

Таблица 3

Семейный анамнез больных с 1-НН ($n = 63$)

ИБА ($n = 36$)		ТБА ($n = 27$)	
заболевание	пациенты с ИБА, имеющие больных родственников	заболевание	пациенты с ТБА, имеющие больных родственников
ДТЗ	13	Туберкулез	21
Сахарный диабет II типа	12	Бронхиальная астма	3
1-НН	4	ДТЗ	2
АИТ/1-ГТ	4	1-НН	2
Сахарный диабет I типа	2	Сахарный диабет II типа	2
Бронхиальная астма	1	АИТ/1-ГТ	1
Поллиноз	1		
Ревматоидный артрит	1		

диффузный токсический зоб (13 больных), сахарный диабет II типа (12 больных) и 1-НН (4 больных). У больных ТБА семейный анамнез был отягощен по туберкулезу (21 больной), бронхиальной астме (3 больных), диффузному токсическому зобу (2 больных).

Выводы

1. В ходе ретроспективного анализа 426 случаев 1-НН обнаружено значительное преобладание ИБА над ТБА (70 и 30% соответственно), причем при динамической оценке этих показателей выявлено дальнейшее увеличение удельного веса ИБА в общей этиологической структуре болезни Аддисона.

2. 1-НН более чем в 2 раза чаще встречается у женщин, при этом наблюдается динамика дальнейшего преобладания лиц женского пола. ИБА в 2,5 раза чаще встречается у женщин, в то время как среди больных ТБА соотношение полов составило примерно 1:1.

3. Средний возраст больных при манифестации 1-НН составляет $34,3 \pm 0,46$ года. Пик манифе-

стации ИБА приходится на период между 20 и 40 годами (в среднем $32,8 \pm 0,78$ года), ТБА — между 30 и 50 годами (в среднем $37,4 \pm 0,85$ года), что свидетельствует о более ранней манифестации ИБА ($p < 0,01$).

4. Выявлено, что в 28% случаев ИБА встречалась в рамках АПС: АПС I типа в 3%, АПС II типа в 25%. При динамической оценке соотношения частоты изолированной ИБА и ИБА в рамках АПС выявлено, что если в 30-х — 50-х годах XX века ИБА в рамках АПС встречалась в 13% случаев, то к 80-м — 90-м годам этот показатель увеличился до 34%, в связи с чем можно сделать вывод об очередном этапе патоморфоза болезни Аддисона, который заключается в постепенном переходе этой патологии в разряд АПС.

5. У многих больных с 1-НН имеются различные сопутствующие аутоиммунные заболевания (наиболее часто — поливалентная аллергия, бронхиальная астма, алопеция). При анализе семейного анамнеза больных ИБА в определенном проценте случаев у ближайших родственников выявляется аутоиммунная патология, а у большей части больных ТБА семейный анамнез отягощен по туберкулезу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Бузиашвили И. И. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 4. — С. 46–55.
2. Aaltonen J., Horelli-Kuitunen N., Fan J. B. et al. // Genome Res. — 1997. — Vol. 7, N 8. — P. 820–829.
3. Brun J. M. // Horm. Res. — 1982. — Vol. 16, N 5. — P. 308–316.
4. De Bellis A., Bizzarro A., Fiordelisi F. et al. // Minerva endocrinol. — 1996. — Vol. 21, N 1. — P. 1–6.
5. Kong M. F., Jeffcoate W. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41. — P. 757–761.
6. Nerup J. // Acta endocrinol. — 1974. — Vol. 76. — P. 127–141.
7. Orth D. N., Kovacs W. J., DeBold C. R. // Williams Textbook of Endocrinology. — Philadelphia, 1992. — P. 489–619.
8. Saraclar Y., Turkacs I., Adalioglu G., Tuncer A. // Respiration. — 1993. — Vol. 60, N 4. — P. 214–242.
9. Soderbergh A., Winqvist O., Norheim I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 4. — P. 453–460.
10. Zelissen P. M. J. Addison Patients in Netherlands. Medical Report of the Survey. — Utrecht, 1994.
11. Zelissen P. M. J., Bast E. J., Croughs R. J. // J. Autoimmun. — 1995. — Vol. 8, N 1. — P. 121–130.

