

патогенезе гипертензии у женщин, больных ожирением. Однако для уточнения характера и механизмов данного участия необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. Параметры АД у женщин, больных ожирением, прямо коррелируют с базальным уровнем ИРИ. Это позволяет предположить, что увеличение содержания инсулина в сыворотке может играть определенную роль в механизмах повышения АД при ожирении у женщин.

2. Уровень АД у женщин в возрасте 18–37 лет, больных ожирением прямо зависит от степени выраженности ожирения и от продолжительности заболевания, но не зависит от возраста больных.

3. Уровень гиперинсулинизма у женщин, больных ожирением, не зависит от степени избытка массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Углов Б. А., Котельников Г. П., Углова М. В. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях. — Самара, 1994.
2. DeFronzo R. A., Ferrannini E. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 2. — P. 173–194.

3. Gelay A., Felber J. P., Jequier E. et al. // Diabet. Metab. Rev. — 1988. — Vol. 4, N 6. — P. 727–747.
4. Johnson D., Prudhomme D., Despres J. P. et al. // Int. J. Obes. — 1992. — Vol. 16. — P. 881–890.
5. Lucas C. P., Estigarribia J. A., Darga L. L. et al. // Hypertension. — 1985. — Vol. 7, N 6. — P. 702–706.
6. Manicardi V., Camellini L., Bellodi G. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62, N 11. — P. 1302–1304.
7. Modan M., Halkin H., Almog S. et al. // J. clin. Invest. — 1985. — Vol. 75, N 7. — P. 809–817.
8. Pollare T., Lithell H., Berne C. // Metabolism. — 1990. — Vol. 39, N 2. — P. 167–174.
9. Weinsier R. L., Norris D. J., Birch R. et al. // Int. J. Obes. — 1986. — Vol. 10, N 1. — P. 11–17.

Поступила 23.11.95

M.M. Ginzburg, G.S. Kozupitsa, O.V. Sergeyev — INSULIN CONTENT AND ARTERIAL PRESSURE IN OBESE WOMEN

Summary. The pathogenesis of hypertension developing in obesity is still to be studied. Hyperinsulinism and insulin resistance are believed to contribute to it. A relationship between the levels of basal and glucose-stimulated immunoreactive insulin (IRI) and arterial pressure (AP) has been studied in 36 women aged 18 to 37 suffering from obesity of the first-fourth degrees. Basal IRI level was appreciably increased and directly correlating with systolic and diastolic AP, but not related to body weight excess. AP directly depended on the degree of obesity and disease standing, but not on patient's age. These data permit us to conclude that insulin contributes to the pathogenesis of hypertension in obese women, but further studies are needed to elucidate the type and mechanisms of this contribution.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.432-006.55-06:616.432-008.6]-07

В. В. Вакс, Е. И. Марова, Н. П. Гончаров, С. Ю. Касумова, Б. А. Кадашев

ПРОЛАКТОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С "НЕАКТИВНОЙ" АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН А. Н. Коновалов) РАМН, Москва

При "неактивных" аденомах гипофиза (НАГ), составляющих 1/4 опухолей гипофиза [6], клинически не наблюдаются типичные гиперсекреторные признаки и симптомы, а при радиоиммунологическом анализе не обнаруживается повышение в крови уровня гипофизарных гормонов, за исключением небольшой или умеренной гиперпролактинемии [4, 5, 8, 9], которая может встречаться у некоторых пациентов, особенно имеющих большие опухоли, и сопровождается синдромом галактореи—аменореи у женщин и нарушением половых функций у мужчин, что нередко приводит к гипердиагностике пролактином [9, 12]. Повышение у крови концентраций пролактина (ПРЛ) при таких опухолях объясняется так называемым "эффектом пересеченной ножки" гипофиза [10]. Предполагается, что растущая опухоль сдавливает или повреждает гипоталамус или гипофизарную ножку, посредством этого подавляются синтез, выделение или аденогипофизарный транспорт дофамина, который считается главным гипоталамическим фактором, ингибирующим секрецию ПРЛ. Мы проанализировали ретроспективно, после верификации диагноза с помощью электронно-микроскопического исследования удаленной ткани, состояние пролактотрофной функции гипофиза у больных с НАГ.

