4. Каретников Ю. П. // Пробл. эндокринолог. — 1986. — № 3. — С. 14—17.
5. Логинов В. И. // Конференция "Космическая биология и авиакосмическая медицина", 11-я: Тезисы докладов. — М., 1998. — Т. 2. — С. 15—17.
6. Мкртумян А. М., Хаютина Т. Л., Балаболкин М. И. // Новости мед. и фарм. — 1994. — № 4. — С. 34—36.
7. Павлов А. В. // Пробл. эндокринолог. — 1987. — № 5. — С. 71—74.
8. Сандомирская Л. Д. Тирокальцитонин и репаративная регенерация тканей в эксперименте и клинике. — М., 1974.
9. Шевченко А. С., Габай В. Л., Кобылко В. О. и др. // Радиационная биология. — 1997. — Т. 37, № 2. — С. 220—227.
10. Эберт К., Эддерер Х. Компьютеры. Применение в химии. — М., 1988.
11. Carafoli E., Inesi G., Rosen B. P. // J. Metal Ions Biol. Syst. — 1984. — Vol. 17. — P. 129—186.
12. Charles P., Mosekilde L., Hasling C. // International Symposium. 2-nd. "Calcium-89". — Prague, 1989. — P. 24.
13. De la Cruz M. I., Alemanu I., de Cos A. // Biochim. biophys. Acta. — 1986. — Vol. 852, N 2—3. — P. 169—174.
14. Eletr S., Inesi G. // Ibid. — 1972. — Vol. 290. — P. 178—185.
15. Gordon L. M., Sauerheber R. D., Esgate J. A. et al. // J. Biol. Chem. — 1980. — Vol. 255, N 10. — P. 4519—4527.
16. Kawashima H. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 186, N 2. — P. 709—714.
17. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193, N 1. — P. 265—275.
18. Martonosi A. N. // J. Physiol. Rev. — 1984. — Vol. 64, N 4. — P. 1240—1320.
19. Robertson S., Potter J. D. // Meth. Pharmacol. — 1984. — Vol. 5. — P. 63—75.
20. Wilkinson G. N. // Biochem. J. — 1960. — Vol. 80. — P. 324—332.
21. Yamaguchi M., Williamson J. R. // Horm. Metab. Res. — 1983. — Vol. 15. — P. 176—186.
22. Yegutkin G. G., Yakubovskii S. M., Gatsko G. G. // Int. J. Radiat. Biol. — 1993. — Vol. 63, N 5. — P. 583—587.

Поступила 10.08.98

◆ ОБЗОРЫ

© М. Б. БАБАРИНА, 1999

УДК 616.4+616.8+617.7]-02:616.432-007.41

М. Б. Бабарина

СИНДРОМ "ПУСТОГО" ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

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

Синдром "пустого" турецкого седла (ПТС) является одной из малоизученных проблем нейроэндокринологии. Актуальность этой проблемы возросла в настоящее время вместе с широким использованием в диагностике неинвазивного метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также с ростом числа больных, подвергшихся лучевому, хирургическому, комбинированному воздействию по поводу аденомы гипофиза.

Под термином "синдром ПТС" следует понимать пролабирование супраселлярной кистерны в полость турецкого седла с распластыванием гипофиза по дну и стенкам турецкого седла, сопровождающееся эндокринными, неврологическими и зрительными нарушениями. Различают первичное (идиопатическое) и вторичное ПТС, которое возникает после лучевого, хирургического и комбинированных методов лечения заболеваний хиазмально-селлярной области. В данном обзоре речь пойдет в основном о синдроме первичного ПТС.

Исторический экскурс

Синдром ПТС впервые был описан достаточно давно. Еще в 1875 г. Key и Retzius отметили существование окологипофизарного, внутриселлярного субарахноидального пространства. В 1924 г. Schaffer предложил анатомическую классификацию видов диафрагмы, которая представляет собой либо плотный, полностью сформированный свод над полостью седла, либо недоразвитый свод с резко увеличенным инфундибулярным отверстием. В 1935 г. Nambu сообщил об обнаружении интраселлярной субарахноидальной кисты у ребенка.

Решающее значение для определения ПТС имела работа W. Busch "Морфология турецкого седла и ее связь с гипофизом", появившаяся в 1951 г. [15]. Труд был основан на результатах изучения аутопсийного материала 788 умерших от заболеваний, не связанных с патологией гипофиза. На основании проведенных наблюдений у 40 (5,5%) человек, в том числе у 34 женщин, было обнаружено сочетание почти полного отсутствия диафрагмы турецкого седла с распластыванием гипофиза в виде тонкого слоя ткани на его дне. При этом седло казалось пустым. Robertson описал этот феномен впервые в клинической практике, базируясь на данных пневмоэнцефалографии. E. Engels [20] сообщил о возможном выявлении ПТС при проведении контрастной миелографии. В таких случаях турецкое седло заполнялось контрастным веществом.

Анализ литературы показал, что проблеме ПТС были посвящены работы, касающиеся как анатомического, рентгенологического, так и эндокринологического аспектов этого заболевания. В литературе под термином "синдром ПТС" объединены различные нозологические формы независимо от их происхождения: интраселлярный арахноидальный дивертикул, интраселлярная киста, первичная арахноидальная киста, интраселлярная кистерна, интраселлярная субарахноидальная

грыжа. Общим для всех нозологических форм является наличие в полости турецкого седла расширенного субарахноидального пространства.

M. Colby и T. Kearns [17] под термином ПТС подразумевали наличие плотной неопухолевой, рубцовой ткани, окружающей зрительный перекрест и турецкое седло, образовавшейся после предпринятых операций или лучевой терапии опухолей гипофиза, сопровождающееся, кроме того, впервые возникшими зрительными нарушениями. Позже термин ПТС стал употребляться в случаях, когда на пневмоэнцефалограмме область турецкого седла заполнялась воздухом, и у больного имелись в анамнезе предшествующая операция или облучение гипофизарной области.

S. Weiss и R. Raskind указывали на необходимость разграничения первичного [65] (идиопатического) и вторичного ПТС, возникающего на фоне предшествующих вмешательств в гипоталамо-гипофизарной области [77].

Этиология и патогенез

К настоящему времени описан широкий спектр патологических и физиологических факторов, имеющих прямое или косвенное отношение к развитию синдрома ПТС. Условно их можно разделить на следующие группы.

1. *Травмы.* Повреждения центральной части нейроэндокринной системы могут приводить к возникновению ПТС.

2. *Инфекционные заболевания* различного происхождения, протекающие особенно тяжело, приводят в итоге к патологическим изменениям в гипоталамо-гипофизарной области.

3. *Местные и общие нарушения кровообращения:* кровотечения, эмболии, некрозы, а также гипертоническая болезнь и внутричерепная гипертензия.

