаружена.

Соматотропиномы

Соматотропиномы встречаются примерно в 30% случаев аденом гипофиза. Диагноз обычно устанавливается на основании характерной клинической картины акромегалии и определения базального уровня гормона роста в сыворотке крови. Кроме того, гиперсекреция гормона роста подтверждается проведением теста нагрузки с глюкозой и повышенным уровнем в плазме инсулиноподобного ростового фактора I [14, 28].

После гормонального подтверждения акромегалии мы проводили исследование гипофиза. При этом не следует забывать о возможной эктопической продукции гормона роста [4, 34, 42].

Нами обследовано 76 больных с соматотропиномами (64 женщины, 12 мужчин) в возрасте от 18 до 64 лет. Результаты топической диагностики представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что разрешающая способность обзорной рентгенографии черепа при соматотропиномах невелика и составляет 23%. Также выявились косвенные признаки наличия опухоли при аденомах размером 1 см и более.



Рис. 1. Боковая рентгенограмма черепа у больной Б., 38 лет.

КТ позволила выявить поражения гипофиза у 64% больных, причем микросоматотропиномы — у 41 больного, из них у 3 множественные. КТ произведена 8 больным с макроаденомами, у всех получены положительные результаты. Гиперденсивные аденомы выявлены у 24 больных, изоденсивные — у 15, гиподенсивные — у 10. Минимальный диаметр микроаденом при КТ-исследовании составил 2,5 мм.

С помощью МРТ аденомы диагностированы у 82% больных (микроаденомы — у 50 больных, макроаденомы — у 6). Минимальный размер опухоли при МРТ-исследовании составил 2 мм.

БККС выполнена 5 больным с последующим измерением уровня соматотропного гормона (СТГ). Нужно заметить, что особой разницы между уровнем СТГ в правом и левом кавернозных синусах отмечено не было. Размеры аденом гипофиза составляли от 5 мм и более (рис. 3, в).

У всех этих больных на операции были обнаружены аденомы, занимающие большую часть полости турецкого седла.

Кортикотропиномы

Кортикотропиномы встречаются приблизительно у 10% больных с опухолями гипофиза и более чем у 90% больных с болезнью Кушинга [12, 21].

Диагностика болезни Кушинга основывается на характерной клинической картине гиперкортицизма, изучении ритма секреции кортизола, проведении дексаметазонового теста. У больных с болезнью Кушинга проведение малого дексаметазонового теста (0,5 мг каждые 6 ч в течение 2 дней), как правило, не вызывает понижения уровня кортизола в моче в отличие от здоровых людей. Поэтому им необходимо проводить большую дексаметазоновую пробу (2 мг каждые 6 ч в течение 2 дней), которая вызывает подавление экскреции кортизола с мочой примерно на 50%. Кроме того, широко используется проба с дозой дексаметазона 8 мг для подавления концентрации кортизола в плазме на 50% от основного уровня, что удается получить у 92% больных с болезнью Кушинга. И напротив, подавления не происходит у больных с опухолью надпочечника или эктопической АКТГ-продуцирующей опухолью [24, 43]. Необходимо помнить тем не менее, что примерно у 20% больных с болезнью Кушинга проба может быть как ложноположительной, так и ложноотрицательной [19]. Поэтому в 1981 г. был предложен тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном [44], а в 1986 г. подтверждена эффективность проведения обоих тестов [30], позволяющих установить диагноз у 98% больных.

Под нашим наблюдением находилось 44 больных с болезнью Кушинга (38 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 17 до 48 лет. После установления клинического диагноза проводи-



Рис. 2. Множественные микропролактиномы в полости турецкого седла у больной Р., 29 лет. КТ-исследование.

лась топическая диагностика с целью выявления опухоли гипофиза.

Необходимо сказать, что кортикотропиномы более чем в 70% случаев имеют диаметр менее 10 мм, что затрудняет их поиск даже при КТ- и МРТ-исследовании [18, 25, 37, 41]. Результаты наших исследований представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что методом обзорной рентгенографии черепа аденомы выявлены у 12 больных, в том числе у 11 макроаденомы и только у 1 больного была заподозрена микроаденома на основании косвенных признаков, а именно двухконтурности дна турецкого седла. Диаметр этой микроаденомы был равен 0,8 мм.

