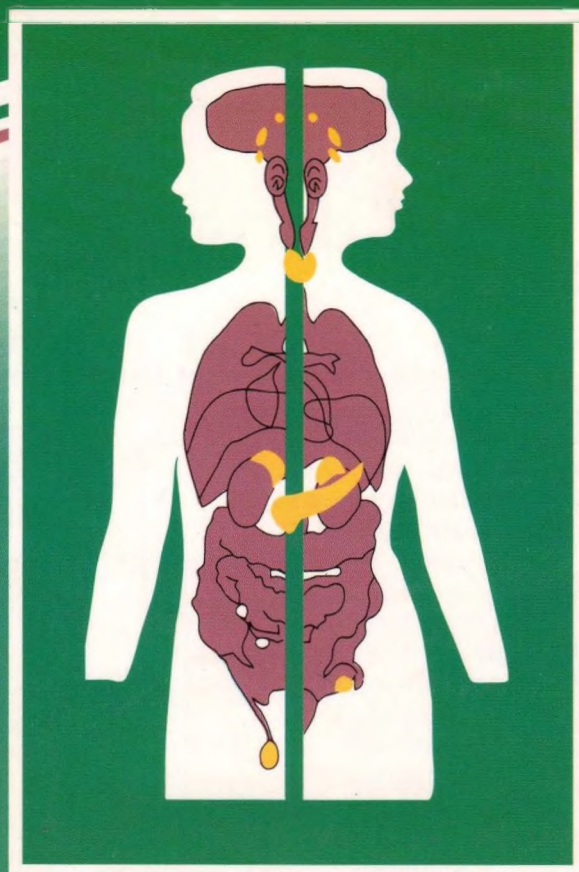




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5.2002

Том 48

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,
выборочно публикуются журналом
"Neuroscience and Behavioral Physiology"

Журнал включен в следующие
информационные издания: *Biological
Abstracts; Biotechnology Research Abstracts;
Chemical Abstracts; Excerpta Medica; Index
Medicus; International Aerospace Abstracts;
Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's
International Periodical Directory*

С 1995 г. журнал является членом
Европейской ассоциации научных
редакторов (EASE)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8
Издательство "Медицина"
Тел. (095) 924-12-41

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*
Научные редакторы *Е. И. Адамская,*
М. Б. Анциферов, В. В. Фадеев

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40
Факс (095) 928-60-03
Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели

Редактор *Н. К. Гришина*
Переводчик *Л. Д. Шакина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Т. А. Малеева*

Сдано в набор 13.06.2002.
Подписано в печать 20.07.2002.
Формат 60 × 88¹/₈.
Печать офсетная.
Печ. л. 7,00 + 1,00 п. л. цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 11,02.
Заказ **10 7-1**

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101990,
Петроверигский пер., 6/8

E-mail: meditsina@iname.com
WWW страница: www.medlit.ru

Отпечатано в Подольской типографии ЧПК
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25.

ЛР N 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя.

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660 Пробл. эндокринологии. Т. 48 2002 № 5. 1—56.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2002

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 48

сентябрь—октябрь

5 • 2002

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАНДРОР В. И.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Дискуссия

- Петров В. Г., Махнев А. В., Нелаева А. А. Тактика диагностики и лечения узловых образований щитовидной железы

3

Клиническая эндокринология

- Грачева И. А., Юшков П. В., Марова Е. И., Молитвослова Н. Н. Гормональные и морфологические особенности аденом гипофиза при акромегалии
 Воронцов А. В., Безлепкина О. Б., Петеркова В. А., Волеводз Н. Н., Владимиров В. П., Нагаева Е. В., Дедов И. И. Состояние гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью
 Мельниченко Г. А., Бобров А. Е., Кулыгина М. А., Павлова М. Г., Самсонова Л. С. Групповая психотерапия больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом
 Дедов И. И., Воронцов А. В., Марова Е. И., Бельченко Л. В., Аверкиева Е. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы при болезни Иценко—Кушинга
 Свириденко Н. Ю., Шишкина А. А., Платонова Н. М., Безлепкина О. Б., Чубарова Р. В., Бона Г., Чиabrера Ф. Мониторинг йоддефицитных заболеваний в Республике Тыва на фоне йодной профилактики
 Микаелян Н. П., Максина А. Г., Петрухин В. А., Князев Ю. А., Федорова М. В. Окислительный стресс у беременных, больных сахарным диабетом
 Дробизhev М. Ю., Анциферов М. Б., Суркова Е. В., Захарчук Т. А., Мельникова О. Г., Шеблецов В. В. Отношение к лечению у больных сахарным диабетом. Влияние сопутствующих депрессивных и тревожно-фобических расстройств
 Старостина Е. Г., Древал А. В., Богомолов В. В., Мисникова И. В. Сравнительная оценка эффективности орлистата и метформина у больных сахарным диабетом типа 2 и ожирением

7

11

18

22

29

33

37

40

Заметки из практики

- Бабарина М. Б., Марова Е. И., Кузнецов Н. С., Юшков П. В. Эктопическая продукция АКТГ опухолью легкого
 Калинин А. П., Казанцева И. А., Бритвин Т. А., Гуревич Л. Е., Котова И. В. АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный бронхиальным карциноидом

45

48

Обзор

- Грачева И. А., Юшков П. В., Марова Е. И. Клинико-морфологические характеристики гормонально-активных аденом гипофиза

50

CONTENTS

Discussion

- Petrov V. G., Makhnev A. V., Nelaeva A. A. Diagnostic and therapeutic policy in nodal lesions of the thyroid

Clinical Endocrinology

- Grachyova I. A., Yushkov P. V., Marova E. I., Molitvoslova N. N. Hormonal and morphological features of the pituitary adenomas in acromegaly
 Vorontsov A. V., Bezlepkin O. B., Peterkova V. A., Volevodz N. N., Vladimirova V. P., Nagaeva E. V., Dedov I. I. The state of the hypothalamic-pituitary area by magnetic resonance images in patients with congenital somatotrophic deficiency
 Melnichenko G. A., Bobrov A. Ye., Kulygina M. A., Pavlova M. G., Samsonova L. S. Group psychotherapy of patients with hyperprolactinemic hypogonadism
 Dedov I. I., Vorontsov A. V., Marova Ye. I., Belchenko L. V., Averkieva Ye. V. Magnetic resonance images in the diagnosis of pathology of hypothalamic-pituitary system in Itsenko-Cushing's disease
 Sviridenko N. Yu., Shishkina A. A., Platonova N. M., Bezlepkin O. B., Chubarova R. V., Bona G., Chiabrera F. Monitoring of iodine deficiency states in the Republic of Tyva in the course of iodine prophylaxis
 Mikaelyan N. P., Maksina A. G., Petrukhin V. A., Knyazev Yu. A., Fyodorova M. V. Oxidative stress in pregnant women with diabetes mellitus
 Drobizhev M. Yu., Antsiferov M. B., Surkova Ye. V., Zakharchuk T. A., Melnikova O. G., Shchebletsov V. V. The patient's attitude to treatment in diabetes mellitus. The influence of comorbid depressive and anxiophobic disorders
 Starostina Ye. G., Dreval A. V., Bogomolov V. V., Misnikova I. V. Comparative estimation of efficiency of orlistat and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity

Clinical Notes

- Babarina M. B., Marova Ye. I., Kuznetsov N. S., Yushkov P. V. Ectopic ACTH production by tumor of the lung
 Kalinin A. P., Kazantseva I. A., Britvin T. A., Gurevich L. Ye., Kotova I. V. ACTH-ectopic syndrome caused by bronchial carcinoid

Review of Literature

- Grachyova I. A., Yushkov P. V., Marova Ye. I. Clinical morphological characteristics of hormonally active pituitary adenomas

◆ ДИСКУССИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-006.5-08-035

*В. Г. Петров, А. В. Махнев, А. А. Нелаева***ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Городской эндокринологический центр, городская клиническая больница № 2, Тюмень, кафедра
госпитальной хирургии Тюменской государственной медицинской академии

Дискуссия, разгоревшаяся на страницах сайта Thyronet (<http://thyronet.rusmedsery.com>), посвященная стандартам диагностики и лечения патологии щитовидной железы (ЩЖ), показала отсутствие единого подхода к проблеме лечения узловых образований этого органа среди эндокринологов и хирургов нашей страны. Отсутствие единого мнения по данной проблеме приводит к тому, что одному и тому же больному в различных лечебных учреждениях могут предложить диаметрально противоположные методы лечения.

В данной публикации мы хотим предложить для обсуждения алгоритм диагностики и лечения узловых образований ЩЖ.

При отборе больных на оперативное лечение следует учитывать, что только 1/4 больных с патологией ЩЖ предъявляют жалобы местного характера — появление опухолевидного образования на шее, першение в горле, боли в области шеи, затруднение дыхания, особенно лежа на спине, и т. д. Большая часть больных не предъявляют никаких жалоб. Увеличение ЩЖ у таких больных обнаруживается лишь при комплексном обследовании по поводу какой-либо другой патологии или во время плановых медицинских осмотров. Среди многих врачей существует ложное убеждение в абсолютной обусловленности всех проблем в жизни человека именно патологией ЩЖ. Так, если возникают какие-либо боли в горле либо нарушение ритма сердечной деятельности, либо субфебрильная температура неясной этиологии, то врачи почему-то начинают исключать именно патологию ЩЖ. Современные аппараты УЗИ могут обнаружить в ткани ЩЖ мельчайшие очаговые изменения. При такой ситуации стало выявляться все большее количество больных с небольшими (менее 1 см) узловыми образованиями ЩЖ, которые существовали у пациентов бессимптомно. Именно поэтому в практику эндокринологов вошло понятие "непальпируемые узлы ЩЖ". Обнаружение мельчайших фокальных изменений ведет к возникновению множества проблем. С одной стороны, перед врачом, обнаружившим такое изменение, возникает вопрос — что же с ним делать? С другой стороны, тотальная канцерофобия и убежденность многих в том, что любой узел в организме человека является ничем иным, как раком, значительно сказывается на психическом состоянии пациентов. Как правило, такие пациенты в дальнейшем малейшие изменения своего состояния начинают связывать с наличием у них

патологии ЩЖ. В связи с этим настораживает тот факт, что УЗИ ЩЖ принимает характер скринингового исследования, особенно это касается кардиологических больных, у которых этот метод входит в "клинический минимум обследования".

Любая операция на ЩЖ может привести к состоянию, способному значительно ухудшить качество жизни больного, начиная от необходимости ежедневного приема гормональных препаратов и заканчивая возникновением тяжелых осложнений, связанных с интраоперационным повреждением гортанного нерва и развитием пареза гортани, удалением паращитовидных желез и развитием гипопаратиреоза, а также с возможностью развития тяжелого гипотиреоза, приводящего к полной инвалидизации больного. Поэтому само оперативное вмешательство, а также выбор оптимального объема оперативного вмешательства должны быть строго обоснованными.

Целями хирургического лечения патологии ЩЖ являются удаление ткани ЩЖ, подвергшейся опухолевому перерождению либо при подозрении на таковую; удаление части гиперфункционирующей ткани ЩЖ для уменьшения количества выделяемых ею тиреоидных гормонов; устранение симптомов сдавления органов шеи; устранение косметического дефекта.

Как правило, косметический дефект вызывают узлы довольно крупных размеров. Тем не менее у молодых женщин астенического телосложения поверхностно расположенные узлы меньшего диаметра также вызывают деформацию шеи. При отсутствии других показаний к операции, кроме желания пациента, с ним проводят беседу о возможных последствиях операции. Применение современных шовных материалов и методик внутрикожного наложения шва позволяет добиться достаточного удовлетворительного косметического эффекта.

Возникновение симптомов сдавления органов шеи отмечается, как правило, при загрудинном расположении зоба, при его крупных размерах. Мелкие узлы очень редко вызывают симптомы сдавления органов шеи. При размерах узла более 3 см вероятность их возникновения значительно увеличивается. Следует отметить, что не всякое чувство нехватки воздуха либо затруднение прохождения пищи в начальном отделе пищевода даже при наличии узлового зоба может являться следствием сдавления органов шеи. Существует и ряд других причин, приводящих к данному состоянию. По-

этому перед операцией следует провести исследование (рентгенографию шеи, при необходимости с контрастированием пищевода, томографию трахеи, непрямую ларингоскопию и др.), позволяющие убедиться в том, что данная симптоматика обусловлена именно патологией ЩЖ. В противном случае сохранение этих симптомов после операции окажет отрицательное влияние на качество жизни пациента.

До сих пор в литературе дискутируется вопрос о необходимости оперативного лечения токсических аденом ЩЖ. Так, в монографии "Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы" И. С. Брейдо [1] ссылаются на статью М. Perlmutter и S. Slaler "Как следует лечить узловой зоб?", в которой они воздерживаются от операции при "горячих" токсических аденомах, а также при многоузловых зобах. Г. С. Зефирова указывает на необходимость оперативного лечения токсической аденомы только при ее больших размерах, при малых размерах возможно лечение радиоактивным йодом [10]. В зарубежной литературе также указывается на возможность лечения небольших токсических аденом диаметром до 3 см радиоактивным йодом [31]. Отрицательным моментом данного вида лечения является то, что на месте токсической аденомы остается узел, который в 50% случаев продолжает существовать как "холодный узел", скрывающий в себе потенциальную опасность злокачественного перерождения, кроме того, токсическая аденома может маскировать в себе уже существующую злокачественную опухоль [11]. При наличии многоузлового токсического зоба показано оперативное вмешательство независимо от размеров узловых образований, поскольку они нередко представляют собой причину сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Поскольку лечение радиоактивным йодом в настоящее время остается проблематичным по ряду организационных причин, а развивающаяся в данной ситуации функциональная автономия не поддается консервативной терапии тиреостатическими препаратами, мы придерживаемся мнения о необходимости оперативного лечения при любых размерах узлового (многоузлового) токсического зоба после проведения соответствующей предоперационной подготовки.

Наиболее сложным и спорным остается вопрос об определении показаний к операции вследствие злокачественности узлового образования либо подозрений на таковую. Многие авторы категорически настаивают на оперативном лечении при наличии любого узлового образования в ткани ЩЖ. Мотивом таких высказываний является то, что даже в настоящее время, когда существует большое количество средств диагностики патоморфологии ЩЖ, включая пункционную биопсию под контролем УЗИ, не всегда возможно полностью исключить злокачественную природу узлового образования ЩЖ [1, 6, 10, 15].

Частота рака среди всех заболеваний ЩЖ составляет 5–10% [19]. По данным Американской ассоциации клинической эндокринологии, в США с населением в 250 млн человек ежегодно диагностируется около 12 тыс. случаев рака ЩЖ, что составляет 0,004% всего населения [20]. По нашим

данным, на основании проведения тонкоигольной пункционной биопсии у 3935 пациентов рак выявлен у 0,7% больных. Эти пациенты направлены на лечение в онкологический диспансер. Среди 327 больных, оперированных за период с 1996 по 2000 г. по поводу узловой патологии ЩЖ, у которых рак не был диагностирован до операции, он выявлен у 5 (1,8%) пациентов, причем во всех случаях это оказались высокодифференцированные формы (папиллярный, фолликулярный) рака. Поэтому мы не можем высказывать большую онкологическую настороженность в отношении узловых образований ЩЖ.