4. *Медикаментозные воздействия:* прием оральных контрацептивов и агонистов дофамина, заместительная гормональная терапия, лучевая терапия, оперативные вмешательства.

5. *Опухоли.* Опухоль, развивающаяся в гипоталамо-гипофизарной области, может подавлять деятельность гипофиза и приводить к glandулярной гипофункции, что дает начало развитию целого ряда компенсаторных процессов.

6. *Фактор наследственности.* Формированию ПТС способствует нарушение упругоэластичной структуры диафрагмы турецкого седла при врожденной неполноценности соединительной ткани.

7. Новейшие исследования указывают на то, что в возникновении ПТС могут играть известную роль аутоиммунные нарушения (лимфоцитарный аденогипофизит —ЛА).

8. *Физиологические процессы:* беременность, менопауза.

Механизм формирования ПТС основан на анатомических особенностях строения турецкого седла. При входе в турецкое седло твердая мозговая оболочка расщепляется на 2 листка,

один из которых выстилает стенки и дно седла, второй закрывает вход в турецкое седло, образуя диафрагму седла. В центре диафрагмы имеется отверстие для прохождения стебля (ножки) гипофиза. В норме паутинная оболочка и спинномозговая жидкость не проникают в полость турецкого седла. R. Mortaga и H. Norell сообщили о случаях внедрения хиазмальной цистерны и дна 3-го желудочка в полость турецкого седла [48]. Прикрепление диафрагмы и ее толщина, характер отверстия подтверждены значительными анатомическими вариациям. Еще W. Busch описывал 3 типа диафрагмы [15]: 1-й тип — диафрагма представляет собой соединительнотканый свод с отверстием в центре, пропускающий только ножку гипофиза; 2-й тип — диафрагма закрыта не полностью и содержит отверстие диаметром до 3 мм вокруг ножки гипофиза; 3-й тип — диафрагма представляет собой узкую полосу (2 мм и менее) дубликатуры твердой мозговой оболочки по периферии седла. Недостаточность диафрагмы приводит к распространению субарахноидального пространства в интраселлярную область и к возникновению способности ликворной пульсации влиять непосредственно на гипофиз, что может привести к уплощению его [36] и прижатию ко дну или спинке.

M. Farber и соавт. [21] располагают данными о врожденном отсутствии диафрагмы. Врожденное недоразвитие диафрагмы турецкого седла, по сведениям разных авторов, встречается в 40–50% случаев патологоанатомических исследований [1]. Следует отметить, что недостаточность диафрагмы может быть не только врожденной, но и развиваться вследствие физиологических процессов, таких как беременность, менопауза. При беременности происходит увеличение размера гипофиза примерно вдвое, причем у многорожавших женщин или женщин, рожавших близнецов, он бывает еще больших размеров, не возвращаясь к исходным размерам после родов. Это обстоятельство объясняет в какой-то степени развитие первичного ПТС в основном у женщин.

При приеме оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии по поводу гипофункции периферических эндокринных желез происходит транзиторная гипертрофия гипофиза и стебля с последующей их инволюцией, что в конечном счете ведет к истончению диафрагмы и увеличению ее отверстия [38]. Формирование синдрома ПТС на фоне врожденного [33] или длительно нелеченного гипотиреоза [49], гипопитуитаризма дает некоторым авторам основание рассматривать связь гипоплазии и гипофункции гипофиза с развитием этого синдрома.

В равной степени имеет право на существование другая точка зрения относительно механизма возникновения ПТС, связанная с существованием в норме цистерны гипофиза, расположенной под диафрагмой турецкого седла [20]. В связи с этим можно предположить, что первичное ПТС образуется не в результате опускания супраселлярных цистерн в полость турецкого седла, а за счет компенсаторного расширения гипофизарной цистерны и уменьшения объема гипофиза. При образовании вторичного ПТС возможно опускание супраселлярных цистерн в полость турецкого седла, так как цистерна гипофиза подвергается дегенеративным изменениям под воздействием самой опухоли, лучевой терапии или разрушается при оперативном удалении аденомы гипофиза.

Kaufmann считал, что важным фактором возникновения ПТС является повышение пульсового ликворного давления вследствие внутричерепной гипертензии, гипертонической болезни, гидроцефалии, внутричерепной опухоли. Практически это означает длительное повышение внутричерепного давления и нарушение циркуляции спинномозговой жидкости (блок свода и гидроцефалия), в дальнейшем ведущее к увеличению размеров турецкого седла и формированию первичного ПТС. Однако в настоящий момент трудно утверждать, что для увеличения турецкого седла в таких случаях требуется транзиторное или постоянное повышение давления спинномозговой жидкости, так как уже при сформировавшемся ПТС давление спинномозговой жидкости нормальное [11].

Определенная роль в этиологии синдрома ПТС принадлежит нарушению объемных соотношений между гипофизом и турецким седлом. Уменьшение объема гипофиза может быть результатом некроза аденомы гипофиза [13]. В поисках причин формирования ПТС Р. Вьетте провел исследования, в результате которых были получены доказательства того, что ПТС является следствием аутолиза ранее существовавшей аденомы гипофиза. Эта теория объясняет частое нахождение гипоплазированного гипофиза, нарушение полей зрения, явления не-травматической цереброспинальной ринореи и доброкачественной внутричерепной гипертензии у пациентов с ПТС. Таким образом, по мнению автора, синдром ПТС является стадией в самопроизвольном разрешении опухоли гипофиза [63]. J. Montalbay и соавт. пришли к выводу о том, что апоплексия гипофиза является неминуемой причиной развития последнего пангипопитуитаризма и ПТС [47].

Наряду со всеми перечисленными факторами немаловажную роль в патогенезе ПТС играют арахноидальные кисты, развившиеся в результате оптико-хиазмального арахноидита;

инфаркты и некрозы гигантских гранулем и гумм гипофиза; некрозы и кровотечения аденом гипофиза [13]. Признано даже возможным, что ПТС — эволюционная стадия развития синдрома Шихена [43].

Некоторые исследователи представляют данные о синдроме ПТС, возникшем в результате инфаркта питуитарной артерии после проведения пульс-терапии преднизолоном системно-красной волчанки [37]. Следовательно, нельзя исключить из структуры формирования ПТС группу больных, принимающих длительно или массивными дозами глюкокортикоиды.

Нельзя не отметить факт возникновения синдрома ПТС, описанного скандинавскими учеными, у пациентки с геморрагической лихорадкой, вызванной Ruutala-вирусом, осложнением которой явилось развитие нефропатии и ПТС с гипофизарной недостаточностью [23]. Видимо, к той же категории причин можно отнести развитие этого заболевания на фоне хронического периорбитального васкулита [29].