КТ-исследование позволило выявить аденомы гипофиза у 24 больных, из них у 6 — макроаденомы. Микроаденомы диаметром от 2 до 10 мм выявлены у 18 больных, причем у 1 больной — 2 микроаденомы, одна в левой части аденогипофиза и другая в центре. Диаметр обеих составлял 2 мм, что подтверждено во время операции. Гиподенсивными аденомы были у 10 больных, изоденсивными — у 7, гиперденсивной — у 1 больной.

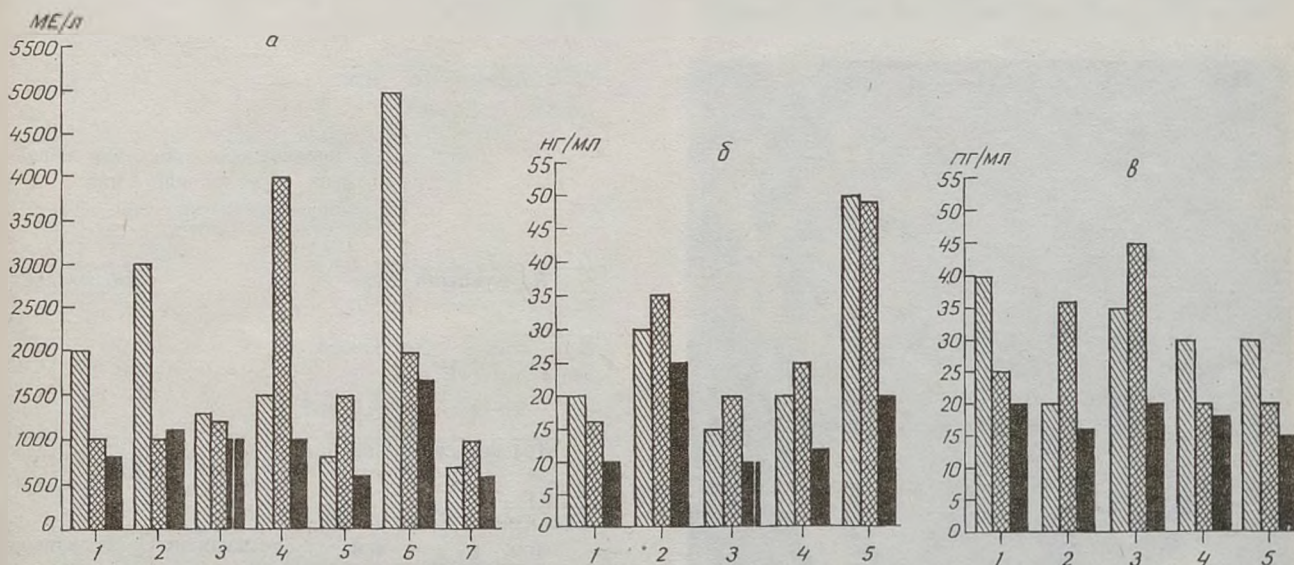


Рис. 3. Результаты исследования уровня пролактина (а), СТГ (б), АКТГ (в) в крови при БККС.

Столбики с косой штриховкой — правый кавернозный синус, столбики со штриховкой в клетку — левый кавернозный синус, столбики с темной штриховкой — периферическая кровь. Арабские цифры на оси абсцисс — порядковый номер больного.

Сравнительная характеристика некоторых методов топической диагностики соматотропином

Особенности аденом	Метод диагностики									
	рентгенография		КТ		МРТ		БККС		операция	
	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
Аденома	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Микроаденома солитарная	2	2	2	50	4	2	34	16	6	2
Микроаденома множественная	0	2	0	4	1	1	2	2	0	2
Макроаденома	6	0	8	0	4	0	4	0	2	0

Таблица 3

Сравнительная характеристика некоторых методов диагностики кортикотропином

Особенности аденом	Метод диагностики									
	рентгенография		КТ		МРТ		БККС		операция	
	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
Аденома	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Микроаденома солитарная	0	6	1	23	2	4	15	11	3	3
Микроаденома множественная	0	0	0	3	0	0	1	2	0	0
Макроаденома	2	0	9	0	2	0	4	0	0	0

МРТ-исследование позволило выявить аденомы у 28 больных: у 5 — макроаденомы, у 23 больных — микроаденомы (рис. 4), из них множественные — у 2 больных, солитарные — у 21 больного. Все опухоли верифицированы во время операции.

БККС была выполнена только 5 больным (4 женщины и 1 мужчина). Этот метод позволил определить разницу уровня АКГГ в кавернозных синусах. По данным литературы, это специфический метод, позволяющий точно установить сторону поражения гипофиза в тех случаях, когда другие методы оказались неинформативными. Кроме того, этот метод позволяет дифференцировать истинную болезнь Кушинга от эктопического синдрома [16, 31]. Результаты наших данных представлены на рис. 3, в.