Материалы и методы

Обследовано 23 больных (15 женщин и 8 мужчин) в возрасте 18–63 лет с НАГ. У 10 обследованных клинически не выявлено эндокринных нарушений, у 3 диагностирован пангипопитуитаризм. По данным электронно-микроскопического исследования у этих 13 больных обнаружено 6 онкоцитом, 7 0-клеточных аденом. Среди других 10 больных у 7 женщин был синдром галактореи—аменореи, у 3 мужчин — снижение либидо и потенции. Электронно-микроскопически выявлено 2 онкоцитомы и 8 0-клеточных аденом. В дооперационном периоде у всех больных для оценки пролактотрофной функции гипофиза были исследованы базальный сывороточный уровень ПРЛ, концентрация ПРЛ в ответ на пробу с тиролиберином (ТРГ), который вводили внутривенно в дозе 500 мкг. Кровь брали перед введением ТРГ, через 20, 40, 60, 90 и 120 мин после введения препарата. Определяли также концентрацию ПРЛ в ответ на пробу с парлоделом (кровь брали до приема 2,5 мг парлодела per os, через 2 и 4 ч).

Для изучения роли гипоталамических факторов исследования суточные колебания содержания ПРЛ в крови у 15 больных с НАГ. Кровь для изучения суточных колебаний ПРЛ брали в 8, 16, 23 и 4 ч. Кроме того, для изучения функции гипофиза исследовали уровень других тропных гормонов крови: ТТГ, ЛГ, ФСГ, СТГ. Исследование уровня гормонов проводили радиоиммунологическим методом.

Всем 23 больным была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастным усилением. У 4 больных обнаружили эндосellarную аденому, у 19 — экстраселлярную аденому (преимущественно с супрапараселлярным ростом). 14 (60,8%) больным произведена транскраниальная аденомэктомия, 9 (39,2%) — трансфеноидальная. Электронно-микроскопическое исследование осуществляли по ранее описанному методу [4].

Изменение концентрации ПРЛ (в Мед/л) в ходе пробы с ТРГ у пациентов контрольной группы и у больных с НАГ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Минута пробы					
	0-я	20-я	40-я	60-я	90-я	120-я
КрГ ($n = 9$)	298 $\pm$ 49	2602 $\pm$ 368	1980 $\pm$ 275	1530 $\pm$ 148	1067 $\pm$ 151	751 $\pm$ 133
p		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
НПРЛ ($n = 12$)	401 $\pm$ 122	1184 $\pm$ 423	995 $\pm$ 332	784 $\pm$ 239	647 $\pm$ 188	531 $\pm$ 223
p		< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	> 0,05
ГПРЛ ($n = 11$)	817 $\pm$ 283	1411 $\pm$ 689	1240 $\pm$ 392	1013 $\pm$ 253	919 $\pm$ 243	838 $\pm$ 254
p		< 0,01	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
$p_{\text{КрГ-НПРЛ}}$	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
$p_{\text{КрГ-ГПРЛ}}$	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
$p_{\text{НПРЛ-ГПРЛ}}$	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание. p — достоверность различий с базальным уровнем. КрГ — контрольная группа. Здесь и в табл. 2, 3: НПРЛ — больные с НАГ с нормопролактинемией, ГПРЛ — больные с НАГ с гиперпролактинемией.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При исследовании базального уровня тропных гормонов гипофиза у больных с НАГ была выявлена низкая концентрация СТГ (средний уровень $0,7 \pm 1,2$ нг/мл). Концентрация ТТГ у всех больных была в пределах нормы, кроме лиц с клинической картиной пангипопитуитаризма, у которых уровень ТТГ составлял $0,12 \pm 0,2$ Мед/л (норма $0,23-2,9$ Мед/л). 6 больных имели повышенную концентрацию гонадотропинов (2 больных — ЛГ, 3 больных — ФСГ и 1 больной — как ЛГ, так и ФСГ).

У 11 (47,8%) больных была выявлена умеренная гиперпролактинемия от 486 до 1880 Мед/л при норме < 467 Мед/л для мужчин и < 613 Мед/л для женщин. Мы проанализировали зависимость между уровнем ПРЛ и размером аденомы. Были получены следующие результаты: у всех больных с эндосellarной аденомой содержание ПРЛ в сыворотке крови было в пределах нормы — $287,4 \pm 76$ Мед/л (от 175 до 360 Мед/л), тогда как у больных с супрасellarным ростом аденомы гипофиза концентрация ПРЛ была повышена — $773,4 \pm 224$ Мед/л (от 468 до 1288 Мед/л; $p < 0,001$). В ряде случаев повышение уровня ПРЛ

было обнаружено при повторном его определении. Таким образом, гиперпролактинемия при НАГ, по-видимому, связана с нарушением гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений при больших размерах аденомы и имеет, возможно, непостоянный характер (так называемая транзиторная гиперпролактинемия).