Суммируя все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что для формирования ПТС наиболее важное значение имеют недостаточность диафрагмы и повышение ликворного давления. Остальные факторы являются лишь предрасполагающими.

Последние годы озабочивались все возрастающим вниманием к проблемам иммуногенеза заболеваний, в том числе эндокринопатий [6]. Исследования последних лет указывают на возможное участие аутоиммунного звена в патогенезе синдрома ПТС. M. Komatsu и соавт. при анализе гуморального аутоиммунитета больных с первичным ПТС получили данные, подтверждающие участие аутоиммунных процессов в развитии лимфоцитарного гипофизита, приводящего к атрофии гипофиза [39]. Это исследование показало, что антитела к кортикотрофам и лактотрофам были найдены в 75 и 47% случаев соответственно, а 44% пациентов имели антитела к обоим видам клеток (для сравнения: у пациентов с аденомами гипофиза частота наличия антител к поверхности аденогипофизарных клеток составляет 22%, с несхарным диабетом — 33%, а у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями и у здоровых лиц антитела не найдены).

Для обоснования выдвигаемого предположения приведем такой пример. K. Okada и S. Ishikawa сообщают о 28-летней женщине, у которой после родов возникли стойкая аменорея, утомляемость, слабость, потеря в массе тела [54]. По лабораторным данным отмечались гиперпролактинемия, сниженный уровень адренотропного гормона (АКТГ). Серологическое исследование крови показало наличие антител к поверхности аденогипофиза, по данным МРТ головного мозга выявлена картина ПТС. Возможно, что синдром ПТС и недостаточность АКТГ вызваны аутоиммунным разрушением желез. Высказано предположение о том, что синдром ПТС играет роль в развитии недостаточности АКТГ.

Об аутоиммунной природе феномена ПТС могут свидетельствовать факт существования этого синдрома у отца и двух его дочерей или наличие у одного пациента нескольких заболеваний, в основе которых лежат аутоиммунные нарушения (болезнь Шегрена, тиреоидит Хашимото, синдром ПТС).

Впервые ЛА был описан в 1962 г. Goudie и Pinkerton у женщины, на аутопсии которой были выявлены ЛА и тиреоидит Хашимото [57]. Гистологическая картина при ЛА такова: инфильтрация аденогипофиза лимфоцитами, плазмочитами и эозинофилами с лимфоидными фолликулами и интерстициальным фиброзом. Большинство пациентов с ЛА имеют сопутствующие аутоиммунные заболевания. Ряд авторов отмечают обязательное наличие в крови таких больных антител к поверхности клеток аденогипофиза. Часто ЛА сопровождается гиперпролактинемией. Однако до настоящего момента не выявлено корреляции между наличием циркулирующих антител к гипофизу и развитием гипофизарной недостаточности [46].

Жалобы

В большинстве случаев синдром ПТС встречается у женщин старше 50 лет и мужчин старше 60 лет, что, вероятно, связано с возрастной инволюцией гипофиза [22].

Основные жалобы больных, как правило, следующие: головные боли, головокружения, ухудшение памяти, повышение АД (гипоталамическое происхождение которого уточняется [72]), изменения зрения, жажда, отечность лица и конечностей, изменения половой функции, прибавка в массе тела, слабость, утомляемость, снижение работоспособности. Гипоталамический компонент может проявляться нарушением терморегуляции, чаще повышением температуры тела до субфебрильных цифр.

Самой распространенной жалобой при синдроме ПТС является головная боль. Она, как правило, постоянная, больше выражена в области лба, имеет оболочечный характер, т. е. возникает в результате натяжения твердой мозговой оболочки. Некоторые исследователи считают, что синдром ПТС следует предполагать у женщин с избыточной массой тела, среднего возраста, с ежедневной головной болью [16].

Более половины пациентов жалуются на избыточную массу тела [33, 67]. Надо отметить, что распределение подкожной

жировой клетчатки при ПТС неспецифично. Описан случай кушингоидного ожирения у пациентки без каких-либо других клинических и лабораторных признаков болезни Иценко—Кушинга, на МРТ головного мозга которой выявлена картина ПТС [19]. Авторы статьи подчеркивают важность поиска причин ожирения, особенно если оно сочетается с внешними признаками гипоталамо-гипофизарных заболеваний.

К редким жалобам больных с синдромом ПТС можно отнести снижение остроты зрения и ухудшение бокового зрения; водянистые выделения из носа, диагностируемые как ликворная ринорея. Спинномозговую ринорею как симптом ПТС впервые наблюдал Оттава в 1968 г. Ринорея [75], возникающая чаще при кашле, чихании, зачастую является единственным проявлением этого синдрома, что приводит к неправильной постановке диагноза аллергического или вазомоторного ринита и неверной лечебной тактике [26]. Причина ринореи — наличие сообщения между турецким седлом и ротовой полостью, которое периодически возникает при кашле или чихании [69]. Возникающая связь между супраселлярным субарахноидальным пространством и сфеноидальным синусом повышает риск развития менингита. Поэтому крайне важно разобраться в причинах ринореи.

Клиническая картина

Нередко синдром ПТС протекает бессимптомно и диагностируется случайно при томографическом исследовании. Клинические проявления синдрома ПТС условно можно разделить на 3 группы.

1. *Эндокринные нарушения.* Причиной нейроэндокринных расстройств при синдроме ПТС принято считать не компрессию секреторных клеток гипофиза, а сдавление его ножки и соответственно нарушения гипоталамического контроля над гипофизарными функциями в результате периодического возникающего нарушения поступления ингибирующих и рилизинг-факторов гипоталамуса. Это положение основано на отсутствии корреляции между степенью сдавления самого гипофиза и клиническими симптомами и подтверждено полиморфизмом и нестабильностью клинических нейроэндокринных расстройств.

Функциональное состояние гипофиза при синдроме ПТС изменяется у половины пациентов, а в ряде случаев ПТС может сочетаться с аденомами гипофиза [5]. Эндокринные нарушения при синдроме ПТС могут проявляться изменением тропных функций гипофиза без клинической симптоматики.

Для синдрома ПТС характерна гиперпролактинемия, приобретающая при динамическом наблюдении транзиторный характер: от нормы до умеренно повышенной [10]. Е. А. Мизецкая и соавт. предполагают, что при проведении пробы с парлоделом происходит быстрое (через 2 ч) снижение уровня пролактина, а через 4 ч его содержание достигает нормы, что является критерием первичности ПТС; при вторичном ПТС уровень пролактина не нормализуется. Selani и соавт. проводили изучение уровня пролактина на пробе с ТРГ у пациентов с первичным ПТС и пациентов с пролактиномами. Результаты исследования показали, что в обоих случаях ответ пролактина на ТРГ был снижен, поэтому ценность подобного теста для дифференциальной диагностики сомнительна. Стоит отметить, что более чем у половины пациентов с гиперпролактинемией снижены концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов крови. Гиперпролактинемия при синдроме ПТС в отдельных случаях не является фактором, препятствующим беременности, которая может протекать благоприятно и при сопутствующем остеопорозе [25].

