

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.71-007.152-06:616.432-006.551-078.33-076.5

И. А. Грачева, П. В. Юшков, Е. И. Марова, Н. Н. Молитвословова

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Отделение нейроэндокринологии (зав. — проф. Е. И. Марова) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов), Москва РАМН

Исследованы клинические и морфологические характеристики 27 больных с клиникой акромегалии (20 женщин, 7 мужчин, средний возраст $40,2 \pm 10,6$ года), которые подверглись трансфеноидальной аденомэктомии с 1997 по 2001 г. Проводили гистологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования удаленных аденом. При иммуногистохимическом исследовании у 12 человек (11 женщин, 1 мужчина) была обнаружена положительная реакция с антителами к СТГ, у 3 из них имелся повышенный уровень пролактина в сыворотке крови. У 14 (51,8%) человек (8 женщин, 6 мужчин) определялась положительная иммунопероксидазная реакция с антителами к двум гормонам — СТГ и ПРЛ, что в 4 случаях подтверждалось данными электронной микроскопии. Гиперпролактинемия была обнаружена у половины из этих пациентов, т. е. имелось расхождение данных гормонального и иммуногистохимического исследований. Также выявлено, что в клинической картине пациенток СТГ/ПРЛ-положительной группы значительно чаще встречаются нарушения менструального цикла ($p < 0,05$), среди всех пациентов чаще имеется гиперпролактинемия по сравнению с СТГ-положительной группой. Отсутствовала корреляция между выраженностью иммунопероксидажной реакции в клетках аденом и степенью повышения уровня гормонов в сыворотке крови. У больных акромегалией в сочетании с гиперпролактинемией тип аденомы гипофиза можно установить только после проведения иммуногистохимического и (или) электронно-микроскопического исследований.

Clinical and morphological characteristics of 27 patients with clinical symptoms of acromegaly (20 females, 7 males, mean age 40.2 ± 10.6 years), who transsphenoidal adenomectomy in 1997 to 2001 were investigated. The histological, immunohistochemical, electron microscopy studies of removed adenomas were carried out. 12 cases (11 females, 1 male) were immunopositive with anti-STH antibodies, 3 of whom had hyperprolactinemia. Detected in 14 (51,8%) patients (8 females, 6 males) positive immunoperoxidase response to, antibodies to 2 hormones - STH and PRL was proved, in 4 cases by the electron microscopies. Hyperprolactinemia was determined in half of these cases, i. e. there was diversity of hormonal and immunohistochemical data. At was revealed also that in females with the STH/PRL positive clinical syndrome disorders of menses were significantly more frequent ($p < 0,05$), among all the patients there was hyperprolactinemia in higher percent in comparison with STH-positive group. There was no correlation between the activity of immunoperoxidase response in adenoma cells and degree of elevation of the blood serum hormone's levels. In patients with acromegaly combined with hyperprolactinemia the type of pituitary adenoma can be established just after implementing immunohistochemical study and/or electron microscopy.

У пациентов с акромегалией в 32—87% случаев могут наблюдаться нарушения менструального цикла, лакторрея, основной причиной которых является гиперпролактинемия [3]. Гиперпролактинемия при акромегалии выявляется у 33—87% больных [1, 3].

По данным литературы, имеется несколько гипотез происхождения гиперпролактинемии у больных с аденомой гипофиза и клинической картиной акромегалии. Это может быть соматопролактинома, которая состоит из 2 клеточных типов: одни клетки продуцируют соматотропный гормон (СТГ), другие — пролактин (ПРЛ). Эта опухоль составляет примерно 5% всех аденом гипофиза. Реже (около 2%) встречается маммосоматотропинома, состоящая из клеток, в которых одновременно обнаруживаются секреторные гранулы и СТГ, и ПРЛ [6]. Кроме того, повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови может происходить в результате сдавления ножки гипофиза супраселлярно растущей опухолью, что приводит к нарушению влияния гипоталамического ингибиторного фактора дофамина на секрецию ПРЛ. Причина гиперпролактинемии у конкретного больного может быть установлена только после проведения нескольких этапов

морфологического исследования удаленной опухоли.

В настоящей работе проведено сравнение клинических и морфологических характеристик больных акромегалией в соответствии с результатами иммуногистохимического исследования.

Материалы и методы

С 1997 по 2001 г. в ЭНЦ РАМН трансфеноидальная аденомэктомия была выполнена 27 больным с аденомами гипофиза, сопровождающимися клинической картиной акромегалии: 20 женщинам и 7 мужчинам в возрасте от 17 лет до 61 года (средний возраст $40,2 \pm 10,6$ года).