У всех этих больных на операции обнаружены микроаденомы, соответственно на стороне большего выброса АКГГ.

Таким образом, сегодня у эндокринологов и нейрохирургов имеется обширный арсенал инструментальных и биохимических методов, позволяющих диагностировать опухоли гипофиза на стадии микроаденомы.

В случаях, когда при КТ- и МРТ-исследовании микроаденома не определяется, мы считаем целесообразным проведе-

ние БККС с последующим измерением уровня гормонов в кавернозных синусах для определения стороны поражения гипофиза.

Предлагаем следующий алгоритм диагностических исследований для выявления микроаденом гипофиза.

Клинические признаки акромегалии, лакторен-аменореи, синдрома Кушинга

Исследование уровня тропных и периферических гормонов

Уровень гормонов выше нормы

Нормальный или пониженный уровень гормонов

Рентгенография турецкого седла

Функциональные пробы

Есть изменения

Нет изменений

Повышенный уровень гормонов или нарушение ритма

Нет изменений

КТ турецкого седла

Наблюдение

Есть изменения

Нет изменений

МРТ турецкого седла

БККС

Есть изменения

Нет изменений

Есть изменения

Нет изменений

Выбор метода лечения

Поиск эктопического синдрома

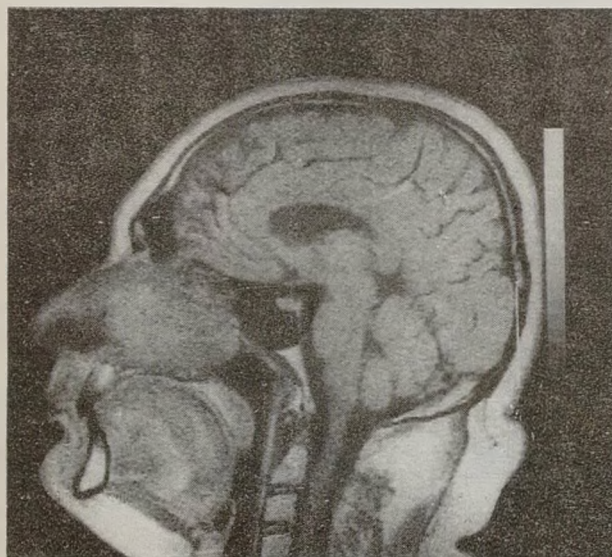


Рис. 4. Микрокортикотропинома у больной А., 34 лет. МРТ-исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенкова Т. С., Федина И. Д., Мельниченко Г. А. и др. // Вестн. рентгенол. — 1992. — № 4. — С. 29-32.
2. Корниенко В. Н., Туркин А. М. // Всесоюзный симпозиум по вычислительной томографии, 4-й. — Ташкент, 1989. — Ч. 2. — С. 202-203.
3. Марова Е. Н., Бухман А. Н., Кирпатовская Л. Е. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1986. — Т. 32, № 6. — С. 66-71.
4. Asa S. I., Scheithauer B. W., Bilbao J. M. et al. // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 58. — P. 796-803.
5. Bergland R. M., Page R. B. // Endocrinology. — 1978. — Vol. 102. — P. 1325-1329.
6. Black P. M., Dora W. H., Klibanski A. et al. // J. Neurosurg. — 1987. — Vol. 66, N 2. — P. 244-250.
7. Blackwell R. E. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer. — 1992. — Vol. 21, N 1. — P. 244-250.
8. Boggan J. E., Tyrrell J. B., Wylson C. B. // J. Neurosurg. — 1983. — Vol. 59. — P. 195-199.
9. Bradley W. G., Waluch V., Lai K. S. et al. // Amer. J. Roentgenol. — 1984. — Vol. 143. — P. 1167-1173.
10. Brown S. B., Irwin K. M., Enzman D. R. // Neuroradiology. — 1983. — Vol. 24. — P. 259-263.
11. Burrow G. N., Wortzman G., Rewcastle N. B. et al. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304. — P. 156-164.
12. Carpenter P. C. // Mayo Clin. Proc. — 1986. — Vol. 61. — P. 49-58.
13. Chang Y. C., Lin H. M., Huang K. M. et al. // Taiwan J. Hsueh. Hui. Tsa. Chih. — 1991. — Vol. 90, N 2. — P. 146-152.
14. Clemmons D. R., Van Wyk J. J., Ridgway E. C. et al. // New Engl. J. Med. — 1979. — Vol. 301. — P. 1138-1142.
15. Davis P. S., Hoffman J. C., Spencer T. et al. // A. J. N. R. — 1987. — Vol. 8. — P. 107-112.
16. Doppman I. L., Oldfield E. H., Krudy A. G. et al. // Radiology. — 1984. — Vol. 150. — P. 99-111.
17. Doppman I. L., Krudy A. G., Gorton M. E. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 155. — P. 375-381.