Реакция ПРЛ на ТРГ. При анализе реакции ПРЛ на ТРГ мы разделили больных на 2 группы: с нормо- и гиперпролактинемией. Изменение содержания ПРЛ в периферической крови больных в ходе пробы с ТРГ представлено в табл. 1. Для пациентов контрольной группы была характерна высокая реактивность секреции ПРЛ в ответ на действие ТРГ. Из табл. 1 видно, что через 20 мин пробы содержание ПРЛ в крови достигало максимума, увеличиваясь в 9 раз, через 120 мин пробы содержание гормона в крови резко снижалось, хотя и не возвращалось к исходному уровню. У мужчин контрольной группы увеличение уровня ПРЛ через 20, 40, 60 мин пробы было достоверно ниже, чем у женщин, и концентрация максимальная увеличивалась в 7 раз.

У больных с НАГ как с нормо-, так и с гиперпролактинемией (у женщин и мужчин) введение ТРГ также приводило к повышению концентрации ПРЛ, но оно было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Максимальный уровень гормона в контрольной группе составил 2602 ± 368 Мед/л. У пациентов с нормо- и гиперпролактинемией максимальные показатели ПРЛ также были зарегистрированы через 20 мин пробы и составили соответственно 1184 ± 423 и 1411 ± 689 Мед/л ($p < 0,05$ по отношению к контрольной группе).

Между группами с нормо- и гиперпролактинемией получено достоверное различие: по абсолютным значениям — только через 40 и 60 мин пробы, а по проценту прироста к базальному уровню ПРЛ — во всех временных интервалах пробы (рис. 1).

М. Riedel и соавт. [11] при ретроспективном анализе результатов пробы с ТРГ у больных с ПРЛ-положительными (пролактиномами) и ПРЛ-негативными опухолями, сочетающимися с умеренной гиперпролактинемией, обнаружили больший процент увеличения уровня ПРЛ при ПРЛ-негативных опухолях (37%), чем при ПРЛ-положительных (9%), но с широким размахом ответа и заключи-

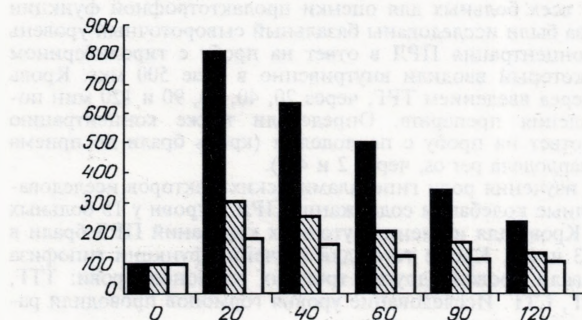


Рис. 1. Реакция ПРЛ в ответ на введение ТРГ (500 мкг внутривенно) в контрольной группе (столбики со штриховкой в клетку) и у больных с НАГ в группах с нормопролактинемией (столбики с косой штриховкой) и гиперпролактинемией (светлые столбики).

По оси ординат — процент увеличения от исходного уровня; по оси абсцисс — время после введения ТРГ (в мин).

Таблица 2

Изменение концентрации ПРЛ (в Мед/л) в ходе пробы с парлоделом у пациентов контрольной группы и у больных с НАГ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Час пробы		
	0-й	2-й	4-й
КрГ ($n = 7$)	345 $\pm$ 54	205 $\pm$ 73	109 $\pm$ 64
p		< 0,05	< 0,05
НПРЛ ($n = 6$)	439 $\pm$ 90	260 $\pm$ 85	139 $\pm$ 80
p		< 0,05	< 0,05
ГПРЛ ($n = 7$)	947 $\pm$ 204	538 $\pm$ 286	315 $\pm$ 298
p		< 0,05	< 0,05
$p_{\text{КрГ-НПРЛ}}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05
$p_{\text{КрГ-ГПРЛ}}$	< 0,05	< 0,05	< 0,05
$p_{\text{НПРЛ-ГПРЛ}}$	< 0,05	< 0,05	< 0,05