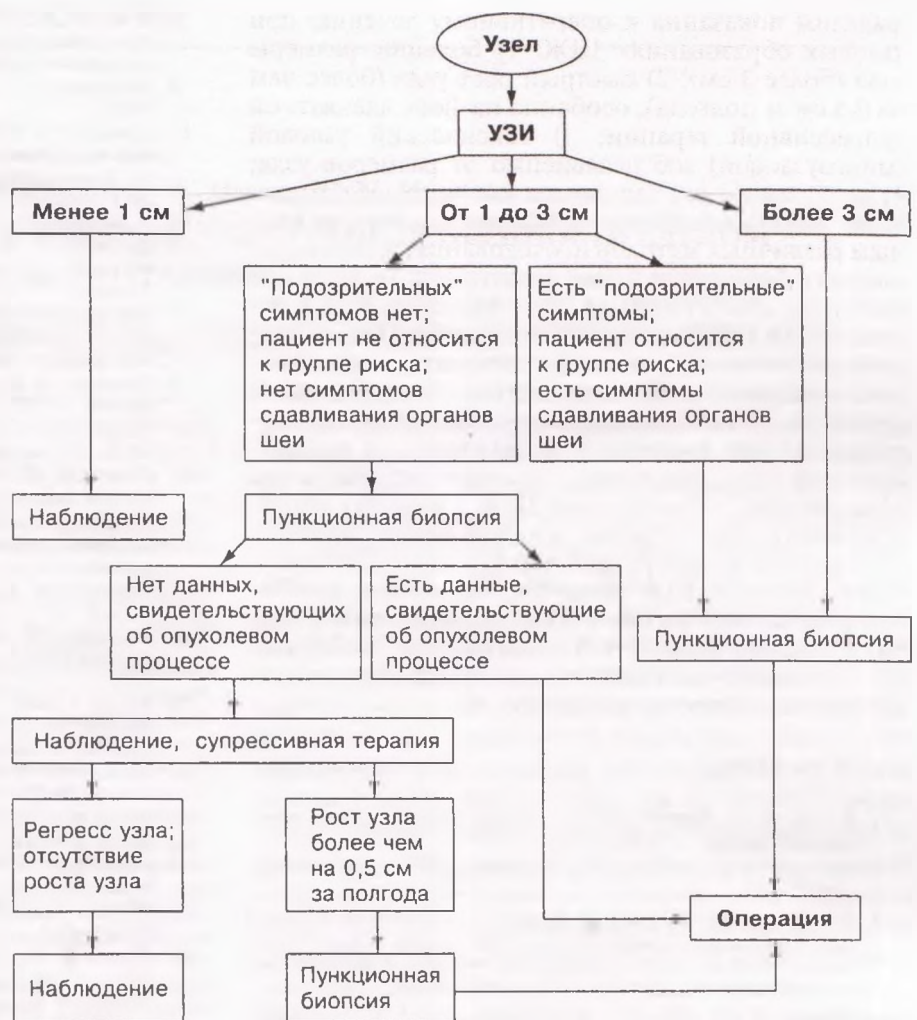
В предоперационном обследовании больного мы придаем большое значение тонкоигольной пункционной биопсии. По данным разных авторов, точность ее составляет 71,1–97% [1, 4]. По нашим данным, совпадение цитологического диагноза при проведении пункционной биопсии ЩЖ и гистологического исследования послеоперационного материала составило 86,9% [16, 17]. В то же время мы вынуждены согласиться с тем, что пункционная биопсия позволяет установить диагноз лишь в 3/4 всех случаев рака ЩЖ. Диагностическая ценность при фолликулярном раке еще более низкая (не более 40%). Особенно трудно при пункционной биопсии отличить фолликулярную аденому, которая является доброкачественной опухолью, от фолликулярного рака. Поэтому фолликулярная аденома независимо от размеров и степени активности является показанием к оперативному вмешательству.

Ни один из существующих в настоящее время методов обследования не может точно определить, есть рак или нет. Так, существовавшее ранее мнение о том, что подозрительными на рак являются "холодные" узлы, в настоящее время подвергается сомнению, поскольку есть данные, подтверждающие, что раковые опухоли также способны накапливать фармпрепараты, т. е. быть "горячими" [3, 8, 13]. В связи с этим мы практически полностью отказались от проведения радиоизотопной скинтиграфии для дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ. УЗИ также не всегда дает представление о природе узла. Онкологическая опасность одиночного узла и множественных узловых образований ЩЖ в настоящее время примерно одинакова [14, 18]. Поэтому всегда будут возникать ситуации, когда до операции хирург не может быть точно уверенным в наличии рака. Однако мы не можем согласиться с тем, что во всех случаях операция должна явиться методом диагностики и профилактики рака ЩЖ, даже в сомнительных случаях.

На основании собственных данных и изучения современных отечественных и зарубежных источников литературы нами разработан алгоритм диагностики и лечения больных с узловыми образованиями в ЩЖ (см. рисунок).

На основании анализа данных литературы можно сделать вывод о том, что обследование следует проводить при наличии у пациентов узловых образований в ЩЖ диаметром не менее 1 см при условии, что у них отсутствуют клинические признаки рака ЩЖ (шейный лимфаденит, парез возвратного

нерва) [5, 7, 19]. Фокусы скрытого рака в ЩЖ встречаются довольно часто. По данным Н. Нагаси и соавт. [26], микрофокусы скрытого рака были обнаружены в 35,6% препаратов ЩЖ, исследуемых при аутопсиях или после удаления ЩЖ во время операции. В 1988 г. ВОЗ для того, чтобы отличить эту форму от клинических форм рака ЩЖ, предложила назвать участки папиллярного рака менее 1 см папиллярной микрокарциномой. Подобная разновидность опухоли не должна быть объектом направленных поисков, так как обычно встречается в нормальных ЩЖ и может оставаться бессимптомной в течение всей жизни [19]. Поэтому фокальные изменения в ЩЖ диаметром до 1 см подлежат только динамическому наблюдению. Вопрос о проведении супрессивной консервативной терапии при узловых образованиях ЩЖ является дискуссионным. Так, в отечественной и зарубежной литературе можно найти работы, подтверждающие ее положительный эффект [5, 9, 24, 30, 32]. В то же время существует немало литературных источников, ставящих под сомнение положительный эффект супрессивной терапии узловых образований ЩЖ [21, 25, 28, 29]. Более того, имеются исследования, указывающие на отрицательное действие терапии тиреоидными препаратами на сердечно-сосудистую и костную системы [22, 23, 27]. Мы придерживаемся мнения об ограниченном применении супрессивной терапии при узлом зобе. Назначать тиреоидные препараты стоит дифференцированно. Целесообразно их назначение при уровне ТТГ не ниже 1 мЕД/мл. Не стоит применять супрессивную терапию пожилым пациентам, а также лицам, страдающим сердечной патологией. Положительным считается эффект, если на фоне лечения отмечаются остановка роста узла либо уменьшение его. Контрольное УЗИ проводят не менее 1 раза в полгода. В случае отсутствия эффекта от применения L-тироксина применение его дольше полугодика нецелесообразно. Если за этот период нет роста узла или отмечается его уменьшение, то в дальнейшем показано лишь наблюдение. При росте узла более чем на 0,5 см за полгода необходимо повторить пункционное исследование и решить вопрос об оперативном лечении. При определении показаний к оперативному лечению по поводу узлового зоба следует обращать внимание на наличие так называемых "подозрительных" на онкологический процесс симптомов, к которым следует отнести быстрый рост узла, очень плотный узел, фиксацию узла к окружающим тка-



Алгоритм лечебно-диагностической тактики при обнаружении узлового образования в ЩЖ.

ням, паралич голосовых связок, увеличение регионарных лимфатических узлов. Наличие одного или нескольких из этих симптомов позволяет прибегнуть к более активной хирургической тактике независимо от размеров узлового образования. Лица молодого возраста (до 25 лет), а также пациенты мужского пола являются группой повышенного риска в отношении принадлежности обнаруженного у них узлового образования в ЩЖ к онкопатологии. Кроме того, в эту группу следует отнести пациентов, получавших ранее облучение шеи. Более настороженно следует относиться к узловым образованиям в ЩЖ у лиц, имеющих близких родственников с раком ЩЖ. Поэтому оперативная тактика у этих пациентов должна быть более активной. При обнаружении у больного узла диаметром более 3 см проводится пункционное исследование и решается вопрос об оперативном лечении независимо от результатов пункционного исследования. Лишь в случаях тяжелого общего состояния больного, обусловленного сопутствующей соматической патологией либо преклонным возрастом пациента, при отсутствии убедительных данных, свидетельствующих об онкологическом процессе, от операции можно воздержаться. В заключение

выделим показания к оперативному лечению при узловых образованиях ЩЖ: 1) большие размеры узла (более 3 см); 2) быстрый рост узла (более чем на 0,5 см за полгода), особенно на фоне адекватной супрессивной терапии; 3) токсический узловой (многоузловой) зоб независимо от размеров узла; 4) загрудинное расположение узлового зоба; 5) рак ЩЖ либо невозможность исключить его (по данным различных методов исследования, а также при наличии "подозрительных симптомов" — быстрый рост узла, очень плотный узел, фиксация узла к окружающим тканям, паралич голосовых связок, увеличение регионарных лимфатических узлов); 6) наличие узлового зоба у пациентов, относящихся к группе повышенного риска в отношении принадлежности узла к онкопатологии (молодой возраст, мужской пол, пациенты, получавшие облучение области шеи, наличие рака ЩЖ у близких родственников). Мы уверены, что подобный подход к диагностике и выбору лечения больных с узловыми образованиями ЩЖ позволяет проводить дифференцированный и строго обоснованный выбор тактики лечения больного. В свою очередь это приведет к повышению качества лечения больных и улучшению качества их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брейдо И. С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. — СПб, 1998.
2. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. — М., 1993.
3. Васильев В. М., Масальская Т. А. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы седьмого (девятого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 48—50.
4. Ветшев П. С., Шкраб О. С., Чилингарики К. Е. // Хирургия. — 1995. — № 3. — С. 34—37.
5. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 5. — С. 35—41.
6. Грановская А. М., Кочергина И. И., Леонова С. В. // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. — СПб, 2001. — С. 294.
7. Дедов И. И., Трошина Е. А., Александрова Г. Ф. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы. — М., 1999.
8. Демин Л. Д., Моторина Т. А. // Ультразвуковая диагностика и дополнительные исследования: Тез. докл. 5-й Международной конф. — М., 1995. — С. 7.
9. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы. — М., 1999.
10. Зинкевич О. И., Зинкевич И. В., Кудинов И. В. // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. — СПб, 2001. — С. 303.
11. Зографски Ст. Эндокринная хирургия. — София, 1977.
12. Коломейцева М. Г., Неймарк И. И. Зоб и его профилактика. — М., 1963.
13. Краснова С. А. Сравнительная диагностика инструментальных методов исследования в диагностике и лечении различных заболеваний щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — Алма-Ата, 1990.
14. Ольшанский В. О., Демидов В. П., Воронцов И. Б. // Хирургия. — 1987. — № 9. — С. 116—118.
15. Пачес А. И., Пропп Р. М. Рак щитовидной железы. — М., 1995.
16. Петров В. Г., Нелюева А. А., Якимов С. А., Еремин А. А. // Тюмен. мед. журн. — 1999. — № 3. — С. 35—37.
17. Петров В. Г., Нелюева А. А., Якимов С. А. // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Тез. I-й Всероссийской науч.-практ. конф. — М., 2000. — С. 110—111.
18. Романчишен А. Ф. // Вестн. хир. — 1994. — № 1—2. — С. 3—6.
19. Узловой зоб — диагностика и лечение / Бубнов А. Н., Кузьмичева А. С., Гринев Е. Н., Трунин Е. М. — СПб, 1997.
20. AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules (American Association of Clinical Endocrinologist). — 1996.
21. Bennedbaek F. N. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 7. — P. 2493—2498.
22. Biondi B. // Ibid. — 1993. — Vol. 77, N 2. — P. 334—338.
23. Biondi B. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 81. — P. 4224—4228.
24. Corapcioglu D. et al. // Thyroid Int. — 2001. — N 1/2. — P. 14.
25. Diacinti D. // Minerva Med. — 1992. — Vol. 83, N 11. — P. 745—751.
26. Harach H. R., Fransilla K. O., Wassenius V. M. // Cancer. — 1985. — Vol. 56, N 5. — P. 531—538.
27. Harvey R. D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 72, N 6. — P. 1189—1194.
28. Hurley D. L. // Otolaryngol. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 29, N 4. — P. 527—540.
29. La Rosa G. L. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122, N 1. — P. 1—8.
30. Lima N., Knobel M., Cavaliere H. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7, N 5. — P. 691—697.
31. Sigel R. D., Lee S. L. // Endocrinol. Metab. Clin. — 1998. — Vol. 27, N 1. — P. 152—173.
32. Vulpoi C. et al. // Thyroid Int. — 2001. — N 1/2. — P. 14.

Поступила 08.11.01

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.71-007.152-06:616.432-006.551-078.33-076.5

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

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

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

Исследованы клинические и морфологические характеристики 27 больных с клиникой акромегалии (20 женщин, 7 мужчин, средний возраст $40,2 \pm 10,6$ года), которые подверглись трансфеноидальной аденомэктомии с 1997 по 2001 г. Проводили гистологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования удаленных аденом. При иммуногистохимическом исследовании у 12 человек (11 женщин, 1 мужчина) была обнаружена положительная реакция с антителами к СТГ, у 3 из них имелся повышенный уровень пролактина в сыворотке крови. У 14 (51,8%) человек (8 женщин, 6 мужчин) определялась положительная иммунопероксидазная реакция с антителами к двум гормонам — СТГ и ПРЛ, что в 4 случаях подтверждалось данными электронной микроскопии. Гиперпролактинемия была обнаружена у половины из этих пациентов, т. е. имелось расхождение данных гормонального и иммуногистохимического исследований. Также выявлено, что в клинической картине пациенток СТГ/ПРЛ-положительной группы значительно чаще встречаются нарушения менструального цикла ($p < 0,05$), среди всех пациентов чаще имеется гиперпролактинемия по сравнению с СТГ-положительной группой. Отсутствовала корреляция между выраженностью иммунопероксидажной реакции в клетках аденом и степенью повышения уровня гормонов в сыворотке крови. У больных акромегалией в сочетании с гиперпролактинемией тип аденомы гипофиза можно установить только после проведения иммуногистохимического и (или) электронно-микроскопического исследований.

Clinical and morphological characteristics of 27 patients with clinical symptoms of acromegaly (20 females, 7 males, mean age 40.2 ± 10.6 years), who transsphenoidal adenectomy in 1997 to 2001 were investigated. The histological, immunohistochemical, electron microscopy studies of removed adenomas were carried out. 12 cases (11 females, 1 male) were immunopositive with anti-STH antibodies, 3 of whom had hyperprolactinemia. Detected in 14 (51,8%) patients (8 females, 6 males) positive immunoperoxidase response to, antibodies to 2 hormones - STH and PRL was proved, in 4 cases by the electron microscopies. Hyperprolactinemia was determined in half of these cases, i. e. there was diversity of hormonal and immunohistochemical data. At was revealed also that in females with the STH/PRL positive clinical syndrome disorders of menses were significantly more frequent ($p < 0,05$), among all the patients there was hyperprolactinemia in higher percent in comparison with STH-positive group. There was no correlation between the activity of immunoperoxidase response in adenoma cells and degree of elevation of the blood serum hormone's levels. In patients with acromegaly combined with hyperprolactinemia the type of pituitary adenoma can be established just after implementing immunohistochemical study and/or electron microscopy.

У пациентов с акромегалией в 32—87% случаев могут наблюдаться нарушения менструального цикла, лакторрея, основной причиной которых является гиперпролактинемия [3]. Гиперпролактинемия при акромегалии выявляется у 33—87% больных [1, 3].

По данным литературы, имеется несколько гипотез происхождения гиперпролактинемии у больных с аденомой гипофиза и клинической картиной акромегалии. Это может быть соматопролактинома, которая состоит из 2 клеточных типов: одни клетки продуцируют соматотропный гормон (СТГ), другие — пролактин (ПРЛ). Эта опухоль составляет примерно 5% всех аденом гипофиза. Реже (около 2%) встречается маммосоматотропинома, состоящая из клеток, в которых одновременно обнаруживаются секреторные гранулы и СТГ, и ПРЛ [6]. Кроме того, повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови может происходить в результате сдавления ножки гипофиза супраселлярно растущей опухолью, что приводит к нарушению влияния гипоталамического ингибиторного фактора дофамина на секрецию ПРЛ. Причина гиперпролактинемии у конкретного больного может быть установлена только после проведения нескольких этапов

морфологического исследования удаленной опухоли.

В настоящей работе проведено сравнение клинических и морфологических характеристик больных акромегалией в соответствии с результатами иммуногистохимического исследования.

Материалы и методы

С 1997 по 2001 г. в ЭНЦ РАМН трансфеноидальная аденомэктомия была выполнена 27 больным с аденомами гипофиза, сопровождающимися клинической картиной акромегалии: 20 женщинам и 7 мужчинам в возрасте от 17 лет до 61 года (средний возраст $40,2 \pm 10,6$ года).

Аденома гипофиза у этих пациентов была диагностирована на основании данных клинического осмотра, гормонального анализа (определение базального уровня СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста), магнитно-резонансной томографии области турецкого седла. Также определяли базальные уровни других тропных гормонов гипофиза, тироксина и тестостерона. Всем больным были проведены офтальмологическое и неврологическое обследования. При наличии увеличения ши-

товидной железы пальпаторно проводили ее ультразвуковое исследование (УЗИ).

Из операционного материала готовили парафиновые срезы, а также брали кусочки для электронно-микроскопического исследования. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили иммунопероксидазную реакцию с антителами к СТГ и ПРЛ по стандартным методикам (подробнее см. Херрингтон С, Макги Дж. Молекулярная клиническая диагностика. Методы. — М.: Мир, 1999). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали полуколичественным способом. При выявлении специфического окрашивания его интенсивность могла быть слабой (+), умеренной (++) или выраженной (+++).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и двустороннего варианта точного критерия Фишера. Данные представлены в виде медианы с 25 и 75 перцентилями — Ме (25; 75).