Аденома гипофиза у этих пациентов была диагностирована на основании данных клинического осмотра, гормонального анализа (определение базального уровня СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста), магнитно-резонансной томографии области турецкого седла. Также определяли базальные уровни других тропных гормонов гипофиза, тироксина и тестостерона. Всем больным были проведены офтальмологическое и неврологическое обследования. При наличии увеличения ши-

товидной железы пальпаторно проводили ее ультразвуковое исследование (УЗИ).

Из операционного материала готовили парафиновые срезы, а также брали кусочки для электронно-микроскопического исследования. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили иммунопероксидазную реакцию с антителами к СТГ и ПРЛ по стандартным методикам (подробнее см. Херрингтон С, Макги Дж. Молекулярная клиническая диагностика. Методы. — М.: Мир, 1999). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали полуколичественным способом. При выявлении специфического окрашивания его интенсивность могла быть слабой (+), умеренной (++) или выраженной (+++).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и двустороннего варианта точного критерия Фишера. Данные представлены в виде медианы с 25 и 75 перцентилями — Ме (25; 75).

Результаты и их обсуждение

По результатам иммуногистохимического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — с позитивной реакцией с антителами к СТГ (соматотропиномы), 2-я — с позитивной реакцией с антителами к СТГ и ПРЛ (соматопролактиномы) в клетках аденом.

Пациенты исследуемых групп не различались по возрасту и длительности заболевания ($p > 0,05$). Средний возраст больных 1-й группы составлял $41 \pm 11,8$ года, 2-й группы — $40,4 \pm 10,8$ года. Медиана (с 25 и 75 перцентилями) уровня СТГ сыворотки крови в 1-й и 2-й группах составляла 33,85 (18,6; 42,5) и 23,5 (12,1; 87,5) нг/мл соответственно. У 10 (38,5%) больных была выявлена гиперпролактинемия (медиана уровня ПРЛ 1615 (1081,5; 2056) мЕД/л).

В 1-ю группу с соматотропинами вошли 12 человек (11 женщин и 1 мужчина), во 2-ю группу с соматопролактинами — 14 человек (8 женщин и 6 мужчин). Таким образом, у больных с клиникой акромегалии в 51,8% случаев при иммуногистохимическом исследовании обнаружена позитивная реакция на 2 гормона — СТГ и ПРЛ. По данным М. Vantyghem и соавт., 42% аденом были позитивны на оба гормона в группе из 50 больных акромегалией [8].

Клиническая характеристика больных представлена в таблице. Как видно из таблицы, в обеих группах с одинаковой частотой встречались головная боль, артериальная гипертензия, артралгии. У значительного числа больных при УЗИ щитовидной железы был выявлен диффузный или многоузловой зоб, в том числе у 3 имелся вторичный гипотиреоз. Реже встречались нарушение углеводного обмена, потливость, увеличение массы, гирсутизм.

У пациентов обеих групп с разной частотой наблюдались гиперпролактинемия и нарушения менструального цикла.

Так, в 1-й группе у 3 из 9 женщин при гормональном обследовании обнаружен повышенный уровень ПРЛ в крови (904, 1553 и 2174 мЕД/л). У 2

Клиническая характеристика больных

Клинические симптомы	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 14)		
		↑ПРЛ крови	Н ПРЛ крови	всего
Аменорея/опсоменорея	1/3 (11/33)*	5	1	6 (100)*
Лакторея	2 (22)*	3	0	3 (33)
Снижение потенции	0 (0)	1	0	1 (17)
Головная боль	12 (100)	3	6	9 (64)
Артериальная гипертензия	4 (33)	3	3	6 (43)
Артралгия	3 (25)	3	1	4 (29)
Нарушение углеводного обмена	2 (17)	1	1	2 (14)
Потливость	3 (25)	1	2	3 (21)
Ухудшение зрения	2 (17)	1	1	2 (14)
Увеличение массы	3 (25)	0	3	3 (21)
Зоб диффузный или многоузловой	9 (75)	5	4	9 (64)
СТГ крови, нг/мл	33,8 [18,6; 42,5]			23,5 [12,1; 87,5]
ПРЛ крови, мЕД/л	408 [254; 904]			484,5 [184,7; 1632,7]

Примечание. В скобках — процент. * — % рассчитывали от числа женщин до 50 лет. Н — норма; ↑ — повышение. Уровни гормонов представлены в виде медианы с 25 и 75 перцентилями.

