

олигоменорее и при сохранившемся ритме менструаций, что свидетельствует о наиболее глубоких функциональных изменениях нейрогуморальной регуляции репродуктивной системы.

Таким образом, можно предположить, что в патогенетических механизмах ЮГС определенная роль принадлежит повышенной активности симпатико-адреналовой системы. По-видимому, повышение экскреции с мочой КА (А, НА, ДА) и содержания в крови С в острой (начальной) стадии заболевания приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. С прогрессированием заболевания и переходом его в хроническую стадию происходит относительное снижение экскреции с мочой КА и содержания в крови С, что, возможно, обусловлено подавлением функции КА- и С-продуцирующих структур.

Выводы

1. Экскреция с мочой катехоламинов и содержания в крови серотонина в динамике менструального цикла (ранней фолликулиновой и поздней лютеиновой фазах) существенно не различаются у здоровых девушек и у пациенток с юношеским гипоталамическим синдромом (ЮГС) в острой и хронической стадиях.

2. В острой стадии ЮГС повышены экскреция с мочой адреналина, норадреналина, дофамина и содержания в крови серотонина, что обусловлено, вероятно, активацией симпатико-адреналовой системы.

3. В хронической стадии ЮГС экскреция катехоламинов и содержание в крови серотонина снижены, по-видимому, в связи с подавлением функции симпатико-адреналовой системы по мере прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамская Е. И., Бабичев В. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1984. — № 1. — С. 36—42.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.453-008.61-089.15

В. М. Трофимов, А. П. Калинин, А. И. Нечай

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ЭНДОГЕННОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ¹

Кафедра абдоминальной хирургии (нач. — проф. В. М. Трофимов) Военно-медицинской академии, отделение эндокринной хирургии (руководитель — проф. А. П. Калинин) МОНИКИ

Длительное время методом выбора в лечении эндогенного гиперкортицизма были оперативные вмешательства на надпочечниках. Наиболее надежными в плане устранения проявлений заболевания они остаются и до сих пор. Однако с разработкой других методов лечения они утратили свою исключительность. С внедрением в клиническую практику методов протонной терапии и микрохирургии гипофиза вопрос о месте и объеме оперативных вмешательств на надпочечниках в

2. Бабичев В. Н. Нейрогормональная регуляция овариального цикла. — М., 1984.
3. Васильев В. Н., Чугунов В. С. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека. — М., 1985. — С. 9—17; 140—141.
4. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Колосова О. А. Вегетососудистая дистония. — М., 1981. — С. 79—126; 304—306.
5. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. — Минск, 1982. — С. 339—341.
6. Коренева Г. П., Шикаева Ф. В. // Акуш. и гин. — 1981. — № 12. — С. 15—17.
7. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. Э. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. — М., 1965. — С. 25—32.
8. Плехова Е. И., Левенец С. А. // Акуш. и гин. — 1987. — № 3. — С. 13—16.
9. Старкова Н. Т. // Патогенез и особенности клинического течения гипоталамо-гипофизарных заболеваний. — Калининград, 1986. — С. 3—5.
10. Тумилович Л. Г. // Акуш. и гин. — 1987. — № 3. — С. 3—6.
11. Feichtinger W., Kemeter P., Salzer H. et al. // Wien. klin. Wschr. — 1980. — Bd 92, N 10. — S. 365—368.
12. Hashimoto R., Kimura F. // Acta endocr. (Kbh). — 1987. — Vol. 116, N 3. — P. 357—363.
13. Ho K. J., Smythe A. G., Luzarus L. // Clin. Endocr. — 1984. — Vol. 20, N 1. — P. 53—63.
14. Knobil E. // Rec. Progr. Horm. Res. — 1974. — Vol. 30. — P. 1—46.
15. Knobil E. // Ibid. — 1980. — Vol. 36. — P. 53—88.
16. Knobil E., Plant T. M., Wildt L. et al. // Science. — 1980. — Vol. 207. — P. 1371—1373.

Поступила 12.01.93

R. G. Karabakhtsyan, Z. A. Avakyan — URINARY CATECHOLAMINE EXCRETION AND BLOOD SEROTONIN CONTENT IN PATIENTS WITH THE JUVENILE HYPOTHALAMIC SYNDROME

Daily urinary adrenalin, noradrenalin, dopamine excretion and blood levels of serotonin were measured over the course of the cycle in 8 healthy girls and in 52 patients with the juvenile hypothalamic syndrome in the acute and chronic stages. These parameters were found virtually the same in healthy girls and in those suffering from the hypothalamic syndrome in the course of the cycle or in patients during the acute and chronic stages of the condition. Urinary catecholamine excretion and blood serotonin levels were increased by 1.5-2 times in the acute stage of the syndrome and somewhat reduced in the chronic stage; this appears to be due to reduced activity of the sympathoadrenal system in the course of disease progress.

