

9. Hirata Y., Yamamoto H., Matsukura S., Imura H. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1975. — Vol. 41, N 1. — P. 106—114.
10. Muller O. A., von Werder K. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1992. — Vol. 43, N 5. — P. 403—408.
11. Pedersen A. G., Hansen M., Hummer L., Rogowski P. // Cancer. — 1985. — Vol. 56, N 10. — P. 2476—2480.
12. Raff H., Shaker J. L., Seifert P. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 3. — P. 1036—1039.
13. Sakai Y., Horiba N., Tozawa F. et al. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 44, N 5. — P. 687—695.
14. Shepherd F. A., Laskey J., Evans W. K. et al. // J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10, N 1. — P. 21—27.
15. Stewart P. M., Gibson S., Crosby S. R. et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 40, N 2. — P. 199—204.
16. Suda T., Tozawa F., Dobashi I. et al. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 92, N 6. — P. 2790—2795.
17. Suda T. // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1994. — Vol. 70, N 1. — P. 17—24.
18. Sueoka S., Matsukura S., Yoshimi H. et al. // Endocrinol. Jpn. — 1980. — Vol. 27, N 4. — P. 405—410.
19. Wajchenberg B. L., Mendonca B., Liberman B. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 53, N 1—6. — P. 139—151.
20. Yoshino K., Takeda N., Morita H. et al. // J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 46, N 2. — P. 331—335.
21. Zurbano Goni F. // Med. Clin. (Barc.). — 1979. — Vol. 72, N 6. — P. 253—258.

Поступила 27.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.453-008.61-02:616.233-006.61-036.1

А. П. Калинин, И. А. Казанцева, Т. А. Бритвин, Л. Е. Гуревич, И. В. Котова

АКТГ-ЭКТОПИРОВАННЫЙ СИНДРОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ БРОНХИАЛЬНЫМ КАРЦИНОИДОМ

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Одним из вариантов эндогенного гиперкортицизма является АКТГ-эктопированный синдром, вызываемый опухолями различного гистогенеза и локализации, которые продуцируют аденокортикотропный гормон (АКТГ). Эктопическая секреция АКТГ опухолью может наблюдаться при раке желудка [2], яичников [4], молочной железы [6], феохромоцитоме [5]. Среди причин эктопической продукции АКТГ карциноиды различной локализации занимают второе место после овсяноклеточного рака легкого [3]. J. Aniszewski и соавт. [1] при обследовании 106 больных с АКТГ-эктопированным синдромом обнаружили, что

в 25% причиной его развития был карциноид бронха, в 5% — вилочковой железы, в 1% — диссеминированный гастроинтестинальный карциноид.

Приводим наблюдение, в котором причиной развития АКТГ-эктопированного синдрома явился карциноид бронха.

Больная М., 34 лет, обратилась в клинику хирургической эндокринологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского 23.01.01 с жалобами на изменение внешнего вида, увеличение массы тела, повышение АД до 180/100 мм рт. ст., нарушение менструального цикла, слабость.

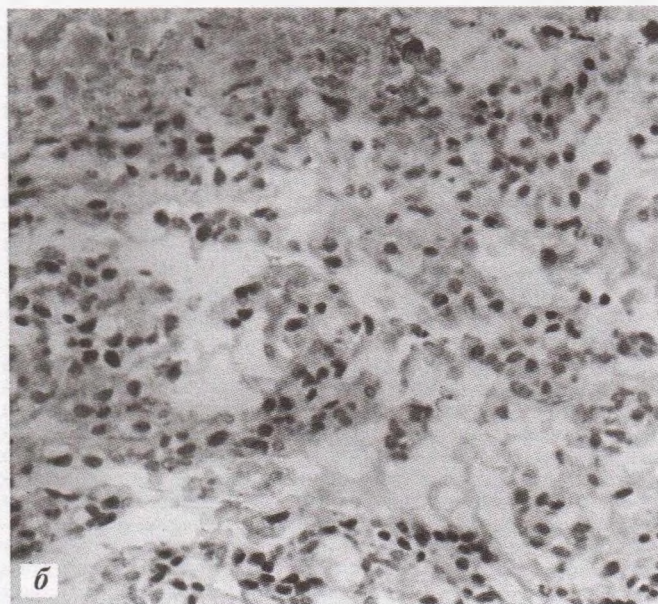
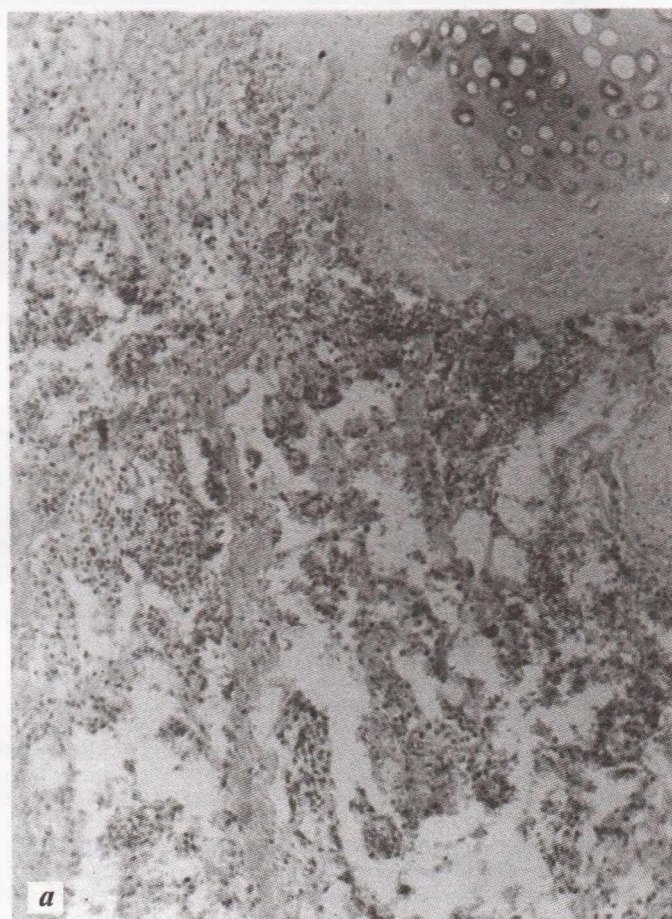