больных при осмотре выявлена лакторея при уровне ПРЛ 2174 и 1553 мЕД/л, в том числе у последней пациентки имелась опсоменорея. У больной с уровнем ПРЛ 904 мЕД/л была аменорея. У 2 женщин с нормальным уровнем ПРЛ крови также имелись нарушения менструального цикла по типу опсоменореи. Таким образом, среди 9 женщин моложе 50 лет у 1 выявлена аменорея, у 3 — опсоменорея (в сумме 44%) и у 2 — лакторея (22%).

Во 2-й группе у 7 (6 женщин, 1 мужчина) из 14 пациентов была выявлена гиперпролактинемия. Уровень ПРЛ колебался от 660 до 5873 мЕД/л (медиана 1677 (1221; 2102) мЕД/л). Среди 6 женщин моложе 50 лет у 5 с гиперпролактинемией и у 1 с нормопролактинемией наблюдалась вторичная аменорея. У 2 из них с самыми высокими цифрами ПРЛ крови (2500 и 5873 мЕД/л) была выявлена лакторея. У 4 мужчин этой группы были снижены концентрации гонадотропинов и тестостерона сыворотки крови, у 1 из них с повышенным уровнем ПРЛ крови до 1677 мЕД/л имелись лакторея и снижение потенции. Таким образом, во 2-й группе у 6 женщин наблюдалась гиперпролактинемия, у 6 — аменорея (100%) и у 2 — лакторея (33%). По сравнению с женщинами 1-й группы у молодых женщин 2-й группы статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались нарушения менструального цикла. Среди всех женщин во 2-й группе чаще, чем в 1-й группе, имела место гиперпролактинемия (75 и 27% соответственно; $p = 0,07$). Также гиперпролактинемия чаще имела у пациентов 2-й группы в целом по сравнению с 1-й (50 и 25% соответственно). Сходные результаты получены другими авторами [8] в СТГ/ПРЛ-позитивной группе: синдром лакторей—аменореи наблюдался у 100% женщин моложе 50 лет, тогда как в СТГ-позитивной

группе — у 57%. Среди всех пациентов СТГ/ПРЛ-положительной группы статистически значимо чаще имелась гиперпролактинемия, чем в СТГ-положительной группе (55 и 15% соответственно).

При сравнении клинических данных у больных с соматопролактиномами на основании уровня ПРЛ крови видно, что у пациентов без гиперпролактинемии головная боль отмечалась чаще, чем у лиц с гиперпролактинемией. По данным других авторов, головная боль чаще имела у больных акромегалией с гиперпролактинемией, чем без нее. Уровень СТГ был выше у пациентов с гиперпролактинемией, чем у пациентов с нормальным уровнем ПРЛ крови, — 50 (16,9; 104,6) и 14,3 (9,8; 32,3) нг/мл, что согласуется с данными литературы [5].

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у больных 1-й группы преобладали макроаденомы (11 аденом), наиболее часто распространяясь параселлярно. У всех женщин этой группы с гиперпролактинемией имелся супраселлярный рост опухоли. Таким образом, причиной повышения уровня ПРЛ в крови у пациентов СТГ-положительной группы являлось сдавление ножки гипофиза опухолью. Во 2-й группе было выявлено 5 микроаденом и 9 макроаденом. Макроаденомы в основном имели супра- или инфраселлярный рост.

Хиазмальный синдром в виде нарушений полей зрения и его снижения чаще встречался во 2-й группе — у 6 человек, в 1 случае с супраселлярным ростом аденомы, в 1-й группе — у 3 человек, с супраселлярным распространением опухоли в 2 случаях. Признаки повышения внутричерепного давления были диагностированы примерно в одинаковом проценте случаев.

По результатам гистологического исследования у больных 1-й группы 8 аденом состояли из эозинофильных клеток, 2 — из хромофобных. Во 2-й группе 12 опухолей были эозинофильными, 1 — хромофобной, 1 опухоль оказалась онкоцитомой.