ли, что у больных с аденомой гипофиза с умеренной гиперпролактинемией дифференциальная диагностика по базальным гормональным уровням и по их ответу на ТРГ-тест не может дать достоверных результатов. По данным литературы [7], нормальным ответом считается удвоение базального уровня ПРЛ в ответ на введение ТРГ. В нашем исследовании в обеих группах происходило увеличение уровня ПРЛ после введения ТРГ — в группе с нормопролактинемией максимальное увеличение было в 3 раза, с гиперпролактинемией — в 2 раза, но по сравнению с контрольной группой реакция имела гипоергический характер в обеих группах. Индивидуальный анализ показал, что в группе с гиперпролактинемией у 4 больных (у 3 мужчин и 1 женщины) реакция на ТРГ отсутствовала.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с НАГ независимо от базального уровня ПРЛ отмечается нарушение секреции ПРЛ в ответ на введение ТРГ, связанное, по-видимому, со снижением тонуса дофаминергической регуляции или снижением чувствительности пролактотрофов на стимуляцию ТРГ в условиях механического сдавления опухолью нормального аденогипофиза. У больных с базальной гиперпролактинемией эти нарушения более выражены.

Реакция ПРЛ на парлодел. При острой нагрузке парлоделом было получено достоверное снижение концентрации ПРЛ в крови через 2 и 4 ч пробы как в контрольной группе, так и у больных с нормо- и гиперпролактинемией. Наибольшее снижение концентрации было отмечено через 4 ч пробы — уровень ПРЛ уменьшился в 3 раза во всех группах (табл. 2). При сравнении процента снижения уровня ПРЛ между группами с нормо- и гиперпролактинемией и контрольной группой различий не получено. Снижение концентрации ПРЛ у больных с НАГ с умеренной гиперпролактинемией в ответ на острую нагрузку парлоделом (более чем на 50%, как и у здоровых) подтверждает функциональный характер гиперпролактинемии у больных с НАГ.

Учитывая данные некоторых авторов [1, 2, 7] о том, что у больных с макропролактиномами при пробе с парлоделом отмечается отсутствие существенных сдвигов в концентрации ПРЛ в крови, т. е. имеется рефрактерность клеток опухоли к до-

Таблица 3

Изменение концентрации ПРЛ в течение суток у здоровых людей и больных с НАГ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Время исследования			
	8 ч	16 ч	23 ч	4 ч
Контрольная	556 $\pm$ 42	399 $\pm$ 41	452 $\pm$ 84	1127 $\pm$ 162*
НПРЛ	449 $\pm$ 172	392 $\pm$ 144	516 $\pm$ 331	652 $\pm$ 340*
ГПРЛ	807 $\pm$ 249	744 $\pm$ 236	775 $\pm$ 231	818 $\pm$ 220

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$ по отношению к 16 ч.

фаминергическому агонисту, можно использовать пробу с парлоделом при наличии макроаденомы и средней гиперпролактинемии для дифференциальной диагностики между гиперпролактинемией функционального и секреторного характера.

Биоритм ПРЛ. Суточный ритм колебаний уровня ПРЛ у здоровых людей характеризуется более низким уровнем гормона в крови в дневное время и наиболее высоким в вечерние, ночные и ранние утренние часы. И. И. Дедов и В. И. Дедов в своей работе [3] отмечают сонзависимую секрецию ПРЛ, т. е. сон (а не время суток) является основной детерминантой повышения концентрации ПРЛ в крови в ночное время. Колебания концентрации ПРЛ у больных с НАГ с нормо- и гиперпролактинемией, а также в контрольной группе представлены в табл. 3. У больных с нормопролактинемией и у здоровых выявлено достоверное повышение концентрации ПРЛ в ночное время в отличие от больных с НАГ с гиперпролактинемией, у которых отсутствует ночной пик ПРЛ ($p > 0,05$). При индивидуальном анализе оказалось, что 2 больных с нормопролактинемией и гигантскими аденомами также не имели ночного пика ПРЛ, и характер секреции был монотонным, а у 2 больных со средними размерами аденомы и гиперпролактинемией наблюдался ночной пик ПРЛ, в связи с этим мы проанализировали зависимость наличия биоритма ПРЛ от размера НАГ. Оказалось, что у больных с интраселлярной и среднего размера аденомой (1-я группа — 4 больных) имелся ночной пик ПРЛ, а у больных с большими и гигантскими аденомами (2-я группа — 10 больных) он отсутствовал (рис. 2).