При исследовании адrenoкортикотропной функции гипофиза лишь у незначительной части пациентов отмечен увеличенный уровень АКТГ. У половины больных наблюдаются снижение концентрации АКТГ в сыворотке крови и вторичная надпочечниковая недостаточность, чаще легко протекающая, а в ряде случаев ей сопутствует недостаточность соматотропного гормона (СТГ) [31]. Представляет интерес описание двух больных с синдромом ПТС и гиперсекрецией АКТГ при нормальном уровне кортизола, что, возможно, связано с продукцией АКТГ-пептида с низкой биологической активностью и последующим инфарктом кортикотрофов и развитием ПТС.

Функциональная активность коры надпочечников у части больных с ПТС снижена, что подтверждается при проведении стимуляционного теста с АКТГ. Напротив, существует длительное наблюдение за пациенткой со всеми признаками гиперкортицизма, у которой при МРТ исключена как кортикостерома, так и аденома гипофиза, не найден и эктопический источник продукции АКТГ. Повторные контрольные исследования сводились к одному диагнозу: синдром ПТС [71].

Изучение функции оси гипофиз—щитовидная железа показало, что вторичный гипотиреоз отмечался у 1/10 больных и сопровождался снижением уровня трийодтиронина, тироксина и повышением уровня тиреотропного гормона в крови. У такого же числа больных была выявлена субклиническая форма гипотиреоза, диагностируемая стимуляционной пробой с ТРГ.

Характерными нарушениями половой функции у женщин являются олигоменорея и аменорея. Нарушение гонадотропной функции у мужчин часто проявляется снижением либидо, олигоспермией, бесплодием. При углубленном исследовании оси гипофиз—яичники (семенники) в ряде случаев имел место вторичный гипогонадизм. Результаты проведения пробы с рилизинг-гормоном лютеинизирующего гормона у мужчин подтверждали гипофизарную природу гипогонадизма, а у женщин — гипоталамическую [14].

Секреция СТГ у пациентов с первичным ПТС в более чем половине случаев имеет тенденцию к снижению, как показано при исследовании на стимуляции инсулиновой гипогликемией, а частая ассоциация синдрома ПТС с заболеваниями, сопровождающимися недостатком СТГ, подтверждает эти данные. Примером может служить сочетание ПТС с врожденным синдромом септооптико-питуитарной дисплазии (агенезия прозрачной перегородки или мозолистого тела, гипоплазия зрительного нерва, недостаточность СТГ, АКТГ, тиреотропного гормона и избыток пролактина) [24].

В целом у больных с синдромом ПТС чаще наблюдается изменение функции передней доли гипофиза, реже — задней доли. Известен случай заболевания несахарным диабетом центрального происхождения в сочетании с гипогонадизмом, а по данным компьютерной томографии выявлен дефект диафрагмы турецкого седла и синдром ПТС [42]. На настоящий момент описано много случаев сочетания несахарного диабета и синдрома ПТС, что предполагает [34] большую вероятность развития несахарного диабета центрального происхождения на фоне синдрома ПТС.

Следует учесть, что при синдроме ПТС нередко наблюдаются пангипопитуитаризм и гипопитуитаризм [68]. Приводим пример одного случая из практики: женщину 64 лет обследовали по поводу стойкой гипонатриемии [55]. После полного клинического и лабораторного обследования поставлен диагноз пангипопитуитаризма, а по данным МРТ головного мозга — синдром ПТС.

Важно отметить, что ослабление тропных функций гипофиза иногда менее выражено при первичном ПТС, чем при вторичном, и не всегда требует заместительной терапии. Этот факт можно объяснить тем, что наличие опухоли гипофиза делает нарушения более глубокими.

2. *Неврологические нарушения.* Согласно наблюдениям невропатологов клиники А. М. Вейна, у больных с синдромом ПТС велика выраженность эмоционально-личностных, мотивационных и вегетативных расстройств [1]. Появление клинической симптоматики и ухудшение течения болезни связано непосредственно с обострением хронической стрессовой ситуации. У всех больных стрессовая обстановка оказывает влияние на уровень мозговых медиаторов, изменяя выработку ингибирующих и рилизинг-факторов гипоталамуса, что в последующем влияет на функцию гипофиза. Состояние стресса ухудшает течение часто имеющейся у больных с ПТС артериальной гипертензии, приводя к учащению вегетативных кризов, влияя на ликвородинамику.

Расхождение гипоталамо-гипофизарных связей при синдроме ПТС неизбежно нарушает все функции гипоталамуса, снижая адаптационные свойства и повышая предрасположенность к стрессу. В свою очередь это приводит к повышенному реагированию на стресс, что проявляется ухудшением течения заболевания, усугублением эмоционально-мотивационных и вегетативных расстройств. Схематично патологические изменения у пациентов с синдромом ПТС можно представить следующим образом.

Патология со стороны центральной нервной системы:

- цефалгический синдром, вызванный головной болью напряжения или увеличением внутричерепного давления,
- церебрастенический синдром без сосудистых поражений: снижение памяти, быстрая утомляемость, слезливость, снижение тонуса, нивелирующиеся на фоне отдыха и приема ноотропных, сосудорасширяющих препаратов;
- вестибулярный синдром: головокружения, шаткость и неуверенность походки.

Патология со стороны вегетативной нервной системы:

- жалобы кардиоваскулярного, гастроинтестинального, респираторного характера.

В связи с положением о повышенном давлении спинномозговой жидкости при синдроме ПТС исследовали зависимость внутричерепной гипертензии и функции гипофиза. Показано, что длительно повышенное давление на переднюю долю гипофиза приводило к снижению функции гипофиза [41]. Нарушенная ликвороциркуляция наблюдалась при гипофункции гипофиза у большинства больных, при нормальной функции гипофиза в меньшем количестве случаев, а при сопутствующей гиперпролактинемии занимала промежуточное положение. Деминерализация и узурация турецкого седла, свидетельствующие также о повышенном внутричерепном давлении, сочетались как с нормальной, так и с нарушенной функцией гипофиза.

Есть веские данные о том, что у пациентов с пангипопитуитаризмом до развития гипофизарной недостаточности в анамнезе отмечались цереброваскулярные эпизоды или менингоэнцефалит. Возможно, что эти пациенты перенесли острые приступы повышения внутричерепного давления, которые не компенсировались увеличением турецкого седла. Таким образом, последующая дисфункция гипофиза у некоторых больных вторично по отношению к нарушениям ликвороциркуляции.