Поступила 16.02.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.453-008.61-089.168.11-07:616.154

С. Д. Арапова, Ю. К. Трунин, Е. И. Марова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова,
Г. Д. Нерсисян, Б. А. Кадашев, С. Ю. Касумова

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И АКТГ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КОРТИКОТРОПИНОМ

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

Аденомэктомия проведена 41 больному с болезнью Иценко—Кушинга. У всех больных до операции на компьютерной томографии выявлены аденомы гипофиза. Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли больные с впервые выявленной болезнью Иценко—Кушинга ($n = 31$), 2-ю группу составили больные ($n = 10$), которым ранее

Adenomectomy was carried out in 41 patients with Icenko-Cushing's disease. Before surgery, computer-aided tomography showed pituitary adenomas in all the patients. The patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 31 patients in whom the disease was diagnosed for the first time and group 2 of 10 patients previously treated by other methods (proton ther-

были проведены другие методы лечения (протонолечение, односторонняя адреналэктомия), но без эффекта. Во время операции у больных обеих групп была удалена аденома гипофиза. Гистологически у всех больных была выявлена гормонально-активная аденома гипофиза. Уровни кортизола и АКТГ в плазме крови, суточной моче до операции были повышены у больных обеих групп. Через 10–20 дней после операции у больных 1-й группы уровни кортизола и АКТГ были достоверно ниже, чем у больных 2-й группы. По нашим данным, чем ниже уровень этих гормонов в ранние сроки после операции, тем меньше вероятность развития рецидива. Развитие гипокортицизма в послеоперационном периоде (10–20 дней) служит хорошим прогностическим показателем радикального удаления аденомы гипофиза. Аденотомия показана больным с болезнью Иценко—Кушинга как первичный метод лечения заболевания.

Болезнь Иценко—Кушинга представляет собой тяжелое многосимптомное нейроэндокринное заболевание, в основе которого лежит нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Патогенетической основой заболевания является ослабление нейрогуморального контроля гипоталамуса с повышением секреторной активности гипофиза и развитием АКТГ-продуцирующей аденомы (80–90%) или гиперплазии гипофиза (10–20%).

До 90-х годов среди методов лечения болезни Иценко—Кушинга преобладала лучевая терапия, в ряде случаев дополненная адреналэктомией или фармакологическими препаратами [1, 3].

В последнее время успехи в лечении болезни Иценко—Кушинга связывают с внедрением микрохирургической техники для удаления аденомы гипофиза трансфеноидальным доступом. Это делает особенно целесообразным его использование при болезни Иценко—Кушинга, когда причиной заболевания являются опухоли гипофиза небольших размеров.

Проведение трансфеноидальной аденотомии, по мнению большинства авторов, является методом выбора лечения при болезни Иценко—Кушинга [4, 5]. Этот метод дает положительные результаты в 60–87% случаев, не требует, как правило, продолжительной заместительной гормональной терапии и приводит к восстановлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых взаимодействий [6].

При применении трансфеноидальной аденотомии, несмотря на ее высокую эффективность, могут наблюдаться рецидивы заболевания как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [7]. Ученые разных стран ведут поиски надежных маркеров эффективности и полноты оперативного вмешательства, так как это имеет большое терапевтическое и прогностическое значение [8].

Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка динамики гормонов гипофиза (АКТГ) и надпочечников (кортизола) у больных с болезнью Иценко—Кушинга в ранние сроки после аденотомии и прогностического значения этих изменений в развитии ремиссии или рецидива заболевания. В зарубежной литературе эти ра-

apy and unilateral adrenalectomy) without effect. Pituitary adenomas were removed in all patients. Histological study showed hormone-active pituitary adenomas in all cases. The levels of hydrocortisone and ACTH in the plasma and daily urine were increased in both groups before the operation. Ten-twenty days after surgery, the levels of hydrocortisone and ACTH in group 1 were significantly lower than in group 2. We consider that the lower are the levels of these hormones early after surgery, the lower is the probability of a relapse. Postoperative hypocorticism (10–20 days postoperation) is a good prognostic sign indicating radical removal of pituitary adenoma. Adenectomy is indicated for patients with Icenko-Cushing's disease as primary method of treatment.

боты немногочисленны [9], а в отечественной — практически отсутствуют.

Материалы и методы

Отделением нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН совместно с нейрохирургической клиникой № 1 Института нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко проведен анализ результатов лечения 41 больного с болезнью Иценко—Кушинга, которым трансфеноидальным доступом было произведено удаление АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза.

Диагноз был верифицирован в ЭНЦ РАМН как по данным клинического обследования, так и по гормональным показателям и результатам компьютерной томографии (КТ) гипофиза и надпочечников. У всех больных была диагностирована болезнь Иценко—Кушинга средней тяжести: у подавляющего большинства больных имелось характерное ожирение туловища с истончением конечностей, масса тела колебалась от 65 до 99 кг и превышала идеальную в среднем на 21,5%. У всех пациентов имелись трофические расстройства, остеопороз различной степени выраженности, у 45% — нарушенная толерантность к глюкозе.

Алгоритм диагностического поиска включал определение уровня кортизола в плазме крови и моче радиоиммунологическим методом (по системе ВОЗ). Уровень АКТГ в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов фирмы "Cis Biointernational" (Франция).

Результаты и их обсуждение

Для оценки результатов лечения все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены пациенты, которым до микрохирургической операции не применялись другие методы лечения основного заболевания (т. е. это были больные с впервые диагностированной болезнью Иценко—Кушинга). Во 2-ю группу вошли больные, которым ранее были применены другие методы лечения (односторонняя адреналэктомия, гамма- или протонолечение) без достаточного эффекта.

В табл. 1 представлена клиническая характеристика больных по группам.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с болезнью Иценко—Кушинга

Группа больных	Пол		Возраст, годы	Длительность заболевания, годы
	ж.	м.		
1-я (n = 31)	30	1	31,8 ± 1,2	2,7 ± 0,3
2-я (n = 10)	8	2	36,7 ± 1,8	5,8 ± 0,6

Как видно из данных табл. 1, 1-ю группу составили больные более молодого возраста и с меньшей длительностью заболевания.

Согласно общепринятой методике обследования sellarной области всем больным до проведения КТ гипофиза была выполнена боковая краниография. По полученным нами данным, увеличение турецкого седла выявлено у 12 (29%) из 41 больного.

При проведении КТ наличие микро- или макроаденом гипофиза до операции было подтверждено у всех обследованных (рис. 1).

Как видно из представленных данных, в 1-й группе микроаденомы имелись у 18 (64%) больных, а макроаденомы с различным характером роста — у 13 (36%). Во 2-й группе микроаденомы обнаружены у 4 (40%) больных, а макроаденомы — у 6 (60%). Во время операции все опухоли пациентов 1-й группы имели мягкую консистенцию, удалялись легко, повышенная кровоточивость наблюдалась в 39% случаев. Во 2-й группе трудноотделяемые от капсулы опухоли составили 29%, причем значительная кровоточивость наблюдалась в 71% случаев.

Патоморфологические исследования операционного материала были выполнены доктором мед. наук С. Ю. Касумовой. Во всех случаях выявлены гормонально-активные опухоли (кортикотропиномы). Послеоперационные осложнения наблюдались у 5 (12%) больных обеих групп (2 больных 1-й группы и 3 больных 2-й группы). Наиболее частым осложнением был несахарный диабет, симптомы которого после соответствующей терапии полностью исчезали через 3–6 мес после операции.

Таким образом, операция технически протекала более легко у больных, которым до аденомэктомии не применяли другие методы лечения.