Результаты и их обсуждение

По результатам иммуногистохимического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — с позитивной реакцией с антителами к СТГ (соматотропиномы), 2-я — с позитивной реакцией с антителами к СТГ и ПРЛ (соматопролактиномы) в клетках аденом.

Пациенты исследуемых групп не различались по возрасту и длительности заболевания ($p > 0,05$). Средний возраст больных 1-й группы составлял $41 \pm 11,8$ года, 2-й группы — $40,4 \pm 10,8$ года. Медиана (с 25 и 75 перцентилями) уровня СТГ сыворотки крови в 1-й и 2-й группах составляла 33,85 (18,6; 42,5) и 23,5 (12,1; 87,5) нг/мл соответственно. У 10 (38,5%) больных была выявлена гиперпролактинемия (медиана уровня ПРЛ 1615 (1081,5; 2056) мЕД/л).

В 1-ю группу с соматотропиномами вошли 12 человек (11 женщин и 1 мужчина), во 2-ю группу с соматопролактиномами — 14 человек (8 женщин и 6 мужчин). Таким образом, у больных с клиникой акромегалии в 51,8% случаев при иммуногистохимическом исследовании обнаружена позитивная реакция на 2 гормона — СТГ и ПРЛ. По данным М. Vantyghem и соавт., 42% аденом были позитивны на оба гормона в группе из 50 больных акромегалией [8].

Клиническая характеристика больных представлена в таблице. Как видно из таблицы, в обеих группах с одинаковой частотой встречались головная боль, артериальная гипертензия, артралгии. У значительного числа больных при УЗИ щитовидной железы был выявлен диффузный или многоузловой зоб, в том числе у 3 имелся вторичный гипотиреоз. Реже встречались нарушение углеводного обмена, потливость, увеличение массы, гирсутизм.

У пациентов обеих групп с разной частотой наблюдались гиперпролактинемия и нарушения менструального цикла.

Так, в 1-й группе у 3 из 9 женщин при гормональном обследовании обнаружен повышенный уровень ПРЛ в крови (904, 1553 и 2174 мЕД/л). У 2

Клиническая характеристика больных

Клинические симптомы	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 14)		
		↑ПРЛ крови	Н ПРЛ крови	всего
Аменорея/опсоменорея	1/3 (11/33)*	5	1	6 (100)*
Лакторея	2 (22)*	3	0	3 (33)
Снижение потенции	0 (0)	1	0	1 (17)
Головная боль	12 (100)	3	6	9 (64)
Артериальная гипертензия	4 (33)	3	3	6 (43)
Артралгия	3 (25)	3	1	4 (29)
Нарушение углеводного обмена	2 (17)	1	1	2 (14)
Потливость	3 (25)	1	2	3 (21)
Ухудшение зрения	2 (17)	1	1	2 (14)
Увеличение массы	3 (25)	0	3	3 (21)
Зоб диффузный или многоузловой	9 (75)	5	4	9 (64)
СТГ крови, нг/мл	33,8 [18,6; 42,5]			23,5 [12,1; 87,5]
ПРЛ крови, мЕД/л	408 [254; 904]			484,5 [184,7; 1632,7]

Примечание. В скобках — процент. * — % рассчитывали от числа женщин до 50 лет. Н — норма; ↑ — повышение. Уровни гормонов представлены в виде медианы с 25 и 75 перцентилями.

больных при осмотре выявлена лакторея при уровне ПРЛ 2174 и 1553 мЕД/л, в том числе у последней пациентки имелась опсоменорея. У больной с уровнем ПРЛ 904 мЕД/л была аменорея. У 2 женщин с нормальным уровнем ПРЛ крови также имелись нарушения менструального цикла по типу опсоменореи. Таким образом, среди 9 женщин моложе 50 лет у 1 выявлена аменорея, у 3 — опсоменорея (в сумме 44%) и у 2 — лакторея (22%).

Во 2-й группе у 7 (6 женщин, 1 мужчина) из 14 пациентов была выявлена гиперпролактинемия. Уровень ПРЛ колебался от 660 до 5873 мЕД/л (медиана 1677 (1221; 2102) мЕД/л). Среди 6 женщин моложе 50 лет у 5 с гиперпролактинемией и у 1 с нормопролактинемией наблюдалась вторичная аменорея. У 2 из них с самыми высокими цифрами ПРЛ крови (2500 и 5873 мЕД/л) была выявлена лакторея. У 4 мужчин этой группы были снижены концентрации гонадотропинов и тестостерона сыворотки крови, у 1 из них с повышенным уровнем ПРЛ крови до 1677 мЕД/л имелись лакторея и снижение потенции. Таким образом, во 2-й группе у 6 женщин наблюдалась гиперпролактинемия, у 6 — аменорея (100%) и у 2 — лакторея (33%). По сравнению с женщинами 1-й группы у молодых женщин 2-й группы статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались нарушения менструального цикла. Среди всех женщин во 2-й группе чаще, чем в 1-й группе, имела место гиперпролактинемия (75 и 27% соответственно; $p = 0,07$). Также гиперпролактинемия чаще имела у пациентов 2-й группы в целом по сравнению с 1-й (50 и 25% соответственно). Сходные результаты получены другими авторами [8] в СТГ/ПРЛ-позитивной группе: синдром лакторей—аменореи наблюдался у 100% женщин моложе 50 лет, тогда как в СТГ-позитивной

группе — у 57%. Среди всех пациентов СТГ/ПРЛ-положительной группы статистически значимо чаще имелась гиперпролактинемия, чем в СТГ-положительной группе (55 и 15% соответственно).

При сравнении клинических данных у больных с соматопролактиномами на основании уровня ПРЛ крови видно, что у пациентов без гиперпролактинемии головная боль отмечалась чаще, чем у лиц с гиперпролактинемией. По данным других авторов, головная боль чаще имела у больных акромегалией с гиперпролактинемией, чем без нее. Уровень СТГ был выше у пациентов с гиперпролактинемией, чем у пациентов с нормальным уровнем ПРЛ крови, — 50 (16,9; 104,6) и 14,3 (9,8; 32,3) нг/мл, что согласуется с данными литературы [5].

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у больных 1-й группы преобладали макроаденомы (11 аденом), наиболее часто распространяясь параселлярно. У всех женщин этой группы с гиперпролактинемией имелся супраселлярный рост опухоли. Таким образом, причиной повышения уровня ПРЛ в крови у пациентов СТГ-положительной группы являлось сдавление ножки гипофиза опухолью. Во 2-й группе было выявлено 5 микроаденом и 9 макроаденом. Макроаденомы в основном имели супра- или инфраселлярный рост.

Хиазмальный синдром в виде нарушений полей зрения и его снижения чаще встречался во 2-й группе — у 6 человек, в 1 случае с супраселлярным ростом аденомы, в 1-й группе — у 3 человек, с супраселлярным распространением опухоли в 2 случаях. Признаки повышения внутричерепного давления были диагностированы примерно в одинаковом проценте случаев.

По результатам гистологического исследования у больных 1-й группы 8 аденом состояли из эозинофильных клеток, 2 — из хромофобных. Во 2-й группе 12 опухолей были эозинофильными, 1 — хромофобной, 1 опухоль оказалась онкоцитомой.

Иммуногистохимический анализ аденом гипофиза 1-й группы выявил в 10 случаях выраженную интенсивность реакции с антителами к СТГ (рис. 1). При этом в сыворотке крови уровень СТГ колебался от 18 до 181 нг/мл, т. е. выраженность иммуно-

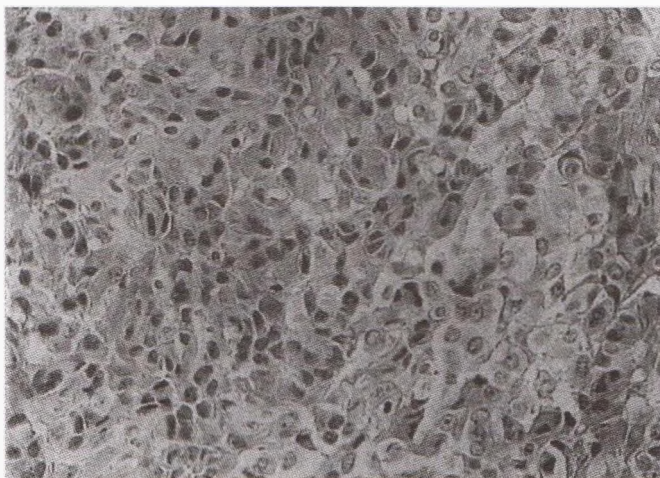


Рис. 1. Крупноклеточная аденома гипофиза. Положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к СТГ.

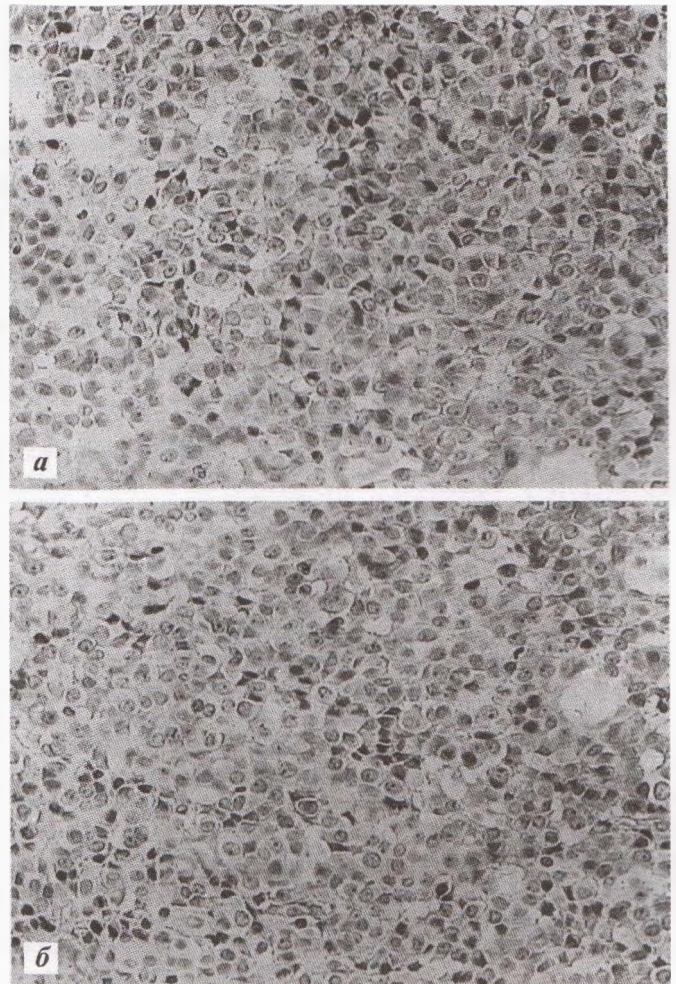


Рис. 2. Мелкоклеточная аденома гипофиза.

а — положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к СТГ; б — положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к ПРЛ.

пероксидазной реакции в клетках аденом не коррелировала со степенью повышения уровня гормона в крови. В 2 случаях реакция была умеренной с уровнем СТГ крови 37,6 и 18 нг/мл.

Во 2-й группе в 9 опухолях наблюдалась выраженная реакция с антителами к СТГ и ПРЛ (рис. 2). Уровень ПРЛ в сыворотке крови у 6 больных был повышенным, у 3 — нормальным. Уровень СТГ варьировал в широких пределах — от 8,9 до 109,2 нг/мл. В 2 случаях имела умеренная реакция с антителами к СТГ и ПРЛ с высоким уровнем ПРЛ (1500 мЕД/л) в одном случае и с нормальным в другом и с уровнем СТГ 6,4 и 21 нг/мл. В 3 аденомах наблюдалась выраженная иммунопероксидазная реакция с антителами к СТГ и умеренная с антителами к ПРЛ. В сыворотке крови у этих больных уровень СТГ составил 25,8, 38,9 и 100 нг/мл при нормальном уровне ПРЛ.

Положительная реакция с антителами к СТГ и ПРЛ выявлялась не только в разных, но и в одних и тех же клетках. В 4 случаях во 2-й группе это подтверждалось данными электронной микроскопии (ЭМ), которая, кроме СТГ- и ПРЛ-секретирующих клеток, обнаружила клетки, содержащие гранулы двух типов. Первый тип — многочисленные, размером от 150 до 800 нм гранулы, характерные для

секреции ПРЛ. Второй тип — плотные, размером от 300 до 800 нм гранулы, характерные для секреции СТГ. На основании данных ЭМ эти 4 опухоли можно отнести к маммосоматотропинам.

Исходя из данных иммуногистохимического исследования, мы не получили корреляцию данных гормонального исследования крови и гормональной иммунопозитивности опухолей у больных 2-й группы, когда при наличии позитивной реакции на ПРЛ в клетках опухоли его уровень в сыворотке крови был в пределах нормы. Часть исследователей считают, что иммунопозитивность обычно связана с повышенным уровнем гормона в крови и клиническими симптомами гиперпродукции, но также возможно расхождение между клиническими и иммуногистохимическими данными. По данным работы [4], у больных акромегалией, у которых в клетках опухоли иммуногистохимически было выявлено содержание 2 гормонов — СТГ и ПРЛ, в сыворотке крови были повышены концентрации обоих гормонов, а в 2 случаях — только СТГ.

По мнению ряда авторов [10], мономорфные аденомы, иммуноцитохимически экспрессирующие несколько гормонов, встречаются часто, тогда как аденомы, проявляющие множественную иммунореактивность и содержащие более 1 клеточного типа, редки. В 2 опухолях больных акромегалией с помощью ЭМ, кроме моногормональных СТГ-секретирующих клеток, было найдено несколько клеток с колокализацией СТГ и ПРЛ или СТГ и ТТГ, реже ПРЛ и ТТГ. М. Kurosaki и соавт. [7] с помощью электронной иммуногистохимии обнаружили колокализацию СТГ и ПРЛ в 5 опухолях, которые клинически были только СТГ-секретирующими. В 4 из них аденомы содержали несколько ПРЛ-иммунопозитивных групп. В 1 из 5 аденом СТГ и ПРЛ были колокализированы в одних и тех же секреторных гранулах.

По мнению большинства исследователей [2], соматотрофы и лактотрофы имеют общий лактосоматотрофный предшественник. Предполагается, что внутриклеточные механизмы, участвующие в регуляции синтеза и секреции СТГ и ПРЛ, являются общими. Кроме того, мРНК СТГ обнаружена в некоторых лактотрофах, а мРНК ПРЛ — в неко-

торых соматотрофах. Тем не менее в доступной литературе предположений относительно отсутствия повышения уровня ПРЛ в периферической крови в случае наличия смешанных аденом у больных акромегалией мы не нашли. Возможно, в этом случае имеются нарушения на уровне транспортных механизмов, рецепторные или пострецепторные дефекты.

Выводы

1. У пациенток с СТГ/ПРЛ-позитивными аденомами статистически значимо чаще встречаются нарушения менструального цикла и гиперпролактинемия по сравнению с женщинами с СТГ-позитивными аденомами.

2. Отсутствует зависимость между степенью повышения уровней СТГ и ПРЛ в крови и выраженностью иммуногистохимической реакции на эти гормоны в клетках опухоли.

3. Тип аденомы гипопиза у больных с клинической картиной акромегалии в сочетании с гиперпролактинемией можно установить только после проведения иммуногистохимического и (или) электронно-микроскопического исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Л. Н. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы у больных с различными аденомами гипопиза: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1985.
2. Булатов А. А., Комолов И. С., Смирнова Н. Б. // Бюл. экпер. биол. — 1992. — № 4. — С. 406—409.
3. Дедов И. И., Молитвословова Н. Н., Марова Е. И. Акромегалия: патология, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение. — М., 1998. — С. 10—13.
4. Касумова С. Ю., Снигирева Р. Я., Снигирев В. С. // Современные аспекты диагностики и лечения опухолей головного мозга. — М., 1984. — С. 29—33.
5. Марова Е. И., Авакян М. Р., Кирпатовская Л. Е. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 5. — С. 10—13.
6. Танар К., Ковач К., Хорват Е. // Арх. пат. — 1997. — № 3. — С. 7—17.
7. Kurosaki M., Watanabe T., Hori T. et al. // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). — 1998. — Vol. 38, N 6. — P. 335—339.
8. Vantyghem M. C., Cortet C., Bauters C. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21, N 7. — P. 434—440.
9. Vidal S., Syrol, Horvath E. // Ultrastruct. Pathol. — 1999. — Vol. 23, N 3. — P. 141—148.