системе лечебных мероприятий у больных с эндогенным гиперкортицизмом стал особенно актуальным.

Трудности в выборе метода лечения обусловлены в значительной степени не раскрытыми до конца механизмами патогенеза эндогенного гиперкортицизма. Остаются нерешенными даже некоторые основополагающие моменты. Неясно, является ли болезнь однородной патологией или существует несколько ее вариантов, следует ли считать реальными все предположения о возможных путях развития заболевания или только некоторые из них, наконец, какой из существующих

¹ Доложено на симпозиуме «Хирургия надпочечников» (1—3/VII 1992 г., Санкт-Петербург). Печатается в порядке дискуссии.

для ее обозначения терминов является правильным.

У нас в стране используются два термина «болезнь» и «синдром» Иценко—Кушинга. Обычно под болезнью Иценко—Кушинга понимают гиперплазию клеток лучковой зоны коры надпочечников, а к синдрому Иценко—Кушинга относят опухоли коркового вещества надпочечников и АКТГ-эктопический синдром, а также заболевания с точно не установленным характером морфологических изменений в гипофизе и коре надпочечников.

Существующая практика использования терминов не исключает неясности в номенклатуре патологии. С этой точки зрения представляется целесообразной рекомендация ВОЗ в «Руководстве по Международной классификации болезней, травм и причин смерти» (1980 г.) о применении одного термина — «синдром Иценко—Кушинга». В зависимости от характера морфологических изменений следует уточнять диагноз: аденома, рак надпочечника или других органов.

Современные представления о патогенезе во многом дискуссионны, хотя к настоящему времени они претерпели не одно изменение. Успехи в исследовании эндокринной системы, накопление новых наблюдений вносили свои коррективы в понимание патогенеза заболевания.

В этой связи целесообразно вспомнить, что исследователи в разное время ведущее значение в развитии болезни придавали тем или иным изменениям в различных органах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Как известно, развитие заболевания, по мнению Кушинга, связано с питuitarным базофилизмом и, следовательно, первопричина его лежит в гипофизе. С увеличением числа наблюдений стало очевидным, что у многих больных не только нет базофильных аденом в гипофизе, но даже не увеличено число базофильных клеток. Кроме того, в тех случаях, когда выявлялись аденомы, они не всегда оказывались базофильными. В то же время иногда базофильные аденомы выявлялись в качестве случайной находки при отсутствии эндогенного гиперкортицизма.

Следует, вероятно, вспомнить также, что другим предположением была мысль о первичности поражения надпочечников. Особенно убедительной она казалась тогда, когда было доказано, что основные клинические и метаболические нарушения связаны с гиперпродукцией кортизола, а также стало ясно, что тотальная супраренэктомия приводит к устранению заболевания.

Вопрос о возможной роли дисцефальной области в развитии эндогенного гиперкортицизма долгое время практически не был предметом обсуждения. Из зарубежных авторов Р. Heipbecker [14] был одним из первых, кто высказал предположение, что гипоталамус, как он выразился, «является местом нарушения» при синдроме Кушинга. В 1971 г. А. Masson [18] назвал эту догадку «вдохновенной». Однако независимо от Р. Heipbecker это положение высказал Н. М. Иценко. К мысли о ведущей роли гипоталамуса он пришел не только на основании анатомических находок, но и с учетом патогенеза отдельных симптомов заболевания. При этом он находил, что изменения в гипоталамусе

тесно связаны с изменениями в гипофизе [2].

Не останавливаясь подробно на других аспектах патогенеза, мы хотели бы подчеркнуть, что указанные концепции развития заболевания в основной своей идее, отражающей локализацию первичных изменений или первичной «поломки» ГГНС, повлекшей нарушение связей в этой функциональной системе, сохранились и до наших дней и каждая из них за истекшее время получила дополнительные аргументы в свою пользу.

Концепция Кушинга о первичности поражения гипофиза с внедрением в практику микрохирургии приобрела особую убедительность. С помощью микрохирургической техники появилась возможность воздействовать только на то новообразование гипофиза, которое считается причиной возникновения болезни. Кроме того, непосредственный осмотр передней доли гипофиза позволяет хорошо ревизовать ее и удалить такие аденомы (микроаденомы), которые трудно или невозможно обнаружить до операции. Таким путем установлено, что аденомы гипофиза у больных встречаются чаще, чем их обычно диагностируют. По разным источникам, такие аденомы находят в 80—100 % случаев.