В табл. 2 представлены данные уровня кортизола и АКТГ у больных обеих групп до и через 15–20 дней после оперативного лечения.

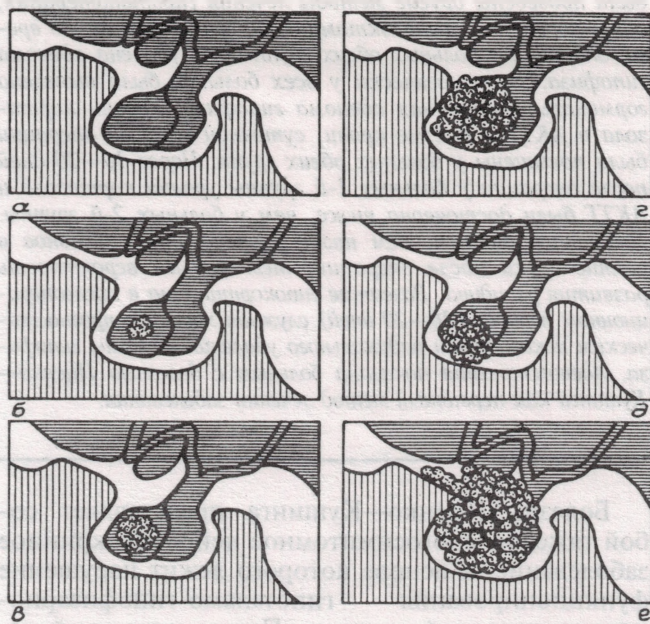


Рис. 1. Характер изменений гипофиза по данным КТ у больных до аденомэктомии.

а — нормальное турецкое седло; б, в — микроаденома: 1-я группа (64%), 2-я группа (40%); г, д, е — макроаденома с различным характером роста: 1-я группа (36%), 2-я группа (60%).

Как видно из представленных в табл. 2 данных, при оценке уровня гормонов после операции у всех больных отмечено достоверное снижение по сравнению с исходными значениями уровней АКТГ и кортизола в ранние сроки после оперативного вмешательства. Однако у больных 1-й группы уровень кортизола в плазме и в моче после операции был достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у больных 2-й группы.

Стойкая ремиссия заболевания отмечена у 73% больных обеих групп (рис. 2), но среди больных, у которых достигнута ремиссия гиперкортицизма, 83% составили пациенты 1-й группы и только 17% — 2-й группы.

Таким образом, аденомэктомия приводит к достоверному снижению уровня кортизола и АКТГ в ранние сроки после операции, и чем выраженнее это снижение, тем меньше вероятность развития рецидива заболевания. Показатель ремиссии оперированных больных согласуется с данными, получаемыми в других центрах [7, 10, 11].

Мы более подробно проанализировали каждую группу больных по результатам исследования базального уровня кортизола в ранние сроки по-

Таблица 2

Содержание кортизола и АКТГ у больных с болезнью Иценко—Кушинга до (а) и после (б) аденомэктомии

Группа больных	Кортизол в суточной моче, нмоль/л		Кортизол в крови, нмоль/л		АКТГ в плазме, пг/мл	
	а	б	а	б	а	б
1-я (n = 31)	2249 ± 52	167 ± 20 $p < 0,001$	881 ± 65	238 ± 17 $p < 0,01$	141 ± 15	20 ± 8 $p < 0,001$
2-я (n = 10)	2082 ± 46	540 ± 23 $p < 0,001$	1058 ± 48	640 ± 35 $p < 0,01$	135 ± 10	65 ± 9 $p < 0,01$
Контрольная (n = 5)	183 ± 42	—	444 ± 35	—	60 ± 8	—

Примечание. p — достоверность различий между данными до и после операции.