Поступила 21.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.433-008.64-053.1-073.756.8-073.8

А. В. Воронцов, О. Б. Безлепкина, В. А. Петеркова, Н. Н. Волеводз, В. П. Владимирова, Е. В. Нагаева, И. И. Дедов

СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

На основании комплексного обследования 120 пациентов (53 детей и 67 взрослых) проведен анализ строения гипоталамо-гипофизарной области при врожденном дефиците гормона роста (ГР) в различные возрастные периоды. Изолированный дефицит гормона роста (ИДГР) диагностирован у 34,2% обследованных (25 детей и 16 взрослых), множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) — у 65,8% (28 детей и 51 взрослого). Группа контроля состояла из 133 человек (52 детей и 81 взрослого). Органическая патология гипоталамо-гипофизарной системы была выявлена у 91,7% пациентов с дефицитом ГР. Проведенная МРТ позволила выделить 3 основные аномалии строения гипоталамо-гипофизарной области у больных с дефицитом ГР: гипоплазию гипофиза (28,4%); "пустое" турецкое седло (22,5%); триаду нарушений, включающую в себя эктопию нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки (40,8%). У детей наиболее распространенной аномалией развития гипофиза является гипоплазия гипофиза в сочетании с гипоплазией (аплазией) ножки гипофиза и эктопией нейрогипофиза, а у взрослых пациентов — гипоплазия гипофиза. При ИДГР распространенность различных аномалий развития гипофиза не зависела от возраста. При МДГА у взрослых чаще встречалась гипоплазия гипофиза, а у детей — триада нарушений ($p < 0,05$). Выявлены большие размеры гипофиза при его гипоплазии у детей с ИДГР, чем с МДГА ($p < 0,02$). При гипоплазии гипофиза его размеры у детей и взрослых не различались.

Basing on the results of complex examination of 120 patients (53 children and 67 adults), hypothalamic-pituitary structures in congenital growth hormone (GH) deficiency in different age periods were analysed. Isolated growth hormone deficiency (IGHD) was diagnosed in 34,2% of cases (25 children and 16 adults), the diagnosis of multiple adenohypophyseal hormone deficiency (MAHD) was made in 65,8% of patients (52 children and 81 adults). Organic lesions of hypothalamic-pituitary system were revealed in 91,7% of patients. On MR images 3 main anomalies in the hypothalamic-pituitary region could be detected: pituitary hypoplasia (28,4%), empty sella turcica (22,5%) and triad of lesions including ectopia of the neurohypophysis in combination with hypoplasia of the adenohypophysis, and crus hypoplasia or aplasia (40,8%). In children pituitary hypoplasia in combination with hypoplasia of the hypophysial crus, and ectopia of the neurohypophysis, in adults — pituitary hypoplasia were observed more frequently. In IGHD the rate of different abnormalities of pituitary development did not depend on age. In MAHD adults had more frequently pituitary hypoplasia MAHD children — the triad of lesions ($p < 0,05$). In children with pituitary hypoplasia the hypophysis sizes in IGHD were larger than in MAHD ($p < 0,02$). In pituitary hypoplasia hypophysis sizes did not differ significantly in children and adults.

В последнее десятилетие в связи с дальнейшим совершенствованием лабораторных и технических методов диагностики принципиально изменились взгляды на причинно-следственные взаимоотношения в развитии различных эндокринопатий. Исследователей всегда интересовал вопрос о структурном состоянии гипофиза при соматотропной недостаточности, недаром долгие годы диагноз звучал как "гипофизарно-церебральный нанизм" [1, 3, 4]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее информативным методом оценки состояния гипоталамо-гипофизарной области у больных с врожденным дефицитом гормона роста (ГР), поскольку обладает такими преимуществами, как возможность получения срезов толщиной 2—3 мм в любой плоскости, отсутствие артефактов от костных структур основания черепа [2, 3]. Существенную помощь в интерпретации результатов исследования при эктопии задней доли гипофиза оказывает тот факт, что интенсивность сигнала от адено- и нейрогипофиза на T1-взвешенных изображениях существенно различается: так, если аденогипофиз, как правило, изоинтенсивен белому веществу головного мозга, задняя доля гипофиза резко гиперинтенсивна, что позволяет в большинстве случаев с уверенностью определить ее размеры и локализацию. Большинство авторов [8, 12] объ-

ясняют гиперинтенсивность нейрогипофиза наличием липидных соединений, связанных с окситоцином и вазопрессином.

Исследования, посвященные различным аномалиям строения гипофиза при соматотропной недостаточности, появились относительно недавно благодаря научно-техническому прогрессу и внедрению в клиническую практику эндокринолога методов рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и МРТ. В одной из наиболее ранних работ [7] при обследовании 16 детей (7 с изолированным дефицитом гормона роста — ИДГР, 9 с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза — МДГА) у всех диагностировано "пустое" турецкое седло — ПТС (при КТ). У 5 человек позже этот диагноз был подтвержден на МРТ. Через 3 года эти же авторы [20] выдвигают гипотезу о том, что дети с ИДГР и гипоплазией гипофиза должны рассматриваться как кандидаты на развитие в дальнейшем пангипопитуитаризма. При обследовании 30 детей с дефицитом ГР ($10,1 \pm 3,5$ года) и 15 здоровых детей в первом случае были обнаружены меньшие размеры гипофиза и турецкого седла. Гипоплазия гипофиза выявлена у 20 (66,6%) человек, в том числе у 18 в сочетании с эктопией нейрогипофиза.

М. Bozzola и соавт. [6] проанализировали результаты МРТ-исследования у 121 пациента с вро-

жденным дефицитом ГР (0,3—25 лет). При ИДГР у детей в препубертатном возрасте размеры гипофиза были значимо меньше, чем у детей, вступивших в пубертат. В группе с ИДГР и нормальным пубертатом размеры гипофиза были значимо больше, чем у детей пубертатного возраста с МДГА. Авторами установлена статистически значимо более частая распространенность аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области у детей с МДГА, чем с ИДГР ($p < 0,001$). В работе В. Nagel и соавт. [19] приведены данные о результатах проведения МРТ у 91 ребенка с различными нарушениями роста. Гипоплазия гипофиза в сочетании с гипоплазией гипофизарной ножки и эктопией нейрогипофиза выявлена в 57% случаев при ИДГР, в 92% — при МДГА. Гипоплазия гипофиза диагностирована в 33% случаев. Связи между характером аномалий гипофиза и особенностями родов (в том числе ягодичного предлежания) и частотой встречаемости такой патологии, как гипоплазия гипофиза в сочетании с эктопией нейрогипофиза, не обнаружено. Получены данные о взаимосвязи размеров гипофиза с уровнем секреции IGF-1 и IGFBR-3, пиком выброса ГР в ответ на стимуляцию и спонтанной секрецией ГР. L. Barros и соавт. [5] приводят данные о проведении КТ/МРТ у 38 детей с недостаточностью ГР. Аномалии строения гипофиза при МДГА выявлены в 100% случаев, при ИДГР — в 65,6%, гипоплазия гипофиза — в 33,3% при МДГА и в 50,0% при ИДГР, триада — в 15% при ИДГР и в 66,7% при МДГА. J. Hamilton и соавт. [10] приводят данные о результатах проведения КТ/МРТ у 35 детей от 2 до 17 лет; аномалии строения гипофиза выявлены в 80% случаев при ИДГР и в 93% при МДГА. Авторами выявлена взаимосвязь между наличием аномалий строения гипофиза и распространенностью других аномалий развития головного мозга, таких как гипоплазия зрительного нерва (9%), аномалия Киари (20%), срединная девиация сонных артерий (37%). Пациенты, имеющие наиболее тяжелый дефицит ГР (пик выброса менее 3 нг/мл), во всех случаях имели какую-либо аномалию строения гипофиза. M. Maghnie и соавт. в одной из своих последних работ [18] приводят данные обследования 35 молодых людей ($19,2 \pm 3,2$ года), с детства страдающих дефицитом ГР. При проведении МРТ-исследования у части пациентов с ИДГР (47,8%) выявлено нормальное состояние гипофиза, объем гипофиза $280,0 \pm 59,4$ мм³, у 30,5% — гипоплазия гипофиза, объем гипофиза $161,3 \pm 24,4$ мм³, у оставшихся пациентов — эктопия нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипофизарной ножки (21,7%). После 6 мес лечения препаратами ГР у пациентов 1-й и 2-й групп отмечалась нормальная ответная реакция при проведении повторных ГР-стимулирующих тестов в отличие от пациентов 3-й группы. У всех пациентов с МДГА диагностирована триада нарушений и постоянно сниженная (менее 3 нг/мл) секреция ГР в ответ на стимуляцию. В этой и более ранних своих работах [15—17] авторы высказывают предположение о благоприятном течении заболевания у лиц с ИДГР и нормальным объемом гипофиза в отличие от лиц, у которых выявлена такая аномалия развития гипофиза, как эктопия нейро-

гипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и его ножки.

Целью данной работы явилось исследование особенностей строения гипоталамо-гипофизарной области у пациентов с врожденной недостаточностью ГР в различные возрастные периоды.

Материалы и методы

В течение 4 лет (1997—2000 гг.) в Эндокринологическом научном центре РАМН проводили комплексное обследование пациентов с врожденной недостаточностью ГР. В данной статье приводятся результаты обследования 120 пациентов (53 детей и 67 взрослых) с дефицитом ГР.

Контрольную группу составили 133 человека (52 ребенка и 81 взрослый). У детей нормальный объем гипофиза составлял в среднем $295,2 \pm 17,3$ мм³, у взрослых — $400,8 \pm 13,8$ мм³. Все пациенты были разделены на группы в зависимости:

- от возраста (дети и подростки, взрослые):

Группа детей: 53 человека (35 мальчиков, 18 девочек), средний возраст $11,8 \pm 0,4$ года (5—18 лет).

Группа взрослых: 67 человек (38 мужчин, 29 женщин), средний возраст $30,1 \pm 1,8$ года (18—65 лет).

- от вида гипофизарной недостаточности (ИДГР, МДГА):

ИДГР: 41 человек (34,2%): 25 детей и 16 взрослых.

МДГА: 79 человек (65,8%): 28 детей и 51 взрослый.

Для подтверждения недостаточности ГР у всех пациентов исследовали его уровень до и после введения стимулирующих его выброс фармакологических препаратов. Проводили тесты с клофелином ($0,15$ мг/м² поверхности тела, перорально), инсулином ($0,1$ ЕД/кг, внутривенно). Диагностически значимым для установления тотального дефицита ГР у детей считался выброс ГР в ответ на стимуляцию менее 7 нг/мл, у взрослых — менее 3 нг/мл. У пациентов определяли уровни пролактина, ТТГ, ЛГ, ФСГ, свТ₄, кортизола, эстрадиола (у лиц женского пола) и тестостерона (у лиц мужского пола). Все гормональные исследования проводили в лаборатории гормонального анализа (руководитель — проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ РАМН. Пациентам с множественной гипофизарной недостаточностью назначали заместительную гормональную терапию и осуществляли дальнейший постоянный мониторинг за приемом и дозировками лекарственных средств. Физикальный осмотр, антропометрические исследования и динамическое наблюдение за пациентами проводили сотрудники детского отделения ЭНЦ РАМН.

МРТ всем пациентам проводили в отделении МР-диагностики (руководитель — доктор мед. наук А. В. Воронцов) ЭНЦ РАМН с помощью магнитно-резонансного томографа "Siemens Magnetom Impact" напряженностью магнитного поля 1 Тл.

Наиболее информативными для оценки состояния хиазмально-селлярной области были сагиттальные и фронтальные срезы в последовательности T1—SE. При этом для получения сагиттального



Рис. 1. Больная И., 11 лет. Гипофизарный нанизм. Гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза. Слева: T1-взвешенные изображения, фронтальная проекция (стрелкой показан перекрест зрительных нервов), справа: T1-взвешенные изображения, сагиттальная проекция (стрелками показаны аденогипофиз и нейрогипофиз).

срезы, проходящего строго по средней линии, позиционирование проводили по фронтальным срезам. Объем гипофиза вычисляли по формуле, упрощенно описывающей объем эллипсоида:

Объем (см³) = 0,5 · (вертикальный размер · поперечный размер · сагиттальный размер).

Статистический анализ материала проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA (Statsoft, USA). Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистическую значимость различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, критерия Фишера; значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенная МРТ-диагностика позволила нам выделить у больных с дефицитом ГР следующие варианты аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области: гипоплазию гипофиза; ПТС; эктопию нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки.

При гипоплазии гипофиза гипофиз компактно располагался в типичном месте, четко визуализировались аденогипофиз и нейрогипофиз, однако общий объем гипофизарной ткани был значительно уменьшен (рис. 1). В большинстве этих случаев было уменьшено в размерах и само турецкое седло. При этой аномалии строения гипофиза было возможно измерить и описать все 3 его размера (вертикальный, поперечный и переднезадний). В слу-

чае ПТС аденогипофиз был резко уменьшен за счет преимущественно вертикального размера, уплощен, распластан по дну турецкого седла, его максимальный вертикальный размер не превышал 1—3 мм. Хиазмальная цистерна пролабировала в полость турецкого седла. Объем гипофиза в этих случаях рассчитать не представлялось возможным (рис. 2). Несмотря на некоторые различия, эти два состояния очень близки между собой по структурным параметрам (в частности, в обоих случаях отчетливо визуализируются аденогипофиз и нейрогипофиз). У части пациентов диагностирована *эктопия нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки* (рис. 3). В этом случае аденогипофиз был гипоплазирован и компактно располагался в турецком седле, нейрогипофиз в типичном месте не визуализировался, характерное свечение определялось чаще всего в области гипоталамуса, хиазмы. Воронка в большинстве случаев была истончена или отсутствовала.

Среди 120 обследованных пациентов нормальное строение и размеры гипофиза отмечались только у 10 (8,3%), у 110 (91,7%) выявлены аномалии строения гипоталамо-гипофизарной области. Наиболее часто (40,8%) в общей группе пациентов встречалась триада нарушений: гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия (аплазия) гипофизарной ножки и эктопия нейрогипофиза (табл. 1).

Среди детей триада нарушений встречалась чаще (51%), чем среди взрослых (32,8%), однако эти различия не были статистически значимыми ($p = 0,053$). ПТС встречалось в 22,5% случаев, значимо чаще среди взрослых пациентов ($p = 0,0038$).

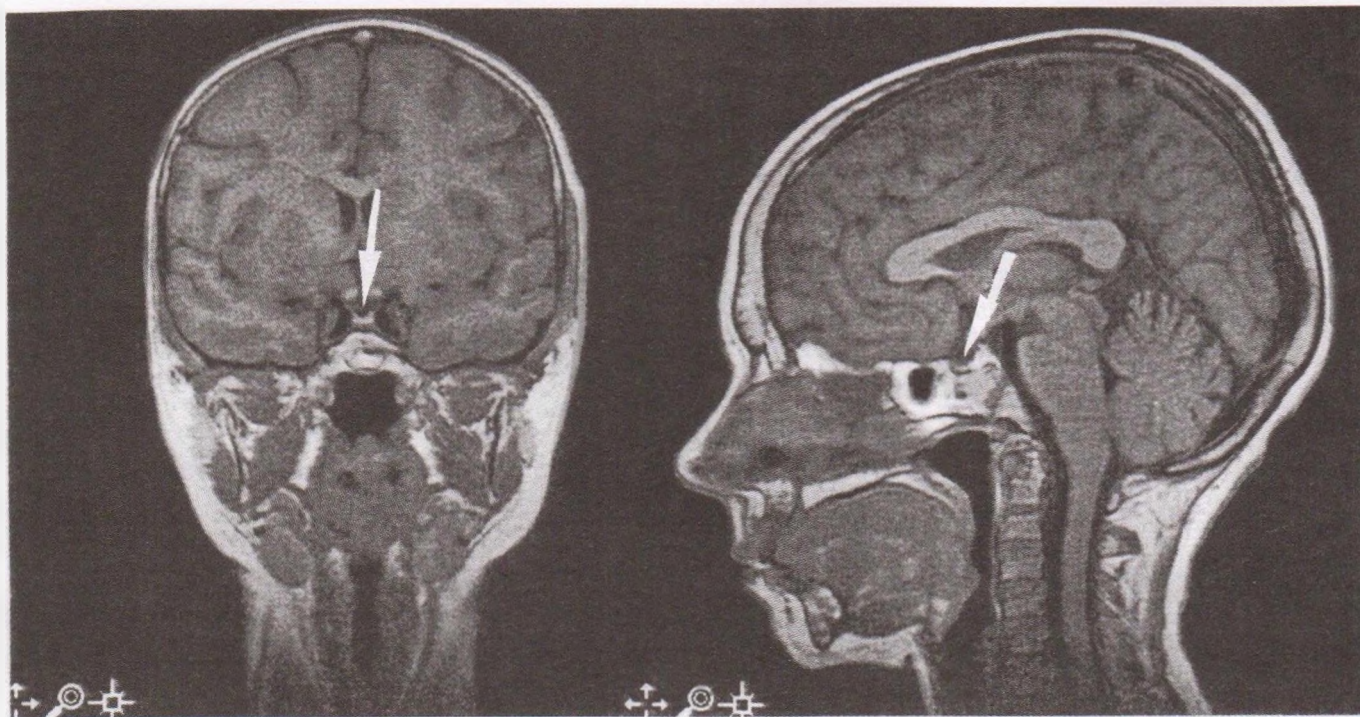


Рис. 2. Больной М., 43 лет. Гипофизарный нанизм МДГА, ПТС.