Иммуногистохимический анализ аденом гипофиза 1-й группы выявил в 10 случаях выраженную интенсивность реакции с антителами к СТГ (рис. 1). При этом в сыворотке крови уровень СТГ колебался от 18 до 181 нг/мл, т. е. выраженность иммуно-

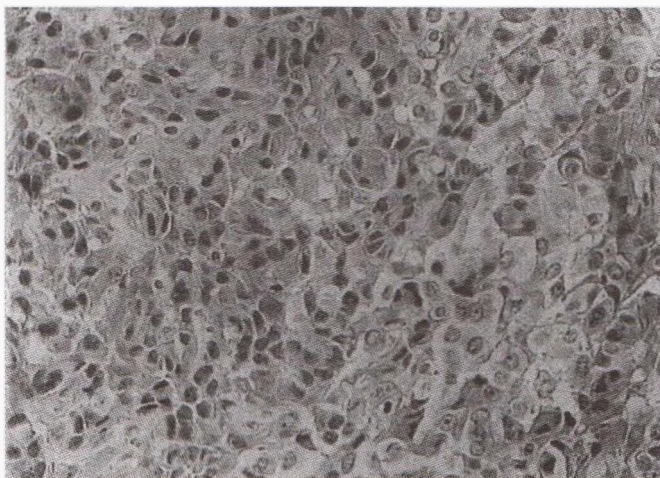


Рис. 1. Крупноклеточная аденома гипофиза. Положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к СТГ.

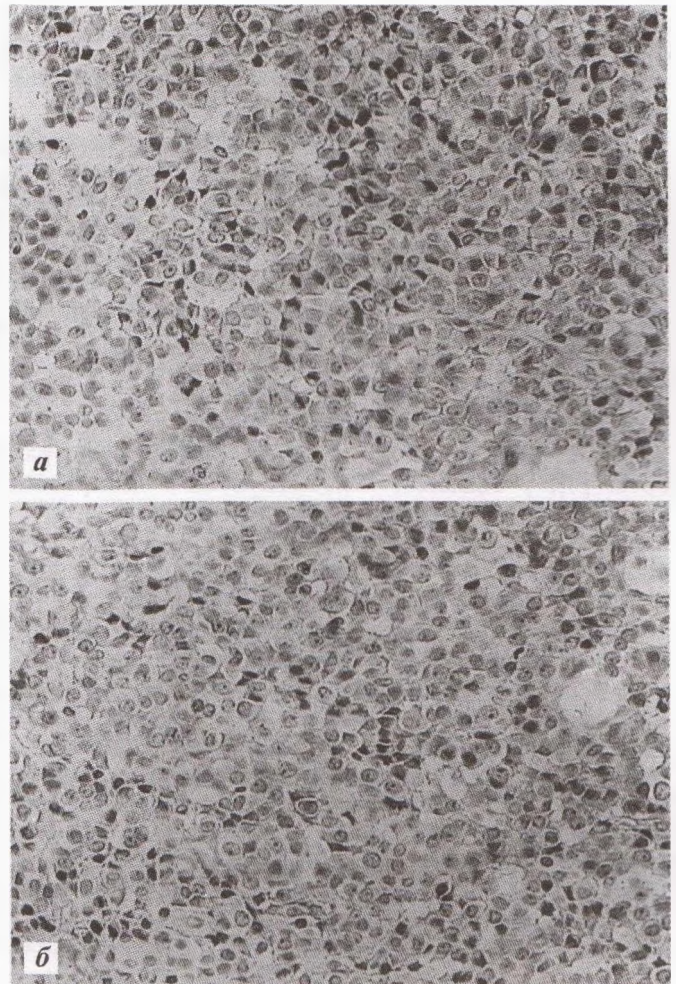


Рис. 2. Мелкоклеточная аденома гипофиза.

а — положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к СТГ; б — положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к ПРЛ.

пероксидазной реакции в клетках аденом не коррелировала со степенью повышения уровня гормона в крови. В 2 случаях реакция была умеренной с уровнем СТГ крови 37,6 и 18 нг/мл.

Во 2-й группе в 9 опухолях наблюдалась выраженная реакция с антителами к СТГ и ПРЛ (рис. 2). Уровень ПРЛ в сыворотке крови у 6 больных был повышенным, у 3 — нормальным. Уровень СТГ варьировал в широких пределах — от 8,9 до 109,2 нг/мл. В 2 случаях имела умеренная реакция с антителами к СТГ и ПРЛ с высоким уровнем ПРЛ (1500 мЕД/л) в одном случае и с нормальным в другом и с уровнем СТГ 6,4 и 21 нг/мл. В 3 аденомах наблюдалась выраженная иммунопероксидазная реакция с антителами к СТГ и умеренная с антителами к ПРЛ. В сыворотке крови у этих больных уровень СТГ составил 25,8, 38,9 и 100 нг/мл при нормальном уровне ПРЛ.