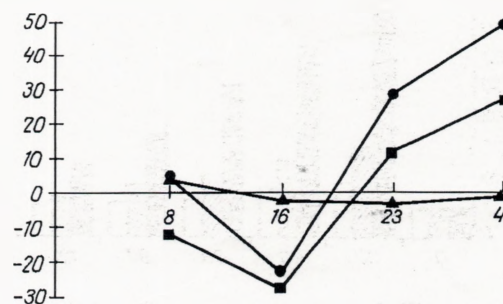


Рис. 2. Динамика секреции ПРЛ в течение суток у здоровых (кружок), больных с НАГ со средними (квадрат) и большими (треугольник) размерами аденомы гипофиза.

По оси ординат — процентное отношение к среднесуточной концентрации ПРЛ; по оси абсцисс — время (в ч).

Таким образом, у больных с НАГ при наличии большой или гигантской аденомы, видимо, при полном сдавлении опухолью ножки гипофиза происходит нарушение гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений, в результате которого нарушаются суточные колебания уровня ПРЛ.

Выводы

1. У 48% больных с НАГ встречается умеренная гиперпролактинемия, которая нередко сопровождается галактореей—олигоаменореей у женщин и нарушением половых функций у мужчин.

2. Гиперпролактинемия при НАГ носит функциональный характер (связана с нарушением гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений при больших размерах аденомы), что подтверждается результатами пробы с парлоделом, на фоне которой у больных с НАГ наблюдается снижение уровня ПРЛ более чем на 50%, как и у здоровых людей.

3. У больных НАГ как с нормо-, так и с гиперпролактинемией наблюдается снижение реакции ПРЛ на стимулирующее действие тиролиберина, которое более выражено при гиперпролактинемии.

4. Выявлено отсутствие суточного биоритма ПРЛ у больных с НАГ, наблюдающееся при больших и гигантских аденомах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. Дифференциальная диагностика и лечение аденом гипофиза и синдрома гиперпролактинемии (эндокринологические аспекты): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
2. Герасимов Г. А., Балаболкин М. И. // Тер. арх. — 1988. — № 9. — С. 61—63.
3. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов. — М., 1992. — С. 77—78.
4. Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.

5. Снугирева Р. Я. Нейроэндокринные нарушения при аденомах гипофиза и их коррекция: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987.
6. Asa S. L., Kovacs K. // Can. J. Neurol. Sci. — 1992. — N 19. — P. 228—235.
7. Besser G. M., Ross R. J. M. // Recent Advances in Endocrinology and Metabolism. — Edinburgh, 1989. — P. 135—158.
8. Faglia G., Spada A., Reck-Pecoz P. et al. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 373—382.
9. Croue A., Beldent V., Rousselet M. C. et al. // Hum. Pathol. — 1992. — Vol. 23, N 12. — P. 1332—1339.
10. Kovacs K. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 351—358.
11. Riedel M., Ziegler F., Rahe S. et al. // Acta endocrinol. — 1990. — Vol. 122. — P. 68.
12. Vax V., Marova E., Kasumova S. et al. // Neuroendocrinology. International Prolactin Congress, 6-th: Abstracts. — Paris, 1993. — P. 31.

Поступила 05.05.95

V.V. Vax, Ye.I. Marova, N.P. Goncharov, S.Yu. Kasumova, B.A. Kadashchev — PITUITARY PROLACTOTROPIC FUNCTION IN PATIENTS WITH "INACTIVE" PITUITARY ADENOMA

Summary. Pituitary prolactotropic function was retrospectively analyzed in 23 patients with "inactive" pituitary adenoma (8 oncocytoomas and 15 zero-cell adenomas) verified by electron microscopy. Before surgery basal prolactin level, prolactin concentrations in tests with thyrotropin-releasing hormone (TRH) and parlodol, and daily fluctuations in prolactin levels in the blood were measured in all the patients. Moderate hyperprolactinemia was detected in 11 (47.8%) patients, which was often associated with galactorrhea-amenorrhea in women and with sexual dysfunction in men and was related to disturbed hypothalamo-pituitary relationships in cases with large adenomas. Irrespective of the basal level of prolactin, its secretion in response to TRH was abnormal: the reaction was reduced, particularly in patients in whom the tumors were associated with hyperprolactinemia. Acute loading with parlodol led to a reliable reduction of prolactin concentration in the blood both in controls and in patients with normo- and hyperprolactinemia. A reduction of prolactin level by more than half in patients with inactive pituitary adenomas and moderate hyperprolactinemia in response to parlodol loading, similarly as in normal subjects, confirms the functional type of hyperprolactinemia in such patients. Daily fluctuations of prolactin level were revealed in patients with large or giant adenomas.