Слева: T1-взвешенные изображения, фронтальная проекция, справа: T1-взвешенные изображения, сагиттальная проекция (стрелкой показан гипофиз, резко уменьшенный за счет передней доли. "распластаный" по дну турецкого седла).

Среди взрослых ПТС встречалось у каждого третьего (32,8%), среди детей — у каждого десятого (9,4%). Гипоплазия аденогипофиза диагностирована у 28,4% пациентов ($n = 34$). Во всех случаях гипофиз был значительно уменьшен в размерах. У взрослых пациентов средний объем гипофиза составлял $77,3 \pm 9,2 \text{ мм}^3$, у детей — $100,5 \pm 14,3 \text{ мм}^3$ ($p = 0,14$). Гипоплазия гипофиза одинаково часто встречалась как у детей (30,2%), так и у взрослых (26,9%; $p < 0,5$).

Структура аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области у детей с дефицитом ГР. Среди детей с врожденным дефицитом ГР у 47,2% диагностирован ИДГР, а у 52,8% — МДГА.

Нормальные размеры и структура гипофиза имелись лишь в 9,4% случаев, причем при ИДГР норма встречалась гораздо чаще, чем при МДГА (у 4 детей против 1), однако эти различия были статистически незначимы ($p < 0,2$; табл. 2). Гипофиз у всех 5 детей располагался в типичном месте, его объем составил в среднем $313,4 \pm 59,3 \text{ мм}^3$, что было сопоставимо с показателями контрольной группы — $295,2 \pm 17,3 \text{ мм}^3$ ($p > 0,5$).

Среди аномалий развития гипофиза у детей в половине случаев (51%) встречалась триада нарушений, одинаково часто при ИДГР (48,0%) и МДГА (53,6%; $p = 0,322$). Аденогипофиз был значительно уменьшен в размерах — $69,1 \pm 7,1 \text{ мм}^3$ (от 8,6 до $100,8 \text{ мм}^3$), составляя в среднем $59,2 \pm 6,6 \text{ мм}^3$ при ИДГР и $76,2 \pm 11,0 \text{ мм}^3$ при МДГА ($p = 0,247$). Воронка гипофиза у этой группы детей имела нормальное расположение и размеры лишь в 11,1% случаев, у 10 детей (37%) диагностирована гипоплазия воронки, в половине случаев (51,9%)

воронка не визуализировалась. Патология воронки встречалась одинаково часто при ИДГР (83,3%) и МДГА (93,3%; $p > 0,5$). Нейрогипофиз в 100% случаев был эктопирован в различные области, преимущественно он визуализировался в области гипоталамуса (74,1%), реже — в области хиазмы (18,5%), у 1 ребенка нейрогипофиз был эктопирован в область дна III желудочка, у 1 — визуализировался в основании воронки.

Несколько реже (39,6%) у детей диагностирована гипоплазия гипофиза, она встречалась одинаково часто у детей с МДГА (42,9%) и ИДГР (36%); отметим, что ПТС встречалось только у детей с МДГА. Средний объем гипофиза у детей с гипоплазией составлял $100,5 \pm 12,9 \text{ мм}^3$. Выявлены значимо большие размеры гипофиза при его гипоплазии у детей с ИДГР ($127,2 \pm 51,9 \text{ мм}^3$), чем с МДГА ($69,9 \pm 25,9 \text{ мм}^3$; $p = 0,006$). Воронка гипофиза имела нормальные размеры и четко визуализировалась в 57,1% случаев, у 8 (38,1%) детей отмечалась гипоплазия воронки, у 1 — аплазия. Патология воронки при гипоплазии гипофиза встречается одинаково часто у детей с ИДГР (44,4%) и МДГА (41,7%; $p < 0,5$). Нейрогипофиз был интактен у всех пациентов, кроме 2 (9,5%), когда он четко не визуализировался в типичном месте (пациенты с МДГА). Таким образом, у детей с дефицитом ГР триада нарушений и гипоплазия гипофиза встречаются одинаково часто при ИДГР и МДГА. ПТС встречается только при МДГА. У детей с ИДГР объем гипофиза больше, чем при МДГА. Аномалии строения воронки выявлены у 62,3% детей, одинаково часто при ИДГР и МДГА.

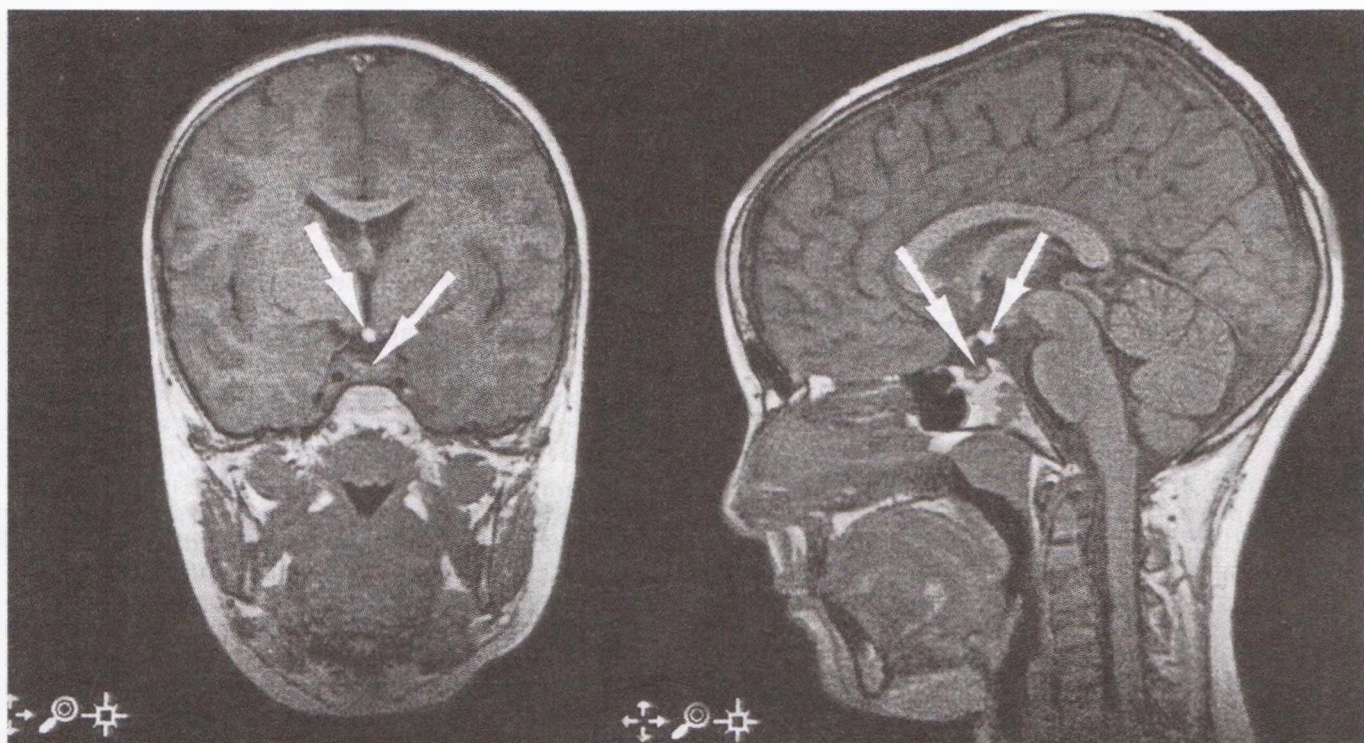


Рис. 3. Больной К., 13 лет. Гипофизарный нанизм. Гипоплазия аденогипофиза, агенезия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза.

Слева: T1-взвешенные изображения, фронтальная проекция, справа: T1-взвешенные изображения, сагиттальная проекция (стрелками показаны уменьшенный аденогипофиз и эктопированный нейрогипофиз, расположенный на уровне гипоталамуса).

Структура аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области у взрослых с дефицитом ГР. Среди 67 взрослых у 16 (23,9%) диагностирован ИДГР, у 51 (76,1%) — МДГА (табл. 3).

Нормальные размеры и структура гипофиза имели место у 7,5% пациентов (все лица мужского пола), одинаково часто ($p < 0,5$) при ИДГР (12,5%) и МДГА (5,9%). Средний объем гипофиза у них составил $283,3 \pm 21,2 \text{ мм}^3$ (в контрольной группе — $400,8 \pm 13,8 \text{ мм}^3$; $p < 0,5$). В отличие от группы детей у взрослых наиболее распространенной патологией была гипоплазия гипофиза, которая встре-

чалась в 59,7% случаев. Гипоплазия гипофиза значительно чаще встречалась у лиц с МДГА (68,6%), чем с ИДГР (31,25%; $p = 0,012$).

ПТС у взрослых с дефицитом ГР встречалось в 32,8% случаев, в подавляющем большинстве это были пациенты с МДГА (20 из 22). Воронка гипофиза имела нормальные размеры у 19 (86,4%) пациентов, в остальных случаях была гипоплазирована. Гипоплазия гипофиза диагностирована в 26,9% случаев ($n = 18$), тоже преимущественно у пациентов с МДГА (15 из 18). Средний объем гипофиза составлял $77,3 \pm 9,2 \text{ мм}^3$ (от 21,6 до 153,3 мм³). Во-

Таблица 1

Варианты аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области у пациентов с дефицитом ГР

Обследованные	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопия нейрогипофиза		ПТС		Гипоплазия аденогипофиза		Норма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дети ($n = 53$)	27	51,0	5	9,4	16	30,2	5	9,4
Взрослые ($n = 67$)	22	32,8	22	32,8	18	26,9	5	7,5
p		$< 0,1^*$		$< 0,005^*$		$< 0,5^*$		$< 0,5^*$
Всего ($n = 120$)	49	40,8	27	22,5	34	28,4	10	8,3

Примечание. Здесь и в табл. 4: звездочка — статистическая значимость отличий распространенности аномалий между группой детей и группой взрослых пациентов.

Таблица 2

Распространенность различных аномалий строения гипофиза у детей при ИДГР и МДГА

Патология	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопия нейрогипофиза		ПТС		Гипоплазия аденогипофиза		Норма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МДГА ($n = 28$)	15	53,6	5	17,8	7	25,0	1	3,6
ИДГР ($n = 25$)	12	48,0	—	—	9	36,0	4	16,0
p		$< 0,5^*$				$< 0,5^*$		$< 0,2^*$
Всего ($n = 53$)	27	51,0	5	9,4	16	30,2	5	9,4

Примечание. Здесь и в табл. 3: звездочка — статистическая значимость отличий распространенности аномалий между ИДГР и МДГА.

Таблица 3

Распространенность различных аномалий строения гипофиза у взрослых при ИДГР и МДГА

Патология	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопия нейрогипофиза		ПТС		Гипоплазия аденогипофиза		Норма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МДГА (n = 51)	13	25,5	20	39,2	15	29,4	3	5,9
ИДГР (n = 16)	9	56,2	2	12,5	3	18,8	2	12,5
p		< 0,025*		< 0,2*		< 0,2*		< 0,5*
Всего (n = 67)...	22	32,8	22	32,8	18	26,9	5	7,5

воронка гипофиза при его гипоплазии имела нормальное расположение и размеры у 15 (83,3%) пациентов (все с МДГА), в 13,3% случаев она была значительно истончена, а у 1 пациента не визуализировалась вообще. Триада нарушений диагностирована у 22 (32,8%) пациентов, причем при ИДГР (56,2%) эта аномалия развития встречалась в 2 раза чаще, чем при МДГА (25,5%; $p < 0,025$). Средний объем гипоплазированного гипофиза составлял $74,5 \pm 7,8 \text{ мм}^3$ (от 26,8 до $140,8 \text{ мм}^3$), его объем значимо не отличался у лиц с МДГА ($76,3 \pm 10,8 \text{ мм}^3$) и с ИДГР ($72,5 \pm 10,7 \text{ мм}^3$; $p < 0,5$). У части пациентов ($n = 6$) гипофиз в виде серпа был распластан по дну турецкого седла. Воронка гипофиза имела нормальное расположение и нормальные размеры лишь у 31,8%. У 8 (36,4%) пациентов имела место гипоплазия воронки, у 7 (31,8%) воронка отсутствовала. Нейрогипофиз в 100% случаев был эктопирован в различные области, преимущественно он визуализировался в области гипоталамуса (68,2%), реже — в области хиазмы (9%), по ходу супраселлярной части воронки (9%), у остальных пациентов не визуализировался вообще.

Таким образом, у взрослых пациентов с дефицитом ГР среди аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области преобладала гипоплазия гипофиза (59,7%). Она встречалась значимо чаще у лиц с МДГА ($p < 0,02$). Триада нарушений, выявленная у 32,5% взрослых, напротив, значимо чаще встречалась при ИДГР ($p < 0,025$). Аномалии строения воронки выявлены у 31,7% взрослых, одинаково часто при ИДГР и при МДГА.

Среди 120 обследованных пациентов нормальное строение и размеры гипофиза отмечались только у 10 (8,3%), у 110 (91,7%) выявлены различные аномалии строения гипоталамо-гипофизарной области. Нормальные размеры гипофиза несколько чаще встречались при ИДГР (14,6%), чем при МДГА (5,1%; $p < 0,5$; табл. 4). У детей нормальный гипофиз выявлен в 3,6% случаев при МДГА и в 16% — при ИДГР.

Данные зарубежных исследователей существенно различаются: так, по данным некоторых авторов, норма при дефиците ГР не встречается вовсе [13], тогда как другие авторы свидетельствуют о довольно высокой распространенности отсутствия изменений в гипофизе, но только при ИДГР — 20% [10] и 34,4% [5].

При МДГА у детей, по данным большинства авторов, норма встречается очень редко, максимум в 7% наблюдений [10], а в работе L. Barros и соавт. [5] нормального состояния гипофиза не было выявлено ни в одном случае. У взрослых пациентов с дефицитом ГР, по нашим данным, норма встречалась в 5,9% случаев при МДГА и в 12,5% при ИДГР. Зарубежные исследователи приводят более высокий процент при ИДГР: от 33 до 47,8 [15, 17, 18, 21]. При МДГА у взрослых нормальных размеров гипофиза не выявлено ни в одном случае [15, 18]. Такие различия в полученных данных отчасти можно объяснить тем, что количество обследованных больных в большинстве приведенных работ относительно невелико. Одной из наиболее частых находок при МРТ-исследовании у больных с дефицитом ГР является эктопия нейрогипофиза на уровне гипоталамуса в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и аплазией (гипоплазией) воронки гипофиза. Подобная триада нарушений диагностирована нами у 49 (40,8%) пациентов. В целом (дети + взрослые) распространенность этой аномалии значимо не различается при МДГА (35,4%) и ИДГР (51,2%; $p = 0,138$). Однако при МДГА у детей триада нарушений встречается значимо чаще (53,6%), чем у взрослых (25,5%; $p = 0,041$), при ИДГР межвозрастные различия отсутствуют. Внутри группы взрослых триада нарушений статистически значимо чаще встречается при ИДГР (56,25%), чем при МДГА (25,5%; $p < 0,025$). По нашему мнению, подобный факт может быть связан с более низкой продолжительностью жизни пациентов с МДГА, имеющих триаду нарушений, в результате чего сре-

Таблица 4

Распространенность различных аномалий строения гипоталамо-гипофизарной области при различных вариантах питуитарной недостаточности у детей и взрослых

Обследованные	МДГА						ИДГР					
	триада нарушений		гипоплазия гипофиза		норма		триада нарушений		гипоплазия гипофиза		норма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дети (n = 53)	15	53,6	12	42,8	1	3,6	12	48,0	9	36,0	4	16,0
Взрослые (n = 67)	13	25,5	35	68,6	3	5,9	9	56,25	5	31,25	2	12,3
p		< 0,05*		< 0,05*		< 0,5*		< 0,5*		< 0,5*		< 0,5*
Всего (n = 120)...	28	35,4	47	59,5	4	5,1	21	51,2	14	33,2	6	14,6

ди взрослых больных с МДГА преобладают лица с гипоплазией аденогипофиза без эктопии нейрогипофиза. Это подтверждается еще и тем, что средний возраст больных с МДГА и триадой нарушений, вошедших в исследование, оказался статистически значимо меньше ($21,0 \pm 0,6$ года), чем пациентов с гипоплазией гипофиза и МДГА ($36,6 \pm 2,7$ года; $p < 0,01$). В группе детей триада нарушений встречается с одинаковой частотой при МДГА (53,6%) и ИДГР (48%). Зарубежные исследователи тоже приводят данные о достаточно частой встречаемости этой аномалии развития как среди детей, так и среди взрослых. У детей при МДГА эта патология однозначно превалирует над гипоплазией аденогипофиза, приводятся данные о ее распространенности: от 60–66,6% [5, 20] до 92% [19], при ИДГР — от 15% [5] до 57% [6, 19]. У взрослых, по данным зарубежных авторов, триада нарушений очень часто встречается при МДГА — до 100% [15, 18], несколько реже — при ИДГР — 33,3% [21], 21,7–24,2% [15, 17]. Воронка гипофиза при триаде нарушений, по нашим данным, имела нормальные размеры в 18,4% случаев ($n = 9$). У детей нормальная воронка встречалась гораздо реже — 11,1% случаев ($n = 3$), чем у взрослых — 27,2% ($n = 6$). У детей чаще встречалась аплазия воронки — у 14 (58,3%) из 24, у взрослых — гипоплазия — у 8 (50%) из 16. По-видимому, этот факт объясняется тем, что с возрастом визуализация воронки облегчается и ранее невидимая воронка становится видна. В таком случае можно предположить, что по крайней мере у части больных, имеющих по данным МРТ агенезию воронки, на самом деле имеет место ее резко выраженная гипоплазия. Вероятно, по мере усовершенствования диагностической техники доля таких больных будет уточняться; по данным некоторых авторов, она составляет до 30% [9]. Распространенность гипоплазии и аплазии воронки не зависела от вида гипофизарной недостаточности. Нейрогипофиз, по нашим данным, при триаде в 100% случаев был эктопирован в различные области, преимущественно он визуализировался в области гипоталамуса — у 34 (69,4%) из 49 пациентов, реже находился в области хиазмы — у 11 (22,4%) из 49; у 1 ребенка был эктопирован в область дна III желудочка, у 1 визуализировался в основании воронки, у 2 взрослых пациентов и 1 ребенка находился по ходу супраселлярной части воронки, у 2 взрослых не визуализировался.