Рис. 1. Нейроэндокринная опухоль (карциноид) бронха.

а — участок ангиоматозного строения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 125; б — фрагмент той же опухоли. Ув. 250.

Считает себя больной с января 1996 г., когда стала отмечать увеличение массы тела, изменение внешнего вида (округлое лицо, покраснение щек, рост волос на лице, увеличение диаметра), периодическое повышение АД до 150/100 мм рт. ст. За медицинской помощью не обращалась. В октябре 1996 г. при флюорографии выявлена опухоль правого легкого. Больная госпитализирована в хирургическое отделение областной клинической больницы Воронежа, где была ошибочно диагностирована киста верхней доли правого легкого. 05.02.97 выполнена миниторакотомия, видеоэндоскопическая резекция переднего сегмента верхней доли правого легкого. При микроскопическом исследовании верифицирован карциноид бронха. После операции отмечала снижение массы тела, нормализацию АД.

С февраля 2000 г. беспокоят вышеуказанные жалобы. Повторно была госпитализирована в хирургическое отделение областной клинической больницы Воронежа, где проведены УЗИ области надпочечников, КТ головного мозга, органов грудной клетки и брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия, определение уровней АКТГ, кортизола, альдостерона в крови. Заподозрена болезнь Иценко—Кушинга. Направлена в МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

При поступлении состояние удовлетворительное. Лицо округлое, умеренный матронизм. Кожа сухая, с шелушением, на внутренней поверхности плеч, бедер и в подмышечных областях розовые стрии, на переднебоковой грудной стенке справа послеоперационный рубец. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена преимущественно в области плеч и живота, надключичные ямки сглажены. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 80 в минуту, АД 150/100 мм рт. ст. Костно-мышечная системы, органы дыхания, желудочно-кишечный тракт и мочеполовая система без патологических изменений.

Ретроспективно гистологические препараты удаленной опухоли консультированы руководителем патоморфологического отдела МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского проф. И. А. Казан-



Рис. 2. Положительная реакция клеток опухоли с антителами к хромогранину А.

Пероксидазно-антипероксидазный метод (ПАП-метод), докраска ядер гематоксилином Майера. Ув. 125.

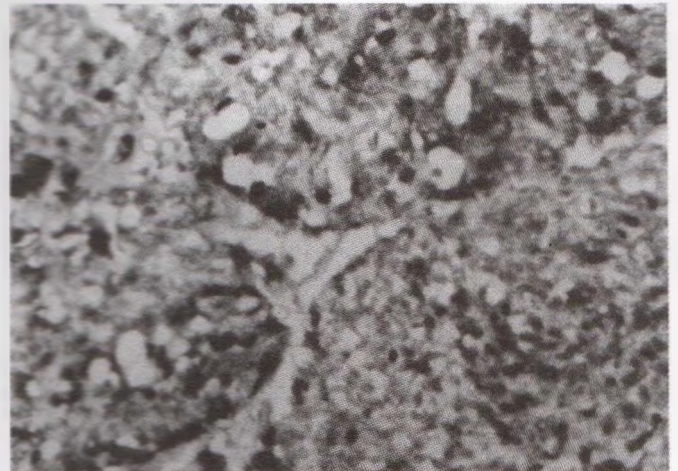


Рис. 3. Положительная реакция большинства клеток опухоли с антителами к АКТГ. ПАП-метод, докраска ядер гематоксилином Майера. Ув. 250.