Положительная реакция с антителами к СТГ и ПРЛ выявлялась не только в разных, но и в одних и тех же клетках. В 4 случаях во 2-й группе это подтверждалось данными электронной микроскопии (ЭМ), которая, кроме СТГ- и ПРЛ-секретирующих клеток, обнаружила клетки, содержащие гранулы двух типов. Первый тип — многочисленные, размером от 150 до 800 нм гранулы, характерные для

секреции ПРЛ. Второй тип — плотные, размером от 300 до 800 нм гранулы, характерные для секреции СТГ. На основании данных ЭМ эти 4 опухоли можно отнести к маммосоматотропинам.

Исходя из данных иммуногистохимического исследования, мы не получили корреляцию данных гормонального исследования крови и гормональной иммунопозитивности опухолей у больных 2-й группы, когда при наличии позитивной реакции на ПРЛ в клетках опухоли его уровень в сыворотке крови был в пределах нормы. Часть исследователей считают, что иммунопозитивность обычно связана с повышенным уровнем гормона в крови и клиническими симптомами гиперпродукции, но также возможно расхождение между клиническими и иммуногистохимическими данными. По данным работы [4], у больных акромегалией, у которых в клетках опухоли иммуногистохимически было выявлено содержание 2 гормонов — СТГ и ПРЛ, в сыворотке крови были повышены концентрации обоих гормонов, а в 2 случаях — только СТГ.

По мнению ряда авторов [10], мономорфные аденомы, иммуноцитохимически экспрессирующие несколько гормонов, встречаются часто, тогда как аденомы, проявляющие множественную иммунореактивность и содержащие более 1 клеточного типа, редки. В 2 опухолях больных акромегалией с помощью ЭМ, кроме моногормональных СТГ-секретирующих клеток, было найдено несколько клеток с колокализацией СТГ и ПРЛ или СТГ и ТТГ, реже ПРЛ и ТТГ. М. Kurosaki и соавт. [7] с помощью электронной иммуногистохимии обнаружили колокализацию СТГ и ПРЛ в 5 опухолях, которые клинически были только СТГ-секретирующими. В 4 из них аденомы содержали несколько ПРЛ-иммунопозитивных групп. В 1 из 5 аденом СТГ и ПРЛ были колокализированы в одних и тех же секреторных гранулах.

По мнению большинства исследователей [2], соматотрофы и лактотрофы имеют общий лактосоматотрофный предшественник. Предполагается, что внутриклеточные механизмы, участвующие в регуляции синтеза и секреции СТГ и ПРЛ, являются общими. Кроме того, мРНК СТГ обнаружена в некоторых лактотрофах, а мРНК ПРЛ — в неко-

торых соматотрофах. Тем не менее в доступной литературе предположений относительно отсутствия повышения уровня ПРЛ в периферической крови в случае наличия смешанных аденом у больных акромегалией мы не нашли. Возможно, в этом случае имеются нарушения на уровне транспортных механизмов, рецепторные или пострецепторные дефекты.

Выводы

1. У пациенток с СТГ/ПРЛ-позитивными аденомами статистически значимо чаще встречаются нарушения менструального цикла и гиперпролактинемия по сравнению с женщинами с СТГ-позитивными аденомами.

2. Отсутствует зависимость между степенью повышения уровней СТГ и ПРЛ в крови и выраженностью иммуногистохимической реакции на эти гормоны в клетках опухоли.

3. Тип аденомы гипопиза у больных с клинической картиной акромегалии в сочетании с гиперпролактинемией можно установить только после проведения иммуногистохимического и (или) электронно-микроскопического исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Л. Н. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы у больных с различными аденомами гипопиза: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1985.
2. Булатов А. А., Комолов И. С., Смирнова Н. Б. // Бюл. экпер. биол. — 1992. — № 4. — С. 406–409.
3. Дедов И. И., Молитвословова Н. Н., Марова Е. И. Акромегалия: патология, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение. — М., 1998. — С. 10–13.
4. Касумова С. Ю., Снигирева Р. Я., Снигирев В. С. // Современные аспекты диагностики и лечения опухолей головного мозга. — М., 1984. — С. 29–33.
5. Марова Е. И., Авакян М. Р., Кирпатовская Л. Е. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 5. — С. 10–13.
6. Танар К., Ковач К., Хорват Е. // Арх. пат. — 1997. — № 3. — С. 7–17.
7. Kurosaki M., Watanabe T., Hori T. et al. // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). — 1998. — Vol. 38, N 6. — P. 335–339.
8. Vantyghem M. C., Cortet C., Bauters C. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21, N 7. — P. 434–440.
9. Vidal S., Syrol, Horvath E. // Ultrastruct. Pathol. — 1999. — Vol. 23, N 3. — P. 141–148.

Поступила 21.02.02