Гипоплазия гипофиза диагностирована нами у 61 (50,9%) человека. Среди взрослых гипоплазия гипофиза (59,7%) встречалась чаще, чем среди детей (39,6%; $p = 0,037$). Среди всех обследованных пациентов распространенность этой аномалии развития чаще встречается при МДГА (59,5%), чем при ИДГР (34,2%; $p = 0,012$). В свою очередь при МДГА гипоплазия гипофиза чаще встречается среди взрослых (68,6%), чем среди детей (42,8%; $p < 0,05$), при ИДГР эти межвозрастные различия отсутствуют. В группе детей гипоплазия гипофиза встречается с одинаковой частотой при МДГА (42,8%) и ИДГР (36%). В группе взрослых гипоплазия гипофиза чаще встречается при МДГА (68,6%), чем при ИДГР (31,25%; $p < 0,012$).

В работах зарубежных авторов приводятся аналогичные данные о распространенности гипоплазии гипофиза у детей: 50% при ИДГР, 33,3% при МДГА [5], 15–33% [19], в ранней работе С. Pellini и соавт. [20] гипоплазия диагностирована у 6,7% пациентов. У взрослых при ИДГР гипоплазия гипофиза встречается в 33,3% [21], в 30,5–39,4% [15, 18], что сходно с нашими данными (28,6%). При МДГА в отличие от наших данных (69,4%) зарубежные исследователи практически не диагностируют изолированную гипоплазию гипофиза у взрослых [15, 18], практически у всех выявлена гипоплазия гипофиза в сочетании с аномалией воронки и эктопией нейрогипофиза. Воронка гипофиза, по нашим данным, имела нормальные размеры при гипоплазии гипофиза у большинства пациентов (73,8%, $n = 45$): у детей в 57,1% случаев ($n = 12$), что реже, чем у взрослых — в 82,5% ($n = 33$; $p < 0,05$). В 26,2% случаев отмечалась та или иная аномалия воронки: гипоплазия воронки у 12 (19,7%) пациентов, аплазия у 4 (6,6%). Заметим, что при ИДГР аплазии воронки не выявлено ни у одного из 14 пациентов с гипоплазией гипофиза. При МДГА и у детей, и у взрослых преобладала гипоплазия воронки по сравнению с ее аплазией.

Выводы

1. Аномалии строения гипофиза встречаются у 91,7% пациентов с дефицитом гормона роста, в 50,7% случаев имеет место гипоплазия гипофиза, в 40,7% — триада нарушений (гипоплазия аденогипофиза, его ножки в сочетании с эктопией нейрогипофиза). Нормальное строение гипофиза встречалось лишь в 8,3% случаев.

2. У детей наиболее распространенной аномалией развития гипофиза является его гипоплазия в сочетании с гипоплазией (аплазией) ножки гипофиза и эктопией нейрогипофиза — триада (51%), у взрослых пациентов — гипоплазия гипофиза (59,7%).

3. При МДГА у детей чаще встречается триада нарушений (53,6%), у взрослых — гипоплазия гипофиза (68,6%). При ИДГР и у детей, и у взрослых преобладающей является триада нарушений (48 и 56,25% соответственно). Объем гипофиза у детей с гипоплазией при ИДГР статистически значимо больше, чем при МДГА ($p < 0,02$).

4. ПТС у детей встречается реже (9,4%), чем у взрослых (32,8%).

5. Гипоплазия гипофиза чаще встречается у пациентов с МДГА, чем с ИДГР, у взрослых пациентов чаще, чем у детей. Гипоплазия гипофиза одинаково часто встречается среди лиц обоего пола, триада нарушений чаще встречается у мужчин (1,76:1).

6. Патология строения воронки гипофиза выявлена у 45,7% пациентов (у 62,3% детей и у 34,3% взрослых).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Тюльбаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998.
2. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечни-

- ков / Дедов И. И., Беленков Ю. Н., Беличенко О. И., Мельниченко Г. А. — М.
3. Нейроэндокринология: клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999.
 4. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999.
 5. Barros L., Ribeiro C., Bastos M. et al. // Acta Med. Port. — 1997. — Vol. 10, N 5. — P. 362—365.
 6. Bozzola M., Adamsbaum C., Biscaldi I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 1. — P. 21—26.
 7. Di Natale B., Scotti G., Pellini C. et al. // Pediatrician. — 1987. — Vol. 14, N 4. — P. 246—252.
 8. Fujisawa I., Asato R., Nishimura K. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1987. — Vol. 11. — P. 214—220.
 9. Genovese E., Maghnie M., Beluffi G. // Pediatr. Radiol. — 1997. — Vol. 27. — P. 48—53.
 10. Hamilton J., Blaser S., Daneman D. // Am. J. Neuroradiol. — 1998. — Vol. 19, N 9. — P. 1609—1615.
 11. Kornreich L., Horev G., Lazar L. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 18, N 9. — P. 1743—1747.
 12. Kucharczyk J., Kucharczyk W., Berry I. // Ibid. — 1988. — Vol. 9. — P. 1079—1083.
 13. Kuroiwa T., Okabe Y., Hasuo K. // Ibid. — 1991. — Vol. 12. — P. 161—164.
 14. Magalhaes A. C., Uehara K. C., Iezzi D. et al. // Rev. Hosp. Clin. Univ. S. Paulo. — 1995. — N 4. — P. 182—184.
 15. Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 1. — P. 79—83.
 16. Maghnie M., Genovese E., Villa A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45. — P. 281—290.
 17. Maghnie M., Spica-Russotto V., Cappa M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3886—3889.
 18. Maghnie M., Strigazzi C., Tinelli C. et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 84, N 4. — P. 1324—1328.
 19. Nagel B. H., Palmbach M., Petersen D., Ranke M. B. // Eur. J. Pediatr. — 1997. — Vol. 156, N 10. — P. 758—763.
 20. Pellini C., di Natale B., De Angelis R. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1990. — Vol. 149, N 8. — P. 536—541.
 21. Vannelli S., Stasiowska B., Bellone J. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1997. — Vol. 20, N 6. — P. 312—318.

Поступила 17.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 618.11-008.64-16:616.89]-07

Г. А. Мельниченко, А. Е. Бобров, М. А. Кулыгина, М. Г. Павлова, Л. С. Самсонова

ГРУППОВАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова, Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Москва

Было исследовано изменение психического состояния и поведения 18 женщин в возрасте от 19 до 43 лет с гиперпролактинемическим гипогонадизмом различных форм в ходе групповой психотерапии. Психотерапия была направлена на преодоление доминирующего у данных больных инстинктивно "родительского" стиля поведения. В результате психотерапии отмечено улучшение общего клинического состояния: появление менструаций, редукция сексуальных расстройств, уменьшение головных болей. В 2 случаях отмечено облегчение наступления беременности. Значительно улучшилось психологическое состояние больных: уменьшился уровень тревожности, напряженность, выраженность нейровегетативных симптомов. Общая сумма баллов по шкале Гамильтона для тревоги снизилась с 13,8 до 9,3. По результатам методики многостороннего исследования личности отмечалось снижение профиля по 0, 2, 6-й шкалам, что свидетельствует об увеличении социальной включенности пациентов, уменьшении настороженности, аффективной ригидности и депрессивной симптоматики. В то же время не обнаружено существенного влияния психотерапии на уровень пролактина и галакторею.

The study was made of alteration in mental state and behavior in the 18 females aged 19–43 years with hyperprolactinemic hypogonadism during treatment with interpersonal psychotherapy. Psychotherapy was directed to overcoming the dominant in such patients instinctive "parental style of behavior". Psychotherapy resulted in clinically and statistically significant improvements in subjective and objective symptoms, restoration of menses, reduction of sexual disorders, attenuation of headache. In two cases pregnancy came easily. The patients improved psychologically due to weaker anxiety, tension and neuro-vegetative symptoms. The Hamilton Rating Scale for Anxiety declined from 13,8 to 9,3. Lower profile by MMPY by 0, 2 and 6 scales indicated improvement in overall social functioning, reduction of circumspection, affective rigidity and depressive symptoms. There was no substantial influence of psychotherapy on the prolactin level and galactorrhea.

Гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ) представляет собой уникальную клиническую модель для исследования психосоматических соотношений в репродуктивной сфере. Это обусловлено тем, что наряду с известными эндокринологом физиологическими сдвигами, которые традиционно описываются в качестве синдрома персистирующей галактореи—аменореи, при ГГ нередко наблюдаются и изменения поведения [4, 5, 7, 8]. Обычно они выражаются гипотимическими и психовегетативными расстройствами, а также связаны с усилением проявлений материнского инстинкта. Последнее нередко накладывает отпечаток на особенности личности больных, что выражается в формировании типичного для них "родительского" стиля

поведения, характеризующегося чрезмерным альтруизмом, склонностью к опеке, консерватизмом, высокой активностью, а также эмоциональной отстраненностью от текущих жизненных проблем [1].

До настоящего времени остается неясным, насколько указанные изменения в поведении при ГГ связаны с его патогенезом. Один из подходов к решению этой проблемы заключается в сопоставительном изучении терапевтической динамики состояния таких больных. В частности, ранее нами были опубликованы результаты исследования изменений соматических и поведенческих проявлений ГГ в ходе лечения этих больных селективными агонистами дофаминовых рецепторов (АДР) [2]. Полученные данные свидетельствуют о том, что се-

лективные АДР способствуют несомненному улучшению психического состояния пациентов. Однако отмеченное улучшение было недостаточно стабильным, и к 4—5-му месяцу, несмотря на продолжающуюся медикаментозную терапию и снижение уровня пролактина (ПРЛ), у больных отмечалась тенденция к восстановлению исходно имевшихся нарушений поведения.

Это свидетельствует о неоднозначности психоэндокринных соотношений при ГГ и заставляет задуматься о разработке специальных подходов к коррекции психического состояния таких пациентов. Одним из перспективных методов в этом отношении является психотерапия, поскольку большинство психотропных препаратов неблагоприятно влияет на уровень ПРЛ.

С учетом сказанного целью настоящей работы явилось изучение эффективности психотерапии больных ГГ, а также исследование изменений поведения и клинических проявлений гиперпролактинемии в ходе такого лечения.

Материалы и методы

Согласие на участие в исследовании дали 26 пациенток с различными формами ГГ. В ходе работы по различным причинам (психологическим и семейно-бытовым) из исследования выбыли 8 женщин. Окончательно в обследуемую группу было включено 18 пациенток, которые прошли все этапы терапии. Их возраст составлял от 19 до 43 лет (в среднем 33,1 года), а длительность заболевания — от 6 мес до 23 лет (в среднем 7,7 года). У 6 больных был поставлен диагноз идиопатической гиперпролактинемии, у 10 — макроаденомы гипофиза, у 2 — микроаденомы.

Психотерапию проводили в форме групповых сессий и осуществляли в русле личностно-ориентированного (реконструктивного) подхода. В основу психотерапевтической программы были положены теоретические представления L. Sobrinho о связи гиперпролактинемии с обусловленной психическим стрессом дисфункцией мозговых систем, ответственных за формирование инстинктивного родительского поведения [6]. Поэтому главной задачей психологического вмешательства являлось расширение диапазона поведенческих реакций больных, что позволило бы им преодолевать доминирующий в поведении "родительский" паттерн.

В процессе лечения использовали техники когнитивно-поведенческой терапии, гештальт-терапии, психодрамы и др.¹ В работу вошли материалы наблюдения за тремя психотерапевтическими группами (по 5—7 человек). Курс терапии для каждой из них составил 60 ч и был разбит на 3 этапа.

¹ Названные психотерапевтические подходы включают в себя различные психологические приемы, направленные на изменение имеющихся у пациентов неадекватных представлений, эмоциональных стереотипов и форм поведения. Среди них обращение к субъективным переживаниям, анализ и обсуждение поступков и взаимоотношений, обучение новым типам реагирования и др. Использование указанных приемов в группе пациентов помогает структурировать и значительно повысить эффективность психотерапевтических вмешательств [3].

Первый этап проводили в условиях эндокринологического стационара, куда больные были специально госпитализированы. Он осуществлялся в режиме ежедневных 6-часовых сессий на протяжении 5 дней и завершался 3-недельным перерывом. Второй и третий этапы проводили амбулаторно в режиме еженедельных сессий по 4 ч. Каждый этап продолжался 1 мес. Исследование было разбито на 4 фазы: состояние больных изучали перед началом терапии и после окончания каждого из ее этапов.

14 больных, участвовавших в исследовании, не получали никакой медикаментозной терапии в течение 6 мес до начала лечения, а также в ходе всего курса психотерапии, 4 пациентки на протяжении такого же периода времени получали АДР (3 — бромкриптин и 1 — хинаголид) в неизменных дозировках.

Оценку клинической эффективности терапии проводили на основании изучения изменений менструального цикла (МЦ), галактореи и уровня ПРЛ сыворотки. Наряду с этим оценивали следующие характерные для ГГ симптомы: головные боли, снижение продуктивности деятельности, снижение настроения, сексуальные расстройства. Уровень ПРЛ определяли методом РИА наборами "CIS Bio International" (Франция) в условиях одной лаборатории.

Оценку психического состояния больных проводили при психиатрическом наблюдении. Количественную оценку осуществляли с помощью шкалы Гамильтона для тревоги (ШГТ) и методики многостороннего исследования личности (ММИЛ).

ШГТ представляет собой состоящий из 14 пунктов клинический опросник, заполняемый врачом-психиатром, для количественной оценки выраженности симптомов тревоги. Наряду с изучением общего уровня тревоги (рассчитываемого как сумма баллов по пунктам) шкала позволяет также дифференцированно анализировать выраженность отдельных симптомов.

ММИЛ — это модифицированная (377 пунктов) и стандартизированная русифицированная версия психометрического теста MMPI [2]. В ходе обследования испытуемый дает ответы на пункты теста, объединенные в ряд шкал. Анализ полученных ответов позволяет объективно и количественно описать выраженность некоторых присущих ему характерологических особенностей, а также говорить об основных стереотипах его поведения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica (StatSoft, USA).

Оценку статистической значимости отличий между группами проводили с помощью критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение

К началу обследования 15 (83,3%) из 18 пациенток отмечали нарушения МЦ, которые варьировали от олигоопсоменореи до аменореи. Длительность этих нарушений у изученных пациенток составляла от 6 мес до 16 лет; 2 из 3 пациенток с регулярным МЦ принимали АДР.

В ходе групповой психотерапии уже на 2-й фазе обследования у 5 пациенток появились нормальные менструальные кровотечения. У 3 из этих больных первоначально была аменорея длительностью более 6 мес, а у 2 — олигоопсоменорея с задержками от 3 нед до 3—4 мес. На 4-й фазе обследования восстановление МЦ отмечалось у 10 женщин (4 с аменореей и 6 с олигоопсоменореей) ($p < 0,001$). Следует также подчеркнуть, что в 4 случаях нормальные по объему и регулярности менструальные кровотечения сохранялись по крайней мере на протяжении 3 мес наблюдения.