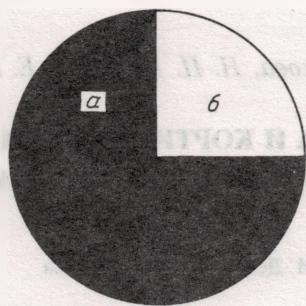


Рис. 2. Эффект аденоэктомии при болезни Иценко—Кушинга (в обеих группах).

а — ремиссия (73%), б — рецидив (27%).

сле операции. По нашим данным, у 6 (19%) больных 1-й группы, у которых позже возник рецидив, уровень кортизола достоверно снижался до нормы, однако клинически у них не было явных признаков гипокортицизма и этим пациентам не требовалась заместительная терапия глюкокортикоидами. У остальных 25 больных этой группы со стойкой ремиссией заболевания в течение 2 лет после операции снижение уровня кортизола было более выражено ($p < 0,001$). Клинически была отмечена выраженная картина гипокортицизма, и в течение 1 года после операции этим больным требовалась заместительная терапия глюкокортикоидами (5–10 мг кортизола).

При более длительном наблюдении мы отметили, что у 6 больных 1-й группы, у которых клинические и гормональные показатели не выявили явного гипокортицизма в ранние сроки после операции, позднее (через 12 мес) возник рецидив заболевания. Аналогичная закономерность отмечена и у больных 2-й группы. Впоследствии этим больным были применены другие методы лечения (протонотерапия, адrenaлэктомия или медикаментозная терапия).

Необходимо отметить, что у пациентов с ремиссией заболевания в короткое время (3–6 мес) после аденоэктомии происходит нормализация гонадотропной функции — восстановление менструальной функции, фертильности у женщин и потенции у мужчин.

У больных с повышенным до операции уровнем пролактина отмечено снижение его уровня до нормальных значений через 1–2 мес после аденоэктомии.

В медицинских центрах в Европе проведено многоцентровое исследование по анализу результатов аденоэктомии с целью возможной идентификации факторов, влияющих на исход операции [2]. Данные этих исследований показали, что

в группе больных с рецидивом заболевания уровень кортизола снижался до нормы, однако клинически не было признаков гипокортицизма и этим больным не требовалась заместительная терапия. В отличие от этой группы у больных с длительной ремиссией заболевания в ранние сроки после операции уровень кортизола был достоверно ниже нормы и этим больным в течение 6–12 мес требовалась заместительная терапия. Таким образом, наши данные согласуются с данными зарубежных авторов [10, 11].

Проанализировав собственные данные и данные литературы, целесообразно рекомендовать проведение тщательного мониторингирования больных с болезнью Иценко—Кушинга в ранние и отдаленные сроки после аденоэктомии, что позволит, таким образом, выработать индивидуальный алгоритм терапевтических мероприятий после операции и избежать развития рецидива заболеваний.

Выводы

1. Удаление аденом гипофиза транссфеноидальным доступом показано пациентам с болезнью Иценко—Кушинга при наличии опухоли гипофиза.
2. Ремиссия заболевания через 3–6 мес после операции наступает у 73% больных.
3. Развитие гипокортицизма в послеоперационном периоде (через 5–20 дней) служит хорошим прогностическим показателем радикального удаления аденом гипофиза.
4. Рекомендуются проведение мониторингирования больных с болезнью Иценко—Кушинга в ранние и отдаленные сроки после аденоэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марова Е. И. Болезнь Иценко—Кушинга, патогенез, клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
2. Atkinson A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 34. — P. 507–513.
3. Bochicchio D. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 11. — P. 3114–3120.
4. Boggan J. et al. // J. Neurosurg. — 1983. — Vol. 59. — P. 105–200.
5. Burch W. et al. // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 308. — P. 103–104.
6. McCance D., Gordon D. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38. — P. 79–86.
7. McCance D. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 44. — P. 1–6.
8. Toms G., McCarthy M. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 291–294.
9. Trainer P. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38. — P. 73–76.
10. Trainer P. et al. // Ibid. — Vol. 39. — P. 441–443.
11. Vignati F. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 13. — P. 235–241.

Поступила 06.03.98