3. Зрительные нарушения. Нарушения зрения различаются по характеру и степени выраженности [52]. Как правило, это могут быть снижение остроты зрения на один или оба глаза, изменения полей зрения [4], фотофобия. При длительном наблюдении выявляются колебания полей зрения, остроты зрения, состояния дисков зрительных нервов, что объясняется изменением ликвороциркуляции в базальных цистернах и степенью провисания зрительных нервов в полость турецкого седла.

Офтальмологическое исследование у пациентов с синдромом ПТС исключительно важно, так как изменения полей зрения и дисков зрительных нервов могут наблюдаться при открытоугольной глаукоме или глаукоме с низким или нормальным внутриглазным давлением, которая не является редкостью и может сочетаться с синдромом ПТС [64]. В связи с этим необходимо диагностировать глаукому как причину дефектов полей зрения, поскольку тактика лечения этих заболеваний различна.

Зрительные нарушения при синдроме вторичного ПТС имеют несколько другие корни: после оперативного вмешательства в области гипофиза возникает провисание зрительной хиазмы в область турецкого седла; после рентгенотерапии велик риск отрицательного воздействия радиации на сосудистую систему, возникновения васкулитов и нарушения зрения из-за сужения кровеносных сосудов.

По мере изучения синдрома ПТС установлено, что в половине случаев он может быть ассоциирован с другими эндокринными заболеваниями [12, 35, 76]. Подтверждением этого является сочетание ПТС с синдромом множественных эндокринных опухолей I-го типа [53], сахарным диабетом, кортикопипиной [32] и др. Нередка ассоциация синдрома ПТС и болезни Иценко—Кушинга [44]. В литературе есть сообщения и об ассоциации с болезнью Аддисона у пациентки, которая принимала глюкокортикоиды в течение 14 лет, а на МРТ головного мозга выявлена картина ПТС [9]. При исследовании гормонального статуса отмечался нарушенный выброс лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что могло быть проявлением как гипогонадизма, так и синдрома ПТС.

Наконец, синдром ПТС довольно часто может сочетаться с различными врожденными аномалиями (например, с синдромом Хенда—Шюллера—Крисчена [56]). В 1995 г. описан случай ПТС, при котором отмечалась недостаточность СТГ в сочетании с DIDMOAD-синдромом [70].

Распространенность синдрома ПТС у детей, согласно данной литературы, недооценена, хотя она составляет от 1 до 58% [51]. Установлено, что перинатальные события, меняя кровоснабжение гипофиза или воронки, способствуют формированию ПТС. Примечательно, что одни авторы считают важным учитывать наличие неблагоприятных перинатальных факторов в развитии ПТС, а другие утверждают, что они не имеют этиологического значения.

Как у взрослых, так и у детей при синдроме ПТС могут отмечаться гипофункция и гиперфункция гипофиза [73]. Наиболее часто среди эндокринных нарушений встречаются следующие: изолированная недостаточность гормона роста [58, 61] (возможно, связанная с биологически неактивной формой гормона роста), гипогонадотропный гипогонадизм, преждевременное половое развитие [62], задержка полового развития. Кроме того, следует отметить, что синдром ПТС может сочетаться с синдромом полигландулярной недостаточности у детей. Разноречивые мнения по поводу частоты встречаемости недостаточности СТГ и полигландулярной недостаточности у детей можно объяснить только полиморфизмом этого заболевания.

Таким образом, высокая частота встречаемости эндокринных расстройств при синдроме ПТС подчеркивает исключительную важность оценки функции гипофиза у лиц с этим заболеванием.

Диагностика

Диагноз синдрома ПТС ставят на основании результатов различных методов обследования.

Данные краниографии в боковой проекции обычно таковы: отсутствие изменений костной структуры и размеров турецкого седла, замкнутая цилиндрическая форма турецкого седла. У 1/3 больных обнаруживаются признаки повышения внутричерепного давления: гиперпневматизация пазухи основной кости, усиление сосудистого рисунка, пальцевые вдавления костей свода черепа, увеличение размеров турецкого седла с изменениями костной структуры. Характерные краниографические признаки обычно более выражены при вторичном ПТС.

Рентгенографию нельзя использовать в качестве единственного критерия для постановки диагноза ПТС, так как частота выявления интраселлярных опухолей и синдрома ПТС при проведении этого исследования почти одинакова. Однако еще нередки случаи, когда увеличенное турецкое седло расценивается как аденома гипофиза и предпринимается неоправданное хирургическое вмешательство, поэтому должно проводиться дальнейшее обследование.

Ранее надежным способом диагностики синдрома ПТС являлась пневмоэнцефалография, при которой полость турецкого седла в той или иной степени заполняется газом. В 76% случаев воздух хорошо контрастирует базальные цистерны и проникает в полость турецкого седла. В 24% наблюдений данные пневмоэнцефалографии не позволяют судить о наличии ПТС. В настоящее время эта методика не имеет практического применения в связи с высокой травматичностью и малой диагностической ценностью.

Большую разрешающую способность имеет компьютерная томография, сочетающаяся с введением контрастных веществ внутривенно или непосредственно в спинномозговую жидкость [60, 78]. В типичных случаях изменения локализованы ниже диафрагмы турецкого седла, дно турецкого седла симметрично расположено во фронтальной проекции и имеет замкнутую форму. Турецкое седло увеличено преимущественно в вертикальном размере, признаки истончения и эрозий кортикального слоя отсутствуют, на сагитальном срезе видно двухконтурное дно, нижняя линия которого толстая и четкая, а верхняя смазана.

Компьютерная томография у больных с вторичным ПТС зачастую выявляет понижение плотности ткани в его полости, но этот признак характерен также для эндоселлярных аденом гипофиза и неопухолевых кист, поэтому в дальнейшем диагностика должна направляться по пути поиска гиперпродукции гормонов. Предложено считать, что объем гипофиза до 150 мм³, выявляемый по данным компьютерной томографии, является критерием ПТС [40].

В случае, когда по данным компьютерной томографии определяется зона пониженной экзогенности, возникает необходимость проведения компьютерной цистернографии с амипаком. В соответствии с методикой проведения этого исследования контрастное вещество проникает в имеющееся арахноидное пространство и дает хорошее контрастирование ПТС, но в 2% случаев эта процедура неинформативна. Приведем такой пример: у пациентки с гиперпролактинемией по данным КТ головного мозга диагностировано ПТС, а при исследовании методом МРТ обнаружена локализованная в нижней части турецкого седла микропролактонома [74]. Более того, компьютерная томография сопряжена с аллергическими реакциями на эндолумбальное введение амипака. Компьютерная томография с контрастированием и пневмоэнцефалография являются инвазивными методами и сочетаются со значительной лучевой нагрузкой.