В начале исследования галакторея при клиническом обследовании выявлена у 14 (77,8%) больных. Длительность существования этого симптома составляла от 1 года до 22 лет. Из 4 женщин без патологической лактации только 1 получала АДР. В отличие от менструальной функции существенных изменений в выраженности патологической лактации на фоне психотерапии не отмечалось: у всех пациенток с галактореей к концу обследования сохранялись выделения из молочных желез.

В ходе работы были также обнаружены заслуживающие внимания факты, касающиеся наступления беременности. Хотя большинство больных, вошедших в исследование, не ставили такую задачу, 2 из них забеременели. В одном случае беременность наступила на 2-м этапе психотерапии и завершилась медицинским абортom, в другом случае беременность была зафиксирована через 2 нед после окончания 3-го этапа психотерапии. Она закончилась срочными родами. Последний случай интересен тем, что беременность возникла у женщины 39 лет с макропролактиномой, аменореей и первичным бесплодием, регистрировавшимся на протяжении 16 лет. Беременность развилась через 2 нед после окончания курса психотерапии на фоне кратковременного приема 5 мг бромокriptина. При этом уровень ПРЛ крови составлял 1373 мкЕд/мл (исходный уровень ПРЛ до начала психотерапии 3092 мкЕд/мл). Важно также подчеркнуть, что у данной пациентки в прошлом никогда не отмечалось восстановления фертильности при приеме бромокriptина, а длительность аменореи и возраст больной делали вероятность быстрого возникновения беременности через 1—2 нед после начала медикаментозной терапии весьма сомнительными.

Наряду с отмеченными расстройствами в процессе исследования анализировали и некоторые другие часто встречающиеся у больных с ГГ общеклинические симптомы и жалобы. Так, многих пациенток исходно беспокоили головные боли, слабость, утомляемость, сексуальные расстройства. Динамика указанных симптомов представлена в таблице.

Положительный эффект в отношении этой симптоматики отмечался уже после 1-го этапа психотерапии, причем в первую очередь больные указывали на уменьшение слабости и повышение продуктивной деятельности ($p < 0,05$). На 3-й же фазе обследования улучшение самочувствия отмечалось практически по всем перечисленным показателям и сохранялось до окончания терапии.

Следует отметить, что описанные жалобы с одинаковой частотой встречались у представительниц всех диагностических групп и не зависели от того,

Изменения общего самочувствия пациенток с ГГ на фоне групповой психотерапии ($n = 18$)

Предъявляемые жалобы	Фаза 1		Фаза 2		Фаза 3		Фаза 4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головные боли	15	83,3	13	72,2	6	33,3**	6	33,3**
Слабость, быстрая утомляемость	15	83,3	11	61,1*	6	33,3**	4	22,2**
Снижение работоспособности	14	77,8	10	55,6*	5	27,8**	1	5,3**
Плаксивость	3	16,7	2	11,1	1	5,6	0	0
Пониженное настроение	15	83,3	12	66,7	10	55,6*	10	55,6*
Сексуальные расстройства	14	77,8	13	72,2	4	38,9**	2	11,1**

Примечание. Звездочки — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем: одна — при $p < 0,05$; две — при $p < 0,01$.

принимались ли в ходе психотерапии АДР. Так, из 6 пациенток, отметивших сохранение головной боли после проведения 3 этапов психотерапии, 3 принимали АДР.

Не обнаружено зависимости перечисленных симптомов и от уровня ПРЛ. Это выражалось в отсутствии значимой корреляции между наличием симптомов и концентрацией ПРЛ как до начала терапии, так и в ее процессе. При этом исходный уровень ПРЛ сыворотки в изучаемой группе варьировал от 371 до 18 000 мкЕд/мл.

В ходе психотерапии у отдельных пациенток отмечалось как снижение, так и транзитное повышение уровня ПРЛ. Данные изменения были наиболее выражены в конце 1-го, стационарного, этапа психотерапии. Тем не менее каких-либо статистически значимых изменений уровня ПРЛ на каждой фазе исследования по сравнению с исходным значением не выявлено.

Наряду с общеклиническими симптомами изучали динамику психического состояния и поведения больных. В этой сфере происходили заметные позитивные сдвиги. Как свидетельствует клиническое наблюдение, в результате лечения пациентки становились более уверенными в себе, активными и общительными. Уменьшалось количество предъявляемых ими соматических жалоб, выравнивалось настроение, снижался уровень тревожности. Многие с успехом преодолевали имевшиеся затруднения в личной жизни, поскольку начинали в более полной мере осознавать и отстаивать свои интересы.

Эти данные подтверждаются результатами психометрических методик. Судя по ШГТ, уже после 1-го этапа терапии у больных отмечалось достоверное уменьшение уровня тревожности и напряженности, а также выраженности нейровегетативной симптоматики. Кроме того, происходило статистически значимое уменьшение уровня общей тревоги. После 2-го этапа психотерапии отмечалась тенденция к некоторому усилению тревожного настроения, напряженности и нейровегетативной симптоматики. Тем не менее уровень общей тревоги продолжал снижаться. После 3-го этапа терапии психическая напряженность и тревожное настроение опять уменьшались,

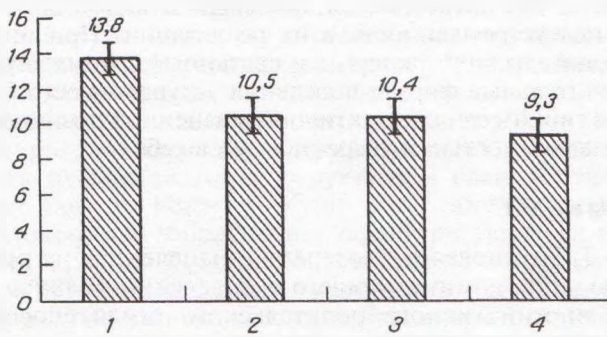


Рис. 1. Динамика общей суммы баллов по ШГТ в ходе психотерапии ($M \pm m$).

По оси ординат — баллы; по оси абсцисс — фазы психотерапии.

улучшалось поведение больных. Кроме того, показатель общей тревоги, который интегрально характеризует состояние больных, снижался еще больше. Динамика средних показателей общей суммы баллов по ШГТ для всех пациенток в группе на различных фазах психотерапии представлена на рис. 1.

Более детально изменения поведения, происходившие в ходе психотерапии, можно проследить по результатам ММИЛ, которые представлены на рис. 2.

Как следует из приведенных данных, наиболее отчетливые изменения прослеживались по шкале К, 0, 2, 6-й шкалам, а также по шкале F. В частности, после 1-го этапа терапии происходило достоверное увеличение по 0-й шкале (социальная включенность и открытость) и уменьшались показатели 6-й шкалы (настороженность, недоверчивость, аффективная ригидность). При этом отмечалась тенденция к повышению шкалы К, что является признаком улучшения субъективного самочувствия и формирования благоприятного психотерапевтического альянса. Важно отметить и наличие клинически (но не статистически) значимой тенденции к повышению профиля по 4-й шкале (непосредственный выход аффекта в поведение). Это отражает появление у больных способности к более свободному выражению эмоциональных переживаний. После 2-го этапа психотерапии у больных явно обнаруживалось снижение депрессивной симптоматики (2-я шкала). Это снижение сохранилось и после 3-го этапа. Кроме того, сохранились отмечавшиеся ранее тенденции к возрастанию социальной включенности, увеличению эмоциональной спонтанности и снижению аффективной ригидности, что способствовало улучшению общего психологического самочувствия (шкала F).

В последние годы отмечается оживление интереса к изучению роли нервных механизмов формирования ГГ. В частности, показана связь между ГГ и неблагоприятными условиями воспитания в детстве, описаны случаи гиперпролактинемии при некоторых формах психических заболеваний, обнаружена повышенная частота психопатологических расстройств как у самих больных с ГГ, так и у их детей. Кроме того, продемонстрировано наличие психотроп-

ных свойств у селективных АДР, которые с успехом используются в лечении ГГ. Все эти факты побуждают к совершенствованию терапии ГГ путем воздействия на центральную нервную систему.

С учетом сказанного в ходе настоящего исследования была предпринята попытка целенаправленного применения психотерапевтических методов для коррекции поведенческих компонентов сложного нейроэндокринного синдрома, определяющего клинику ГГ. Эти компоненты, очевидно, отражают инстинктивно обусловленные стереотипы "родительского" поведения и могут быть связаны с другими клиническими проявлениями ГГ. Зависимости такого рода прослеживаются при динамическом наблюдении за трансформацией поведения больных в ходе психотерапии.

Действительно, исследование показало, что изменения психического состояния более чем у половины пациенток сопровождалось появлением менструаций, причем в 4 случаях нормальный цикл сохранялся по крайней мере на протяжении 3 мес. Одновременно у 12 пациенток отмечалось уменьшение выраженности сексуальных расстройств, что способствовало нормализации половой жизни. Следует также обратить внимание на высокую вероятность связи между проводившимся лечением и наступившей в 2 случаях беременностью. В то же время в ходе психотерапии не исчезала галакторея, а уровень ПРЛ достоверно не снижался.

Эти результаты свидетельствуют о том, что терапевтическая трансформация поведения больных сопровождалась расслоением "ядра" клинической картины заболевания с относительным обособлением "репродуктивных" и "лактационных" сдвигов, причем первые оказались более подверженными изменениям в ходе психотерапии, чем вторые. Указанное обстоятельство, очевидно, обусловлено тем, что формирование соответствующих симптомов происходит на различной патогенетической основе.

Наряду с оценкой физиологических нарушений изучали также общую клиническую симптоматику. В результате было обнаружено, что в ходе психотерапии заметно снижалась интенсивность головных

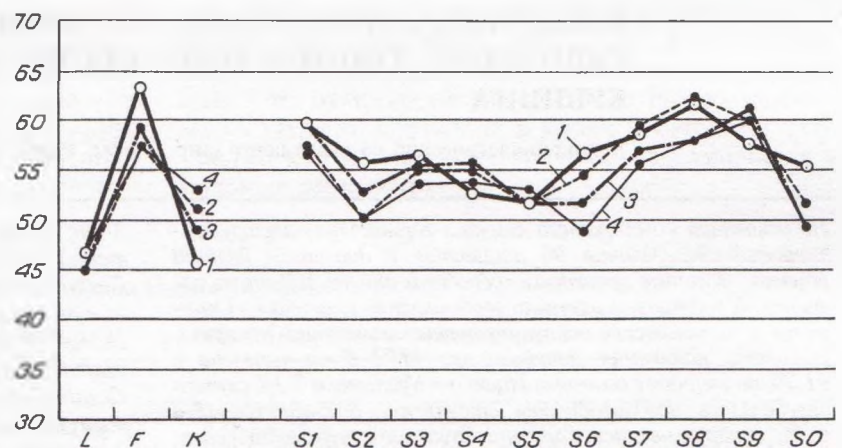


Рис. 2. Изменения усредненного профиля ММИЛ в ходе психотерапии.

По оси ординат — баллы; по оси абсцисс — шкалы ММИЛ. 1—4 — фазы. L — шкала лжи; F — шкала психического напряжения; K — шкала социального одобрения; S1 — шкала ипохондрии; S2 — шкала депрессии; S3 — шкала демонстративности; S4 — шкала психопатизации; S5 — шкала половой идентификации; S6 — шкала аффективной ригидности; S7 — шкала тревожности; S8 — шкала эутизации; S9 — шкала гипомании; S0 — шкала социальной включенности.

болей, исчезали слабость и утомляемость, что приводило к улучшению общего самочувствия пациентов. Существенная редукция этой симптоматики, очевидно, объясняется ее психовегетативной природой и значительной зависимостью от психического состояния больных.

В связи с этим необходимо конкретизировать наблюдавшиеся в результате психотерапии эффекты. Клинически они заключались прежде всего в редукции тревожной и депрессивной симптоматики. Это подтверждается достоверными позитивными сдвигами по ШГТ. Однако изменения психического состояния в ходе психотерапии происходили не постепенно, а дискретно. На это, в частности, указывает преходящее и частичное усиление тревожного настроения, напряженности и психовегетативной симптоматики после 2-го этапа терапии.

Указанные изменения объясняются особенностями трансформации поведения пациентов в результате так называемой групповой динамики — изменения эмоциональной насыщенности во взаимоотношениях участников группы между собой и ведущими. Под влиянием этой динамики начиналась трансформация стиля поведения участников группы, что могло сопровождаться транзитным усилением психопатологической симптоматики.

Результаты тестирования с помощью ММИЛ подтверждают сказанное. Из полученных данных следует, что после 1-го этапа терапии у больных отмечались признаки относительной дестабилизации поведения, отражавшие фактическую декомпенсацию присущего им личностного стиля. На последующих этапах терапии пациентки преодолевали эту декомпенсацию за счет повышения способности к непосредственному и конструктивному выражению эмоциональных переживаний, а также обогащения арсенала поведенческих реакций. Происходило повышение настроения, более полное осознание своих

насушенных потребностей, появлялись настойчивость и целеустремленность в их реализации. При этом "родительские" паттерны и связанные с ними ограничительные формы поведения уступали место более гибким стилям с активной жизненной позицией, независимостью и уверенностью в себе.

Выводы

1. Групповая психотерапия, нацеленная на преодоление доминирующего в поведении больных с ГГ инстинктивного "родительского" стиля, способствует существенному улучшению их общего клинического и психического состояния.

2. В результате проведенной психотерапии у больных наблюдается тенденция к улучшению ряда "репродуктивных" функций: появляются менструации, отмечается редукция сексуальных расстройств, в отдельных случаях облегчается наступление беременности. В то же время психотерапевтические мероприятия не оказывают существенно-го влияния на галакторию и уровень ПРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров А. Е., Мельниченко Г. А., Пятницкий Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 2. — С. 22–25.
2. Мельниченко Г. А., Бобров А. Е., Романцова Т. И. и др. // Там же. — 2001. — № 1. — С. 11–15.
3. Психотерапевтическая энциклопедия / Под ред. Б. Д. Карвасарского. — СПб, 1998.
4. Fava M., Fava G. A., Kellner R. et al. // Psychother. Psychosom. — 1983. — Vol. 40. — P. 257–262.
5. Kellner R., Buckman M. T., Fava M. et al. // Psychiatr. Dev. — 1984. — Vol. 2. — P. 131–138.
6. Sobrinho L. G., Almetida-Costa J. M. // Psychother. Psychosom. — 1992. — Vol. 57. — P. 128–132.
7. Sobrinho L. G. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1993. — Vol. 129. — Suppl. 1. — P. 38–40.
8. Sobrinho L. G. // Psychother. Psychosom. — 1998. — Vol. 67. — P. 133–139.

Поступила 25.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.453-008.61-073.756.8-073.8

И. И. Дедов, А. В. Воронцов, Е. И. Марова, Л. В. Бельченко, Е. В. Аверкиева

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО—КУШИНГА

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

На основании комплексного клинико-гормонально-инструментального обследования 96 пациентов с диагнозом болезни Иценко—Кушинга проведены подробный анализ МР-томографической картины и изучение особенностей клинической картины в зависимости от структурных изменений гипофиза. Различная патология гипофиза при МРТ была выявлена у 91,7% пациентов с болезнью Иценко—Кушинга: в 7,3% случаев определялась неоднородность структуры аденогипофиза, в 6,2% обнаруживалась картина "пустого" турецкого седла; аденома гипофиза определялась у 78% больных, в том числе микроаденомы у 58,3%, макроаденомы у 19,8% больных. Проведенный анализ не выявил корреляций между размерами и особенностями строения кортикотропиномы, выявленными при МРТ-исследовании, и ее гормональной активностью.

At the background of the complex clinical, hormonal and instrumental examination of 96 patients with diagnosis of Itsenko-Cushing's disease the detailed analysis of MR tomographic picture and study of the clinical status in dependence on structural changes of the pituitary were carried out. MRI-examination revealed different pituitary pathology in 91,7% of patients with Cushing's disease: in 7,3% of cases the polymorphous adenohypophysis structure was detected, in 6,2% of cases the picture of empty sella turcica was disclosed, in 78% of patients there was found pituitary adenoma, including microadenoma in 58,3% of cases and macroadenoma- in 19,8% of patients. The analysis did not show any correlation between sizes and corticotropinoma features discovered by MRI-examination and its hormonal activity.

Магнитно-резонансная томография (МРТ), по мнению большинства исследователей, является наиболее информативным методом диагностики патологии гипоталамо-гипофизарной области, позволяющим с высокой точностью выявлять как микро-, так и макроаденомы гипофиза, исследовать их локализацию, структуру и распространение. Болезнь Иценко—Кушинга — тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся гиперсекрецией аденокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза, что приводит к развитию клинической картины гиперкортицизма. В большинстве случаев источником избыточной продукции АКТГ являются кортикотропиномы, которые, по данным разных авторов, составляют от 7 до 10% всех аденом гипофиза. Целью данного исследования явились анализ МРТ-картин у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга и изучение особенностей клинической картины в зависимости от структурных изменений гипофиза.