Создается впечатление, что патология гипофиза является существенной и, вероятно, единственной причиной синдрома Иценко—Кушинга, и ничто не способно поколебать это представление. Однако, несмотря на всю кажущуюся прочность его, оно начинает терять абсолютную убедительность, как только возникает вопрос, почему же после удаления аденомы гипофиза не всегда происходит устранение гиперкортицизма. Анализируя причины неудач, некоторые исследователи связывают их с техническими ошибками или неполноценной ревизией гипофизарной ямки, не позволившей выявить множественные аденомы или гиперплазию АКТГ-секретирующих клеток. С накоплением определенного опыта такого лечения стало ясно, что не все неудачи можно объяснить недостатками хирургической техники или ошибками диагностики. К тому же трудно связать 15—30 %, а тем более 50 % неудач, о которых сообщают ряд зарубежных авторов [12, 15, 17], только с этими причинами, особенно в тех случаях, когда считается, что техника операции отработана. Эти наблюдения привлекают особое внимание и убедительного объяснения пока не получили. Исключить внегипофизарные причины в развитии рецидива заболевания в этих случаях с уверенностью нельзя.

Подобная неопределенность в суждениях о возможных механизмах развития заболевания при отсутствии опухоли в других органах играет не последнюю роль в праве на существование иных теорий развития заболевания. С установлением влияния кортикотропин-рилизинг-фактора, или, как его чаще называют, кортиколиберина, на секрецию аденогипофизом АКТГ положение о первичном, «пусковом» механизме развития болезни, функциональных или морфологических изменений в гипоталамусе получило особое признание.

Придавая важное значение гиперпродукции АКТГ в развитии гиперплазии коры надпочечников, можно предполагать участие кортиколиберина в формировании аденоматозных изме-

нений в гипофизе. Развитие аденомы гипофиза, по мнению D. Krieger и M. Luria [16], может явиться результатом постоянной стимуляции кортикотропин-рилизинг-фактором. Следовательно, в этом случае она не является автономно функционирующей. H. Bricaire и J. Luton [11] полагают, что примерно в половине случаев аденома гипофиза не несет ответственности за наличие заболевания. Это представление о патогенезе не только дает объяснение успеху или неудаче гипофизарной хирургии, но и представляет возможность целенаправленного выбора метода лечения.

Сохраняет, однако, свое значение и концепция о ведущей роли надпочечников в патогенезе заболевания. При этом изменения, развивающиеся в них, признаются первичными. Это положение, выдвинутое на ранних этапах изучения патологии, считается убедительным для случаев опухолевого поражения коркового слоя надпочечников и сейчас. Новое в концепции проявляется в том, что первичными считаются и морфологические изменения другого характера. В последние годы нередкими стали сообщения, авторы которых высказывают предположение или приходят к представлению о первичной роли надпочечников в генезе заболевания даже при отсутствии в этой железе опухоли [5, 19, 21, 22].

Для обозначения этой формы болезни предложено особое название — «первичная адренокортикальная дисплазия».

Мы указали только на некоторые из выделяемых разными авторами форм патологии, но и такое разнообразие в достаточной степени отражает необычность и сложность патогенеза заболевания, а также всю мозаичность сложившихся о нем представлений. Многие вопросы остаются по-прежнему неясными.

В то же время все более убедительными кажутся представления тех авторов, которые предполагают патогенетическую гетерогенность болезни [3]. Однако такие представления прежде всего относятся к наблюдениям, в которых нет гормонально активной опухоли в надпочечниках, и авторы полагают, что в этих случаях заболевание может развиваться как в результате гипоталамических нарушений, так и вследствие первично гипофизарной дисфункции [1].

Теоретические изыскания и богатый практический опыт с несомненностью свидетельствуют о настоятельной необходимости дифференцированного подхода к лечению больных с эндогенным гиперкортицизмом. Для выбора же оптимального варианта лечения важно установить звено в цепи ГГНС, на которое целесообразно в первую очередь направить лечебное воздействие.

Естественно, решение этих вопросов существенно облегчается, когда хотя бы в одном из органов ГГНС обнаруживается опухоль.