Современным диагностическим методом выявления синдрома ПТС является неинвазивный метод интраскопической диагностики — МРТ, основанная на явлении ядерно-магнитного резонанса [66]. Метод позволяет проводить исследование без применения ионизирующей радиации, введения йодистых веществ, исследование может проводиться многократно и в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях [45]. Состояние гипофиза и ликворопроводящей системы наиболее наглядно и информативно оценивается в сагитальном сечении. При сравнении картины МРТ головного мозга у здоровых лиц и пациентов с синдромом ПТС выявлено, что показатель относительной интенсивности сигнала деформированного гипофиза достоверно ниже, особенно на Т-эхо-изображении [30].

Картина ПТС на МРТ выглядит следующим образом [2]: в области неизмененного турецкого седла присутствует зона низкой интенсивности сигнала, имеющая четкое свечение при проведении "МР-миелографии", что трактуется как наличие в интраселлярной области жидкостного содержимого — ликвора, гипофиз при этом деформирован и приобретает форму серпа или полулуния толщиной 2—4 мм и распластан по дну турецкого седла. Многие работы, посвященные МРТ головного мозга при синдроме ПТС, позволяют сделать вывод о том, что диагностическая ценность МРТ при этой патологии достигает 100%.

Отечественные и зарубежные исследователи проблемы диагностики синдрома ПТС рекомендуют проведение МРТ головного мозга больным, длительно принимающим агонисты допамина, тиреоидные гормоны, а также пациентам с диагнозом гипопитуитаризма, так как эти факторы приводят к формированию ПТС.

Лечение

Лечение нейроэндокринных расстройств при синдроме ПТС зависит от клинической картины и показателей гормонального фона. Для улучшения гемодинамики в хиазмально-селлярной области показана дегидратационная и сосудистая терапия. Выраженность мотивационных и психовегетативных расстройств определяет введение в спектр лечебных мероприятий вегетотропных и психотропных препаратов.

Угроза потери зрения является показанием к хирургическому вмешательству [8]. В настоящее время за рубежом широкое распространение получило трансфеноидальное [79] экстрадуральное введение съемного воздушного шара [18], заполняющегося силиконом [50]. Альтернативным подходом является тампонада турецкого седла жиром [59], мышцей, хрящом или костью [3] с возможностью проведения одновременной аденомэктомии [7]. С помощью перечисленных методов уже через несколько дней выраженность головных болей и зрительных расстройств уменьшается, чего сложно было бы достичь в ряде случаев терапевтическими мероприятиями. Предложен также способ лечения прогрессирующей потери зрения при этом заболевании — трансфеноидальная хиазмэктомия [28], а у больных с внутричерепной артериальной гипертензией и ПТС с успехом применяют люмбоперитонеальное шунтирование.

Существует мнение о том, что сочетание спонтанной спинномозговой ринореи и прогрессирующих зрительных нарушений в комбинации с выраженной внутричерепной гипертензией является показанием к хирургическому лечению, например к тампонаде турецкого седла мышцей, хрящом [59].

Прогноз синдрома ПТС определяется степенью эндокринных, неврологических и офтальмологических нарушений. При адекватной симптоматической терапии можно обеспечить благоприятное течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Вознесенская Т. Г. // Врач. дело. — 1987. — № 4. — С. 98—99.
2. Дедов И. И., Зенкова Т. С., Беличенко О. И., Федина И. А. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 4. — С. 4—7.
3. Деев А. С. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1991. — № 10. — С. 106—108.
4. Мизещая Е. А., Снегирева Р. А. // Вопр. нейрохир. — 1984. — № 6. — С. 12—17.
5. Сметник В. П., Ратникова Ю. А. // Акуш. и гин. — 1979. — № 10. — С. 3—5.
6. Фофанова О. В., Петеркова В. А., Крюкова И. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 3. — С. 10—15.
7. Aihara H., Tamaki N., Ueyama T. et al. // No Shinkei Geka. — 1996. — Vol. 24, N 12. — P. 1119—1123.
8. Akiyama Y., Yamasaki T., Kagawa T. et al. // Nippon Rinsho. — 1993. — Vol. 51, N 10. — P. 2731—2736.
9. Ambrosi B., Riva E., Ferrario R. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1988. — Vol. 11, N 3. — P. 215—218.
10. Barbarino A., De Marinis L., Mancini A. et al. // Horm. Res. — 1987. — Vol. 27, N 3. — P. 141—151.
11. Bernasconi F., Giovanelli M. A., Papo L. // J. Neurosurg. — 1972. — Vol. 36. — P. 157—161.
12. Bianconcini G., Mazzali F., Candini R. et al. // Minerva med. — 1992. — Vol. 83, N 11. — P. 757—763.
13. Bjerre P. // Acta. neurol. scand. — 1990. — Suppl. 130. — P. 1—25.
14. Brismar K., Efendic S. // Neuroendocrinology. — 1981. — Vol. 32. — P. 70—77.
15. Busch W. // Virchow's Arch. Pathol. Anat. — 1951. — Bd 320. — S. 437—458.
16. Catarci T., Fiacco F., Bozzao L. et al. // Headache. — 1994. — Vol. 34, N 10. — P. 583—586.
17. Colby M. Y., Kearns T. P. // Proc. Mayo. Clin. — 1962. — Vol. 37. — P. 15—24.
18. Cybulski G. R., Stone J. L., Geremia G. et al. // Neurosurgery. — 1989. — Vol. 24, N 1. — P. 105—109.
19. Della Corte C., Della Corte R., Festa M. // Minerva med. — 1993. — Vol. 84, N 6. — P. 347—350.
20. Engels E. P. // Amer. J. Roentgenol. — 1958. — Vol. 80. — P. 1001—1004.
21. Farber M., Facog M. D., Turksoy R. N. et al. // Obstet. Gynecol. — 1977. — Vol. 49, N 1. — P. 23—53.
22. Foresti M., Guidali A., Susanna P. // Radiol. Med. (Torino). — 1991. — Vol. 81, N 6. — P. 803—807.
23. Forslund T., Saltevo J., Anttinen J. et al. // J. intern. Med. — 1992. — Vol. 232, N 1. — P. 87—90.
24. Fukutomi T., Masakado M., Takayanagi R. et al. // Fukuoka Igaku Zasshi. — 1990. — Vol. 81, N 12. — P. 396—401.
25. Georgiev D. B., Dokumov S. I. // Gynecol. Obstetr. Invest. — 1991. — Vol. 32, N 4. — P. 243—244.
26. Gonianakis M., Segas J., Kontou-Fili K. et al. // ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. — 1992. — Vol. 54, N 2. — P. 91—94.
27. Haisa T., Yoshida S., Ohkubo T. et al. // J. Neurosurg. — 1994. — Vol. 81, N 1. — P. 122—125.
28. Hamlyn P. J., Baer R., Afshar F. // Brit. J. Neurosurg. — 1988. — Vol. 2, N 2. — P. 277—279.
29. Hannerz J., Greitz J., Ericson K. // Headache. — 1994. — Vol. 34, N 2. — P. 95—98.