цевой (аксиоматичная карциноидная опухоль из темных клеток с участками инвазии легочной ткани, удаленная не в пределах лимфатических узлов, единичные лимфатические шели содержат в просвете дождевые опухолевые клетки).

При рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфилтративных изменений не выявлено; отмечено уплотнение легочной ткани в апикальном отделе правого легкого; имеются плевральнобронхиальные сращения справа; корни структурные; срединная тень не изменена. При КТ органов грудной клетки выявлен продолженный рост опухоли в области переднего сегмента верхней доли правого легкого.

Уровень в крови АКТГ составил 13,5 пмоль/л (норма 2,2—13,2 пмоль/л), кортизола — 374 нмоль/л (норма 180—650 нмоль/л), альдостерона — 0,04 нмоль/л (норма 0,14—1,24 нмоль/л), серотонина — 1,3 мкмоль/л (норма 0,3—1,2 мкмоль/л), гистамина — 1,12 мкмоль/л (норма 0,5—1,3 мкмоль/л), 5-ОИУК — 1,7 мкмоль/л (норма до 0,7 мкмоль/л).

Суточная экскреция с мочой: серотонина — 3,9 мкмоль/с (норма 0,4—1,2 мкмоль/с), гистамина — 4,5 мкмоль/с (норма 0,4—1,2 мкмоль/с), 5-ОИУК — 29,6 мкмоль/с (норма 10,7—20,4 мкмоль/с).

По данным общего осмотра и результатам дополнительных методов обследования диагностирован продолженный рост карциноида правого легкого и АКТГ-эктопированный синдром. Рекомендовано хирургическое лечение в объеме верхней лобэктомии, которое было выполнено в Воронеже.

При гистологическом исследовании: опухоль ангиоматозного строения с участками альвеолярного строения состоит из мелких мономорфных клеток с гиперхромными ядрами и узкой цитоплазмой. Опухоль интимно связана с паренхимой легкого и хрящевой тканью стенки бронха (рис. 1, а, б). При иммуногистохимическом исследовании подтверждена нейроэндокринная дифференцировка новообразования: опухолевые клетки дают интенсивную и равномерную реакцию с маркерами нейроэндокринной дифференцировки (антителами к синаптофизину и хромогранину А) (рис. 2), а также интенсивную, но неравномерную реакцию с антителами к АКТГ (рис. 3), что доказывает связь синдрома Кушинга с функциональной активностью опухоли.

При контрольном обследовании в сентябре 2001 г. пациентка предъявляла жалобы на слабость, снижение аппетита, тошноту, эмоциональную лабильность. Состояние удовлетворительное. Отмечается уменьшение и равномерное распределение подкожной жировой клетчатки. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 82 в минуту, АД 100/70 мм рт. ст. Органы дыхания, желудочно-кишечный тракт и мочеполовая система без патологических изменений.

Уровень в крови: АКТГ — 10,9 пмоль/л, кортизола — 162 нмоль/л, альдостерона — 0,19 нмоль/л, серотонина — 0,45 мкмоль/л, гистамина — 0,86 мкмоль/л, 5-ОИУК — 0,2 мкмоль/л.

Суточная экскреция с мочой: свободного кортизола — 55 нмоль/с (норма 80—250 нмоль/с), серотонина — 1,87 мкмоль/с, гистамина — 1,84 мкмоль/с, 5-ОИУК — 8,3 мкмоль/с.

Полученные данные свидетельствовали не только о регрессии АКТГ-эктопированного синдрома, но и о развившейся надпочечниковой недостаточности. Больной рекомендована солевая диета, заместительная терапия глюкокортикоидами (преднизолон в дозе 10 мг в день).

ЛИТЕРАТУРА

1. Anisweski J. P., Young W. F. Jr., Thompson G. B. et al. // *Wld J. Surg.* — 2001. — Vol. 25, N 7. — P. 934–940.

2. Fujiwara Y., Mori H., Sumimoto T. et al. // *Hepatogastroenterology*. — 1992. — Vol. 39, N 5. — P. 481–483.
3. Imura H. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 9. — P. 235–260.
4. Kasperlik-Zauska A. A., Jeske W., Migdalska B. // *Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 47, N 4. — P. 501.
5. O'Brien T., Young W. F. Jr., Davila D. G. et al. // *Ibid.* — 1992. — Vol. 37, N 3. — P. 460–464.
6. Wigg S. J., Ehrlich A. R., Fuller P. J. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 50, N 5. — P. 675–678.