18. Doppman I. L., Frank I. A., Dwyer A. J. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1988. — Vol. 12. — P. 728-735.
19. Grossman A. B., Howlet T. A., Perry L. et al. // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1988. — Vol. 29. — P. 167-178.
20. Hardy J. // Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. — New York, 1973. — P. 179-186.
21. Kaye T. B., Crapo L. // Ann. intern. Med. — 1990. — Vol. 112. — P. 434-444.
22. Klibanski A., Zervas N. T. // New Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 822-831.
23. La Civita K. A., McDonald S., Jacobson J. // Sth med. J. (Bgham, Ala.). — 1989. — Vol. 82. — P. 1174-1176.
24. Liddle G. W. // J. clin. Endocr. — 1960. — Vol. 20. — P. 1539-1560.
25. Mampalam T. J., Tyrrell J. B., Wilson C. B. // Ann. Intern. Med. — 1988. — Vol. 109. — P. 487-493.
26. Manni A., Latshaw R. F., Page R. et al. // J. clin. Endocr. — 1983. — Vol. 57. — P. 1070-1073.
27. McCutcheon J. E., Weintraub B. D., Oldfield E. H. // J. Neurosurg. — 1990. — Vol. 73. — P. 674-683.
28. Melmed S. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 966-977.
29. Muller O. A., von Werder K. // Z. arztl. Fortbild. — 1991. — Bd 85, N 3-4. S. 125-130.
30. Nieman L. K., Chrousos G. P., Oldfield E. H. et al. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 862-866.
31. Oldfield E. H., Chrousos G. P., Schult H. B. et al. // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 310. — P. 100-103.
32. Oot R., New P. Fj., Buonanno F. S. et al. // Amer. J. nucl. Radiol. — 1984. — Vol. 5. — P. 131-134.
33. Page R. B. // Endocrinology. — 1983. — Vol. 112. — P. 157-161.
34. Podgorski J. K., Rudniki S. Z., Twarkowski P. et al. // Neurol. Neurochir. Pol. — 1991. — Vol. 25, N 5. — P. 597-603.
35. Pajunas K. W., Daniels D. L., Williams A. L. et al. // Amer. J. nucl. Radiol. — 1986. — Vol. 7. — P. 209-214.
36. Raji M. R., Kishor P. R. S., Becker D. P. // Radiology. — 1981. — Vol. 139. — P. 95-99.
37. Reincke M., Allolio B., Saeger W. et al. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 263, N 20. — P. 2772-2776.
38. Rilliet B., Mohr G., Robert F. et al. // Surg. Neurol. — 1981. — Vol. 15, N 4. — P. 249-256.
39. Robertson W. D., Newton T. H. // Amer. J. Roentgenol. — 1978. — Vol. 131. — P. 489-492.
40. Sakoda K., Mukada K., Yontzawa M. et al. // Neuroradiology. — 1981. — Vol. 20. — P. 249-254.
41. Saris S. K., Patronas N. J., Doppman J. L. et al. // Radiology. — 1987. — Vol. 162. — P. 775-777.
42. Thorner M. O., Perryman R. L., Cronin M. J. et al. // J. clin. Invest. — 1982. — Vol. 70. — P. 965-977.
43. Tyrrell J. B., Brooks R. M., Fitzgerald P. A. et al. // New Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 298. — P. 753-758.
44. Vale W., Spiess J., Rivier C. et al. // Science. — 1981. — Vol. 213. — P. 1394-1397.
45. Watanob H., Kudo K., Okushima T. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1991. — Vol. 125, N 6. — P. 700-704.
46. Webb S. M., Rusalleda J., Schwarstein D. et al. // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1992. — Vol. 36, N 5. — P. 459-465.
47. Wolpert S. M. // Endocr. Metab. Clin. — 1987. — Vol. 16, N 3. — P. 553-585.

Поступила 06.05.94