30. Hardjasudarma M., White K. E., Nandy I., Burns P. L. // South. med. J. — 1994. — Vol. 87, N 3. — P. 340—343.
31. Hatazoe T., Murakami Y., Umaki I. // Intern. Med. — 1995. — Vol. 34, N 7. — P. 688—691.
32. Ho K. L. // Mod. Pathol. — 1996. — Vol. 9, N 5. — P. 521—525.
33. Hundeshagen T., Besel R., Assmann H., Tuschy U. // Zentralbl. Neurochir. — 1987. — Bd 48, N 1. — S. 60—72.
34. Hung W., Fitz C. R. // Acta paediatr. — 1992. — Vol. 81, N 5. — P. 459—461.
35. Ichikawa K., Nishii Y., Hasizume K. et al. // Endocrinol. Jpn. — 1992. — Vol. 39, N 3. — P.
36. Jordan R. // Amer. J. Med. — 1977. — Vol. 62. — P. 569.
37. Kawano T., Kobayashi S., Ebizuka T. et al. // Ryumachi. — 1994. — Vol. 34, N 1. — P. 54—58.
38. Kelestimir F., Selcuklu A., Ozcan N. // Postgrad. med. J. — 1992. — Vol. 68, N 801. — P. 589—591.
39. Komatsu M., Kondo T., Yamauchi K. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67, N 4. — P. 633—638.
40. Krzysiek J., Gregorczyk A. // Przegł. Lek. — 1990. — Vol. 47, N 9. — P. 637—641.
41. Kulali A., Baykut L., von Wild K. // Neurol. Res. — 1990. — Vol. 12, N 2. — P. 99—102.
42. Lambert M., Gaillard R. C., Vallotton M. B. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1989. — Vol. 12, N 6. — P. 433—437.
43. Lopez de la Torre Casares M., Gargallo Fernandez M., Moreno Esteban B. et al. // Med. Clin. (Barc.). — 1990. — Vol. 95, N 1. — P. 1—4.
44. Mancini A., Calabro F., Lagonigro G. et al. // J. Nucl. Med. Allied. Sci. — 1990. — Vol. 34, N 2. — P. 59—66.
45. Martinez M., Martinez A., Martinez-Ramonde T. et al. // An. Med. interna. — 1996. — Vol. 13, N 12. — P. 584—588.
46. Mau M., Phillips T. M., Ratner R. E. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38, N 5. — P. 495—500.
47. Montalban J., Simo R., Sumalla J. et al. // Med. Clin. (Barc.). — 1991. — Vol. 97, N 3. — P. 107—109.
48. Mortara R., Norell H. // J. Neurosurg. — 1970. — Vol. 32. — P. 565—573.
49. Munoz Torres M., Cespedes Mas S., Diaz de Madrid J. et al. // Rev. Clin. Esp. — 1990. — Vol. 186, N 6. — P. 274—276.
50. Nagao S., Kinugasa K., Nishimoto A. // Surg. Neurol. — 1987. — Vol. 27, N 5. — P. 455—458.
51. Nass R., Engel M., Stoner E. et al. // Pediatr. Neurol. — 1986. — Vol. 2, N 4. — P. 224—229.
52. Niutta A., Scorgia G., Princi P. et al. // Ann. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 24, N 2. — P. 56—63.
53. Novoa Mogollon F. J., Carrillo Dominguez A., Puigdevall Gallego V. et al. // An. Med. interna. — 1989. — Vol. 6, N 2. — P. 89—91.
54. Okada K., Ishikawa S., Saito T. et al. // Endocrinol. Jpn. — 1986. — Vol. 33, N 1. — P. 117—123.
55. Okuno S., Inaba M., Nishizawa Y. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 34, N 2. — P. 299—307.
56. Panza N., Merola B., Colao A. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1996. — Vol. 19, N 1. — P. 43—47.
57. Pestell R. G., Best J. D., Alford F. P. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 33. — P. 457—466.
58. Pocecco M., de Campo C., Marinoni S. et al. // Helv. paediatr. Acta. — 1989. — Vol. 43, N 4. — P. 295—301.
59. Polyzoidis K. S., Fylaktakis M. // Zentralbl. Neurochir. — 1993. — Bd 54, N 3. — S. 128—132.
60. Pompili A., Iachetti M., Bianchini A. L. et al. // Neuroradiology. — 1987. — Vol. 29, N 1. — P. 93—94.
61. Querci F., Cattaneo O., Sileo F. et al. // Helv. paediatr. Acta. — 1987. — Vol. 42, N 1. — P. 49—53.
62. Rapaport R., Logrono R. // Clin. Pediatr. — 1991. — Vol. 30, N 8. — P. 466—471.
63. Robinson D. B., Michaels R. D. // Arch. intern. Med. — 1992. — Vol. 152, N 9. — P. 1920—1923.
64. Rouhiainen H., Terasvirta M. // Acta ophthalmol. — 1989. — Vol. 67, N 4. — P. 367—370.
65. Sastre J., Herranz de la Morena L., Megia A. et al. // Rev. Clin. Esp. — 1992. — Vol. 191, N 9. — P. 481—484.
66. Sato N., Ishizaka H., Matsumoto M. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1991. — Vol. 15, N 3. — P. 355—358.
67. Scardapane R., Cassano L., Barile S. et al. // Minerva endocrinol. — 1990. — Vol. 15, N 3. — P. 177—179.
68. Serpico P. C., Freeman J. S., Marks B. // J. Amer. Osteopathol. Assoc. — 1992. — Vol. 92, N 9. — P. 1172—1174.
69. Shreefster M. J., Friendlender R. L. // Ibid. — 1975. — Vol. 46. — P. 535—538.
70. Soliman A. T., Bappal B., Darwish A. et al. // Arch. Dis. Child. — 1995. — Vol. 73, N 3. — P. 251—253.
71. Spagnolli W., Ramponi C., Davi M. V., Francia G. // Ann. Ital. Med. int. — 1996. — Vol. 11, N 4. — P. 275—278.
72. Tokunga K., Ishikawa K. // Nippon Naika Gakkai Zasshi. — 1995. — Vol. 84, N 8. — P. 1231—1235.
73. Unsinn K., Glatzl J. // Padiatr. Padol. — 1991. — Bd 26, N 1. — S. 39—41.