При наличии новообразования в надпочечниках все единодушны в том, что опухоль нужно удалить. Но такого единодушия нет при решении вопроса об объеме операции, когда речь идет о доброкачественном новообразовании. Одни авторы, опасаясь возможного злокачественного характера опухоли, полагают необходимым убрать опухоль вместе с остатком надпочечника [4], другие

удаляют только гормонально активную аденому [7, 24].

Стремление к ограничению объема операции объясняется желанием уменьшить угрозу развития у оперированных больных хронической надпочечниковой недостаточности. Известно, что восстановление функции коры противоположного надпочечника — процесс достаточно длительный и не всегда полный. Поэтому понятно стремление хирургов сохранить как можно большую часть не пораженной опухолью ткани надпочечника.

Если решение этого вопроса определяется возможностями осуществления срочного гистологического исследования, то вопрос о трактовке самого понятия опухоли коркового вещества надпочечника, являющегося проблемным, продолжает дискутироваться.

Дело в том, что не всякое доброкачественное новообразование следует считать аденомой. Часть из них необходимо относить к аденоматозной (нодулярной) гиперплазии. В то же время определить границу между этими состояниями даже при гистологическом исследовании не всегда возможно.

Универсальность решения вопроса об отношении выявляемого при синдроме Иценко—Кушинга адренокортикального образования к опухоли по наличию или отсутствию атрофии внеопухолевой надпочечниковой ткани — правило, которое до сих пор применяется многими практическими хирургами, вызывает серьезные сомнения. Этот дифференциально-диагностический признак не является постоянным. Атрофия внеопухолевой ткани не всегда обнаруживается при аденоме коркового вещества [10, 20, 23, 25]. Не всегда выявляются атрофические изменения даже в случаях раковых опухолей, гормональная активность которых при синдроме Иценко—Кушинга кажется несомненной [9, 13]. На практике это приводит к парадоксальной ситуации, когда при отсутствии атрофии внеопухолевой ткани надпочечников хирург или патологоанатом, обнаружив характерную по морфологическим признакам опухоль коркового слоя железы, вынужден «не верить своим глазам» и не считать ее новообразованием, хотя она и достигает многих десятков граммов.

Таким образом, казалось бы, теоретическая проблема — о дифференциально-диагностических критериях гиперплазии и опухоли — имеет очень важное практическое значение. Это особенно демонстративно при решении вопроса об объеме оперативного вмешательства на надпочечниках, который при аденоме и гиперплазии, как известно, существенно различается.

В результате специально проведенных группой авторов из Военно-медицинской академии исследований выдвинуто предложение, позволяющее по-новому подойти к решению вопроса о характере новообразования в надпочечниках у тех больных с эндогенным гиперкортицизмом, у которых нет признаков атрофии внеопухолевой ткани [6, 8]. Предлагается оценивать клеточный состав опухоли с учетом результатов дексаметазоновой пробы.

Исследования в этом направлении должны быть продолжены, и, возможно, будут найдены другие, более короткие пути дифференциальной

диагностики гиперплазии и опухоли коры надпочечников.

Эта проблема важна и еще с одной стороны. В настоящее время нередко в качестве случайной находки выявляются небольшие опухоли в надпочечниках у лиц без признаков эндогенного гиперкортицизма. Хирургическая тактика в этих случаях во многом определяется ответом на вопрос: обнаруженное объемное образование надпочечника есть проявление аденоматозной гиперплазии или существования истинной опухоли?

Трудности трактовки функциональной значимости образований в надпочечниках при эндогенном гиперкортицизме возникают не только в случаях обнаружения отдельных крупных узлов. Они могут быть, и когда в обоих надпочечниках обнаруживаются одиночные или множественные образования очень небольших размеров, часто определяемые только под микроскопом.

Появлению аденоматозных узелков в надпочечниках придается неодинаковое значение. Истинная же роль их неизвестна. В то же время у больных с эндогенным гиперкортицизмом они встречаются часто и почти всегда. Вопрос об их функциональной значимости при столь значительной частоте привлекает особое внимание. Убедительным кажется представление, что их появление отражает гиперреактивность надпочечников, которая обусловлена стимуляцией АКТГ. Однако имеются сообщения, в которых наглядно показано, что аденоматозно измененные надпочечники могут функционировать автономно, подобно аденокортикальной опухоли, и, как мы уже указывали, для этой формы заболевания предложено особое название — «первичная аденокортикальная дисплазия», «микронодулярная адренальная болезнь». Методом выбора в этих случаях несомненно следует считать оперативное вмешательство на надпочечниках.