Поступила 21.12.01

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.432-006.55

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

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

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

Большинство опухолей гипофиза являются доброкачественными моноклональными аденомами, возникающими из аденогипофизарных клеток передней доли гипофиза [54].

Аденомы гипофиза составляют 15% всех внутричерепных опухолей, распространенность их составляет 7 на 100 000 населения. Однако частота встречаемости аденом гипофиза по данным аутопсии достигает 25%, так как они не всегда проявляют себя клинически [12]. Одной из особенностей этих опухолей является секреция гормонов гипофиза, сопровождающаяся развитием эндокринных синдромов, таких как гиперпролактинемия, акромегалия, болезнь Иценко—Кушинга. Также опухоли гипофиза могут не выделять каких-либо гормонов и клинически проявляться воздействием опухоли на гипофиз и окружающие структуры с развитием гипопитуитаризма, прежде всего центрального гипогонадизма, дефектов полей зрения и головных болей [38, 54].

Современные представления о патогенезе аденом гипофиза

В последние годы молекулярно-биологические технологии предоставили возможность проникнуть в суть патогенеза гипофизарных аденом. Хотя понимание внутриклеточных механизмов развития этих опухолей остается неполным, имеются новые сведения о внутригипофизарных генетических изменениях, нарушениях транскрипционных и ростовых факторов, сигнальных белков, вовлеченных в патогенез опухолей.

На сегодняшний день большинство исследователей считают, что опухоли гипофиза развиваются вследствие гипофизарного дефекта, ведущего к моноклональной экспансии одной трансформированной клетки [37, 54]. Клональное происхождение аденом гипофиза было подтверждено в опытах по инактивации X-хромосомы [54, 56]. В результате генетических нарушений происходит трансформация одной аденогипофизарной клетки в неопластическую. К факторам, инициирующим опухолевую трансформацию, относятся активирующие мутации или экспрессия специфических гипофизарных протоонкогенов, а также потеря генов, подавляющих рост опухоли [20, 23, 58, 60]. Это утверждение согласуется с гипотезой А. Knudson [8, 54] о том, что опухолевый рост может быть вызван двумя последовательными генетическими изменениями. После трансформации нормальной гипофизарной клетки в опухолевую клетку запускается каскад процессов, которые приводят к опухолевой прогрессии. Последующие разрешающие факторы включают рецепторные сигналы гипоталамических и периферических гормонов, сигналы паракринных ростовых факторов, нарушенную регуляцию клеточного цикла [49, 54, 59]. Этот каскад приводит к неконтролируемой транскрипции и секреции гормонов. В результате последующей опухолевой прогрессии около 20% аде-

ном гипофиза растут инфильтративно в окружающую ткань [49]. Опухолевый рост и его агрессивность зависят от многих факторов, таких как клеточный некроз, апоптоз, митотическая активность, повреждение межклеточного матрикса, ангиогенез [13, 33, 37, 48, 49].

Морфофункциональная классификация аденом гипофиза

В настоящее время для изучения патоморфологических особенностей аденом гипофиза применяют несколько методов: световую микроскопию; гистохимический метод; электронную микроскопию; иммуногистохимический метод, определяющий содержание гормона в клетках с помощью соответствующих антител; метод клеточных культур, позволяющий *in vitro* на изолированных клетках одной популяции моделировать условия для решения поставленных вопросов; *in situ* hybridization — метод, выявляющий мРНК гормонов и дающий представление об активности их синтеза.

По классификации ВОЗ 1993 г. по гистологическим признакам аденомы гипофиза делят на эозинофильные, базофильные и хромофобные варианты. В 1980 г. Р. Альдман предложил классификацию аденом гипофиза по характеру секретируемых гормонов (в сыворотке крови): соматотропинома, пролактинома, кортикотропинома, тиротропинома, гонадотропинома, смешанные аденомы и неактивные опухоли — онкоцитомы и неонкоцитическая аденома (цит. [1]).

В последующие годы изучали клинико-морфологические соответствия (Landolt, Horvath, Trouillas) ультраструктурных и иммуногистохимических характеристик клеток аденомы с уровнем тропных гормонов в крови. В настоящее время наиболее широко распространена классификация опухолей гипофиза, основанная на данных электронной микроскопии и иммуногистохимии, предложенная Е. Horvath и К. Kovach в 1995 г. (см. таблицу).

W. Saeger [50] в 1996 г. предложил следующую классификацию аденом гипофиза, базирующуюся на детальных структурных и иммуногистохимических методах.

1. Моногормональные

Плотно- и редко-гранулированные: ГР-клеточная аденома, ПРЛ-клеточная аденома, АКТГ-клеточная аденома, ФСГ/ЛГ-клеточная аденома, аденома, продуцирующая α -субъединицу гипофизарных гормонов.