74. Valensi P., Combes M. E., Perret G., Attali J. R. // J. Endocrinol. Invest. — 1996. — Vol. 19, N 5. — P. 293—297.
 75. Virie M., Czorny A., Roland J., Wayoff M. // Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac. — 1990. — Vol. 107, N 1. — P. 43—46.
 76. Watanabe M., Hotchi M. // Gan No Rinsho. — 1986. — Vol. 32, N 12. — P. 1610—1618.

77. Weiss S. R., Raskind R. // Int. Surg. — 1969. — Vol. 59. — P. 282—288.
 78. White M. C., Chahal P., Banks L., Joplin G. F. // Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 24, N 1. — P. 63—70.
 79. Yang Z., Wu Y., Zhao X. // Chung Hua Erh Pi Yen Hou Ko Tsa Chih. — 1994. — Vol. 29, N 1. — P. 45—47.

Поступила 27.08.98

◆ РЕФЕРАТ¹

Разработка методов контрацепции. Достижения в области контрацепции с использованием только прогестагена (Duery L. Contraceptive development. The Place of Progestogen — only // Orgyn. — 1997. — N 3. — P. 3—5)

До появления первых имплантатов прогестерона гормональная контрацепция сводилась к применению оральных средств и методу депо; в настоящее время метод использования имплантатов, эффективность и схема применения которого почти безупречны, открывает новые возможности для прогестагенов и их регулируемого высвобождения в течение продолжительных периодов времени.

По данным Кроксатто (профессора физиологии, руководителя фундаментальных исследований в области репродуктивной биологии и президента Чилийского Института репродуктивной медицины), при назначении прогестагенов в качестве единственного гормонального компонента осуществляются три специфические контрацептивные функции. Во-первых, они частично или полностью подавляют овуляцию в стелени, которая зависит от типа и дозы применяемого гормона. Во-вторых, они увеличивают вязкость секрета слизи в шейке матки, что препятствует движению сперматозоидов и, следова-

тельно, их движению вверх в поиске яйцеклетки. В-третьих, они уменьшают восприимчивость эндометрия к эмбриону так, что если сперматозоид и оплодотворяет яйцеклетку, возможности его имплантации в стенку матки в конечном счете равны нулю.

Отсутствие в препарате эстрогена снижает риск образования тромбов, а также частоту мигрени, тошноты и набухания молочных желез.

Прогестагеновый имплантат, который помог разработать Кроксатто, обладает, по его утверждению, 99% уровнем надежности и сохраняет активность в течение 5 лет. Имплантат вводится под кожу и высвобождает прогестаген левоноргестрел с постоянной низкой скоростью.

Для создания подкожного имплантата используется силиконовая резина, проницаемая для стероидов.

Метод имплантации имеет ряд преимуществ перед применением таблеток, содержащих прогестаген, и не самое последнее из этих преимуществ — устранение необходимости приема таблетки каждый день в одно и то же время.

В настоящее время Кроксатто занимается двумя недавно открытыми имплантационными контрацептивами, содержащими только прогестаген. Первый, уже запатентованный в США, основан на нестроне, легко всасывается через кожу и может применяться либо в виде крема для втирания в области живота либо в виде полоски силиконовой резины, размещаемой под ремешком наручных часов. Второй контрацептив представляет собой влагалитное кольцо, изготовленное из того же полимера и естественного гормона прогестерона.

¹ Подготовлен сотрудниками фирмы "Organon", Нидерланды.

◆ РЕЦЕНЗИЯ

© Е. В. СУРКОВА, М. Б. АНЦИФЕРОВ, 1999
 УДК 616-036.22(049.32)

Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера, 1998.

Книга профессоров Гарвардского университета Роберта Флетчера и Сьюзан Флетчер и профессора Университета штата Вашингтон Эдварда Вагнера, выпущенная издательством "Медиа Сфера", посвящена основным положениям новой, бурно развивающейся области знаний в медицинской науке — клинической эпидемиологии.

Концепция клинической эпидемиологии сформировалась на рубеже 80—90-х годов и по сути представляет собой руководство для врачей по принятию клинических решений. Подзаголовок книги "Основы доказательной медицины" отражает главный постулат клинической эпидемиологии: вся врачебная деятельность должна основываться на строго доказанных научных фактах. В наше время врач уже не может в своей работе опираться только на личный опыт и информацию, получаемую из учебников и лекций медицинских авторитетов. Основанием для врачебной деятельности должны являться результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, так как не все виды медицинской помощи подтверждаются в рамках таких исследований свою эффективность, а иногда может быть выявлено и отрицательное их воздействие. Современный врач должен уметь критически анализировать любую медицинскую информацию, поток которой в последние годы возрос многократно, а также правильно выбирать и читать специальную литературу. Монография "Клиническая эпидемиология" оказывается чрезвычайно полезной в этих новых условиях.

Книга состоит из следующих глав: "Отклонение от нормы", "Диагноз", "Частота событий", "Риск", "Прогноз", "Лечение", "Профилактика", "Случайность", "Изучение случаев", "Выявление причины".

В главе "Отклонение от нормы" рассматриваются разные типы клинических данных (качественные, порядковые, коли-

чественные и др.), а также важнейшие их характеристики: достоверность, воспроизводимость, интерпретируемость. Обсуждается понятие вариации и ее влияние на результаты измерений. Дается определение патологии как состояния организма.

В главе "Диагноз" излагаются принципы упрощения данных, приводятся рассуждения на тему точности результатов теста, подробно определяются соотношения чувствительности и специфичности. Определяется понятие "золотого стандарта".

Глава "Частота событий" посвящена характеристике таких часто используемых понятий, как распространенность и частота новых случаев, и методам их оценки. Следует отметить, что для всех терминов приводятся английские эквиваленты. В указанной главе также имеются подглавки "Соотношение между заболеваемостью, распространенностью и длительностью заболевания", "Систематическая ошибка в одномоментных исследованиях", "Анализ клинических решений", безусловно, представляющие интерес для клиницистов.

Характеристике факторов риска, их выявлению, применению и исследованию посвящена глава "Риск".

В главе "Прогноз" рассматриваются различные аспекты предсказания будущего течения болезни: дается описание исходов заболевания, приводится характеристика качества жизни, связанного с заболеванием и т. д. Определяются понятия "прогностические исследования" и "прогностические факторы". Раскрывается смысл терминов "рандомизация" и "стандартизация".

Глава "Лечение" содержит чрезвычайно полезную для врача любую специальности и статуса информацию, касающуюся исследования эффективности лечения. В ней подробно определяется сущность рандомизированных контролируемых испытаний. Обсуждаются термины "выборка", "плацебо", "слепой метод". Представлены также альтернативы рандомизирован-