Как бы часто или редко ни встречались в практике те или иные формы эндогенного гиперкортицизма, существование их неоспоримо. Патогенетическая гетерогенность болезни присуща как безопухолевым, так, вероятно, и опухолевым формам. Необходимость дифференцированного подхода к лечению безусловна.

Как можно понять из изложенного, мы не касались всего арсенала методов лечения эндогенного гиперкортицизма, в том числе комбинированных с включением адреналэктомии, а обо-

значили те аспекты проблемы лечения, которые связаны только с операциями на надпочечниках и гипофизе, полагая, что даже в этих хорошо известных ситуациях адекватное решение возможно лишь в контексте понимания патогенетической сущности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатырев О. П. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения болезни Иценко—Кушинга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1989.
2. Иценко Н. М. К клинике и патогенезу церебральных вегетативных синдромов в связи с учением о межоточного-гипофизарной системе.— Воронеж, 1946.
3. Калинин А. П. и др. // Клин. мед.— 1991.— № 8.— С. 93—95.
4. Комиссаренко И. В., Рыбаков С. И. // Клин. хир.— 1984.— № 12.— С. 5—6.
5. Марова Е. И. и др. // Сов. мед.— 1980.— № 3.— С. 15—20.
6. Нечай А. И. и др. // Вестн. хир.— 1980.— № 7.— С. 18—24.
7. Трофимов В. М. Хирургическое лечение больных с гиперкортицизмом (синдром Иценко—Кушинга) при различных морфологических изменениях в надпочечниках: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1986.
8. Трофимов В. М. // Синдром Иценко—Кушинга.— Л., 1988.— С. 125—156.
9. Anderson D. C., Child D. F. et al. // Clin. Endocr.— 1978.— Vol. 9, N 1.— P. 1—14.
10. Bertagna C., Orth D. N. // Amer. J. Med.— 1981.— Vol. 71, N 5.— P. 855—875.
11. Bricaire H., Luton J. P. // Bull. Acad. Med. (Paris).— 1980.— Vol. 164, N 7.— P. 670—674.
12. Brunicaudi F. C. et al. // Surgery.— 1985.— Vol. 98, N 7.— P. 1127—1139.
13. Dix V. W. // Brit. J. Urol.— 1963.— Vol. 35, N 4.— P. 356—366.
14. Heinbecker P. // Medicine (Baltimore).— 1944.— Vol. 23, N 3.— P. 225—247.
15. Hunt T. K. et al. // Brit. J. Surg.— 1984.— Vol. 71, N 12.— P. 983—986.
16. Krieger D. T., Luria M. // J. clin. Endocr. Metab.— 1976.— Vol. 43, N 5.— P. 1179—1180.
17. Luton J. P. et al. // Ann. Endocr.— 1983.— Vol. 44, N 1.— P. 39—42.
18. Masson A. S. // Proc. roy. Soc. Med.— 1971.— Vol. 64, N 7.— P. 749—752.
19. Meador C. K. et al. // J. clin. Endocr. Metab.— 1967.— Vol. 27, N 9.— P. 1255—1263.
20. Mitty H. A. et al. // Radiology.— 1977.— Vol. 122, N 1.— P. 89—94.
21. Oelkers W. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1986.— Vol. 113, N 3.— P. 370—377.
22. Ruder H. J. et al. // J. clin. Endocr. Metab.— 1974.— Vol. 39, N 6.— P. 1138—1147.
23. Sehtingart D. E. et al. // Cancer (Philad.).— 1968.— Vol. 22, N 5.— P. 1005—1013.
24. Scott H. W. // Proc. nat. Cancer Conf.— 1973.— N 7.— P. 513—521.
25. Scott H. W. et al. // Ann. Surg.— 1985.— Vol. 201, N 5.— P. 586—592.

Поступила 10.01.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.441-003.822-055.5/7-07

А. Д. Макаров, Э. Н. Базарова, Г. И. Козлов

ОБ АССОЦИАЦИИ МНОГОУЗЛОВОГО КОЛЛОИДНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА С НЕКОТОРЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ

Эндокринологический научный центр (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Группа болезней с наследственным предрасположением составляет 92 % от общей патологии человека [3]. Для их развития важны конкретные взаимоотношения той или иной степени наследственного предрасположения и силы влияния вредных факторов среды [1, 5]. К особенностям

этой группы болезней относятся высокая частота распространения в общей популяции, наличие половых различий в частоте заболеваний, выраженная вариабельность возраста, в котором появляются симптомы заболевания, а в семейных случаях более раннее начало и утяжеление кли-