Материалы и методы

В исследование были включены 96 пациентов с клинически установленным диагнозом болезни Иценко—Кушинга (26 мужчин и 70 женщин). Средний возраст обследованных составил $32,1 \pm 12,45$ года (от 10 до 66 лет). Среди них было 15 детей в возрасте до 18 лет (7 мальчиков и 8 девочек) и 81 взрослый. Общие данные об обследованных представлены в табл. 1. В качестве контрольной группы были выбраны 50 человек, не имеющих эндокринной патологии, в возрасте от 10 до 65 лет. МРТ-исследования проводили в лаборатории МРТ ЭНЦ РАМН с помощью магнитно-резонансного томографа "Siemens Magnetom Impact" напряженностью магнитного поля 1 Тл, они включали в себя следующие диагностические последовательности: T1-SE, сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 3 мм; T2-TSE, аксиальные срезы толщиной 4 мм, сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 3 мм; постконтрастные T1-SE (в 3 проекциях) на 1—5 мин после введения контрастного препарата "Магневист" ("Шеринг", Германия) в "половинной" дозе — 0,1 мл/кг массы. Клиническое обследование всех больных проводили в отделении нейроэндокринологии (зав. — проф. Е. И. Марова) ЭНЦ РАМН, гормональные исследования — в лаборатории гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ РАМН. Статистический анализ полученного материала проводили с использо-

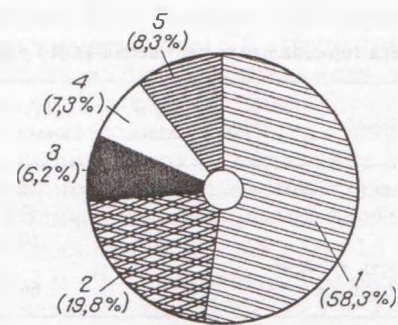


Рис. 1. Общая характеристика результатов МРТ-исследования у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга ($n = 96$).

1 — микроаденомы; 2 — макроаденомы; 3 — ПТС; 4 — неоднородность структуры; 5 — отсутствие патологии.

ванием компьютерных программ Statistica (StatSoft, USA) и BIOSTAT (S. A. Glanz; М.: Практика, 1998). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — стандартная ошибка среднего.

Результаты и их обсуждение

Микроаденомы гипофиза, т. е. образования размерами до 10 мм, расположенные в пределах турецкого седла, были выявлены у 56 (58,3%) больных, макроаденомы — у 19 (19,8%) больных. У 6 (6,2%) больных имела место картина ПТС, у 7 (7,3%) пациентов единственной находкой являлась неоднородность структуры аденогипофиза, а у 8 (8,3%) больных МРТ не выявила отклонений от нормы. На рис. 1 показана общая характеристика результатов МРТ-исследования.

Клиническая картина у обследованных нами больных включала в себя признаки гиперкортицизма: ожирение с характерным перераспределением жира (100%), дистрофические изменения кожи (94%), системный остеопороз (73%), артериальную гипертензию (83%), стероидный диабет (21%). Анализ гормональных нарушений показал, что у всех обследованных имелись признаки, характерные для болезни Иценко—Кушинга (см. табл. 1, 2). При сравнении результатов гормональных исследований было выявлено, что уровень АКТГ у больных с ПТС был ниже, чем у остальных больных, однако это отличие не было статистически значимым. Уровень кортизола в крови и суточной экскреции кортизола также значительно не различался у больных разных групп.

Таблица 1

Результаты гормональных исследований у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга

Патология	АКТГ, 8 ч	АКТГ, 23 ч	Свободный кортизол, 8 ч	Свободный кортизол, 23 ч	Уровень экскреции кортизола, в ед.
	пг/мл		нмоль/л		
Микроаденома (<i>n</i> = 56)	101,3 ± 11,1	108,0 ± 14,9	811,2 ± 58,8	714,3 ± 80,98	1220 ± 260,1
Макроаденома (<i>n</i> = 19)	106,6 ± 25,3	88,9 ± 27,3	738,7 ± 57,2	680,5 ± 93,16	1151 ± 326,7
ПТС (<i>n</i> = 6)	57,7 ± 10,7	69,4 ± 11,9	735 ± 120,1	773,5 ± 203,0	892,8 ± 109,5
Неоднородность + отсутствие патологии (<i>n</i> = 15)	141,6 ± 29,9	66,9 ± 16,8	1127 ± 260,5	990,8 ± 179,0	1457 ± 235,1

Примечание. ПТС — "пустое" турецкое седло.

Таблица 2

Характеристика гормональных нарушений (в %) у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга

Патология	АКТГ 8 ч (повышение)	АКТГ 23 ч (повышение)	Суточный ритм АКТГ (нарушение)	Свободный кортизол 8 ч (повышение)	Свободный кортизол 23 ч (повышение)	Суточный ритм кортизола (нарушение)	Суточная экскре- ция кортизола (повышение)
Микроаденома ($n = 56$)	78,5	85,7	98,2	80,4	98,2	100	100
Макроаденома ($n = 19$)	84	52,6	47,4	78,9	94,7	94,7	100
ПТС ($n = 6$)	33,3	50	100	50	100	100	100
Неоднородность + отсут- ствие патологии ($n = 15$)	66,6	66,6	100	75	93,3	93,3	100

Микроаденомы гипофиза были локализованы в левой части аденогипофиза у 26,8%, в правой части у 30,3%, в задней части у 8,9%, в центральной части у 28,6%, в нижнем отделе у 2,7% больных. У 5,4% больных патологический процесс был представлен мельчайшими (до 2 мм) включениями, гипоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях, расположенными в толще аденогипофиза. Из 56 микроаденом 1 (2,7%) вызывала истончение спинки турецкого седла, 5 (8,9%) — деформацию медиальной стенки кавернозного синуса (2 — левого, 3 — правого), в 1 (2,7%) случае имело место умеренное сужение супраселлярной цистерны, 1 (2,7%) микроаденома вызывала одновременно выбухание верхнего контура гипофиза в супраселлярную цистерну и деформацию дна турецкого седла. Воронка гипофиза располагалась по средней линии у 66,1%, была отклонена влево у 21,4%, вправо — у 12,5% больных.

Верхний контур был вогнутым у 16,1% обследованных, в том числе у 10,5% больных наряду с аденомой гипофиза имело место пролабирование хиазмальной цистерны в полость турецкого седла. Верхний контур был выпуклым по средней линии у 8,9% больных, асимметрично выпуклым — у 8,9% с латеральным расположением аденомы, у 66,1% больных находился на уровне входа в турецкое седло. Форма микроаденомы была округлой у 26,8% обследованных, овальной — у 7,1%, у 1 (2,7%) больного аденома имела щелевидную форму. У 1 больного были обнаружены 2 микроаденомы. В 62,5% случаев аденома имела неправильную форму. Структура микроаденомы (табл. 3) в 2 случаях была представлена геморрагическим компонентом, причем в 1 случае МР-сигнал определялся наличием внутриклеточного метгемоглобина, а в другом присутствовал экстрацеллюлярный метгемоглобин. В 15 случаях имело место наличие кистозного компонента, причем у 10 больных кистозный компонент аденомы значительно преобладал над мягкотканым, а у 5 больных он был представлен мелкими включениями в ткань аденомы. В 14 случаях структура аденомы была неоднородной, а в

25 — относительно однородной. Среди аденом, не содержавших кистозного или геморрагического компонента, 16 имели изоинтенсивный сигнал и на T1-, и на T2-взвешенных изображениях, 12 были гипоинтенсивны на T1-взвешенных изображениях и изоинтенсивны на T2-взвешенных изображениях, а 11 аденом были гипоинтенсивны на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивны на T2-взвешенных изображениях (табл. 4). Контрастирование проводили у 25 больных, причем в 16 случаях именно исследование с контрастным усилением позволило сделать заключение о наличии микроаденомы, в 4 случаях оно позволило уточнить границы и размеры образования, а в 5 — подтвердило информацию, полученную при бесконтрастном исследовании.

Размеры микроаденом были весьма вариabельны: объем их составил от 4 до 400 мм³ ($75,4 \pm 10,32$ мм³). Вертикальные размеры образования составляли от 2 до 8 мм ($4,4 \pm 0,19$ мм), поперечные — от 2 до 10 мм ($5,6 \pm 0,27$ мм), переднезадние — от 2 до 10 мм ($4,8 \pm 0,25$ мм). Размеры гипофиза у больных с эндоселлярной аденомой также были довольно вариabельны: объем его колебался от 110 до 1092 мм³ ($497,4 \pm 28,7$ мм³), что значительно больше ($p < 0,001$), чем у больных контрольной группы ($n = 50$): $369 \pm 15,3$ мм³.

Макроаденомы гипофиза ($n = 19$) имели следующие варианты экстраселлярного распространения (рис. 2): параселлярное — 5,2%, инфрапараселлярное — 5,2%, двустороннее параселлярное с тенденцией к инфраселлярному росту — 5,2%, супраселлярное — 47,4%, супрапараселлярное — 26,3%, супраинфраселлярное — 5,2%. При этом 10 из 15 аденом с супраселлярным распространением вызывали сужение хиазмальной цистерны, 3 — компрессию хиазмы, 1 деформировала дно третьего желудочка. Из 8 аденом с параселлярным распространением 4 распространялись в кавернозный синус частично, 4 полностью выполняли кавернозный синус. 2 аденомы характеризовались двусто-

Таблица 3

Структура кортикотропин (в %)

Структура аденомы	Микроадено- ма ($n = 56$)	Макроадено- ма ($n = 19$)	Всего ($n = 75$)
Мягкотканное строение	69,6	47,4	64,0
Кистозный компонент	26,8	42,1	30,7
Геморрагический компонент	3,6	10,5	5,3

Таблица 4

Характеристика МР-сигнала (в %) от АКТГ-секретирующих аденом гипофиза, представленных мягкотканым компонентом

Сигнал	Микроаденомы ($n = 39$)		Макроаденомы ($n = 9$)	
МР-сигнал	T1-ВИ	T2-ВИ	T1-ВИ	T2-ВИ
Гипоинтенсивный	59,0	—	44,4	—
Изоинтенсивный	41,0	71,8	55,6	77,8
Гиперинтенсивный	—	28,2	—	22,2

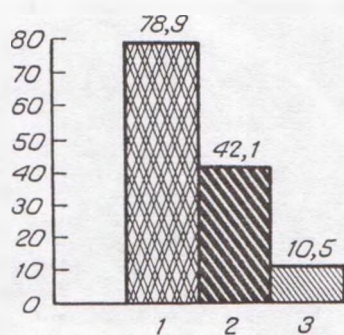


Рис. 2. Варианты экстраселлярного распространения макрокортicotропином ($n = 19$).

1 — супраселлярное распространение; 2 — параселлярное; 3 — инфраселлярное. По оси ординат — проценты.

ронным параселлярным распространением. Из 2 аденом с инфраселлярным распространением 1 занимала менее половины объема пазухи основной кости, а другая выполняла весь объем пазухи. Воронка гипофиза располагалась по средней линии у 2 больных, была отклонена влево у 3, вправо — у 3, кпереди — у 1. У 10 больных воронка не визуализировалась, так как была сдавлена и деформирована опухолью. Структура макроаденомы в 2 случаях была представлена геморрагическим компонентом, причем в 1 случае МР-сигнал определялся наличием внутриклеточного метгемоглобина, а в другом — экстрацеллюлярного метгемоглобина. В 1 случае почти весь объем макроаденомы был представлен кистой, в 1 случае имело место наличие и кистозного, и геморрагического компонента. 8 макроаденом имели в своей структуре кистозные включения. Среди макроаденом гипофиза, представленных мягкотканым компонентом, МР-сигнал на

T2-взвешенных изображениях был гиперинтенсивен для 2 из 9 аденом, а на T1-взвешенных изображениях в 5 случаях был изоинтенсивен, а в 4 — гипоинтенсивен. Контрастирование проводили у 5 больных, что позволило уточнить границы и размеры образования, а также положение аденогипофиза, смещенного макроаденомой. Размеры макроаденом отличались большой вариабельностью: объем их составил от 165 до 15 520 мм³ ($2632 \pm 864,3$ мм³). Вертикальные размеры образования составляли от 5 до 50 мм ($15,7 \pm 2,39$ мм), горизонтальные — от 6 до 28 мм ($17,2 \pm 1,6$ мм), переднезадние — от 6 до 23 мм ($12,7 \pm 1,32$ мм).

У 6 (6,2%) больных с диагнозом болезни Иценко—Кушинга на магнитно-резонансных томограммах выявлялось ПТС, причем у 1 больной гипофиз был полностью распластан по дну седла и его вертикальный размер был менее 2 мм. У 5 (5,2%) больных, в том числе у 1 мужчины и 4 женщин, имело место так называемое "частично пустое турецкое седло", когда хиазмальная цистерна пролабировала в полость турецкого седла, а вертикальный размер гипофиза составлял около 3 мм. У всех этих больных отмечалась неоднородность структуры аденогипофиза.

В тех случаях, когда МРТ не выявила патологических изменений строения гипофиза или имела место неоднородность структуры аденогипофиза ($n = 15$), объем гипофиза колебался от 176 до 576 мм³ ($377,8 \pm 34,71$ мм³), что статистически значимо меньше, чем в группе больных с микроаденомой ($p < 0,005$), и не отличался от такового у лиц контрольной группы.

В качестве иллюстрации приводим 3 клинических наблюдения больных с микро- и макроаденомами гипофиза.

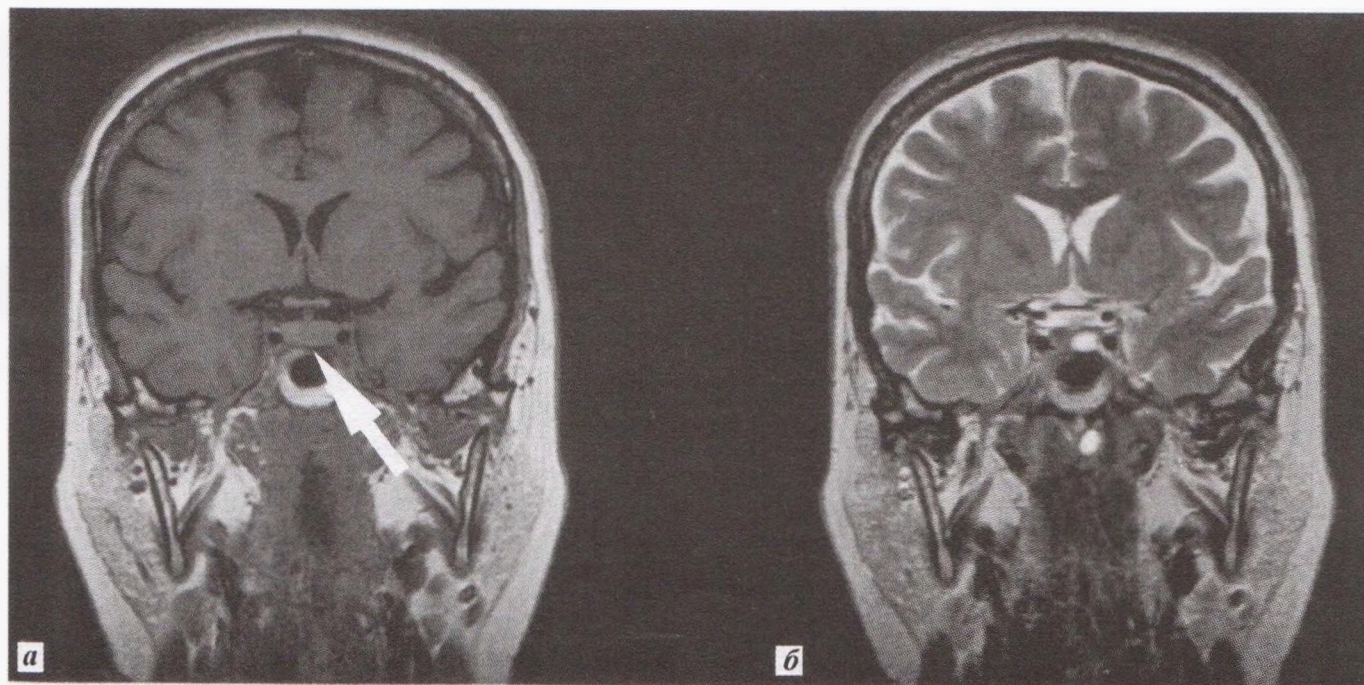


Рис. 3. Кистозная эндоселлярная аденома гипофиза (указано стрелкой).

а — T1-взвешенные изображения, фронтальный срез; б — T2-взвешенные изображения, фронтальный срез.

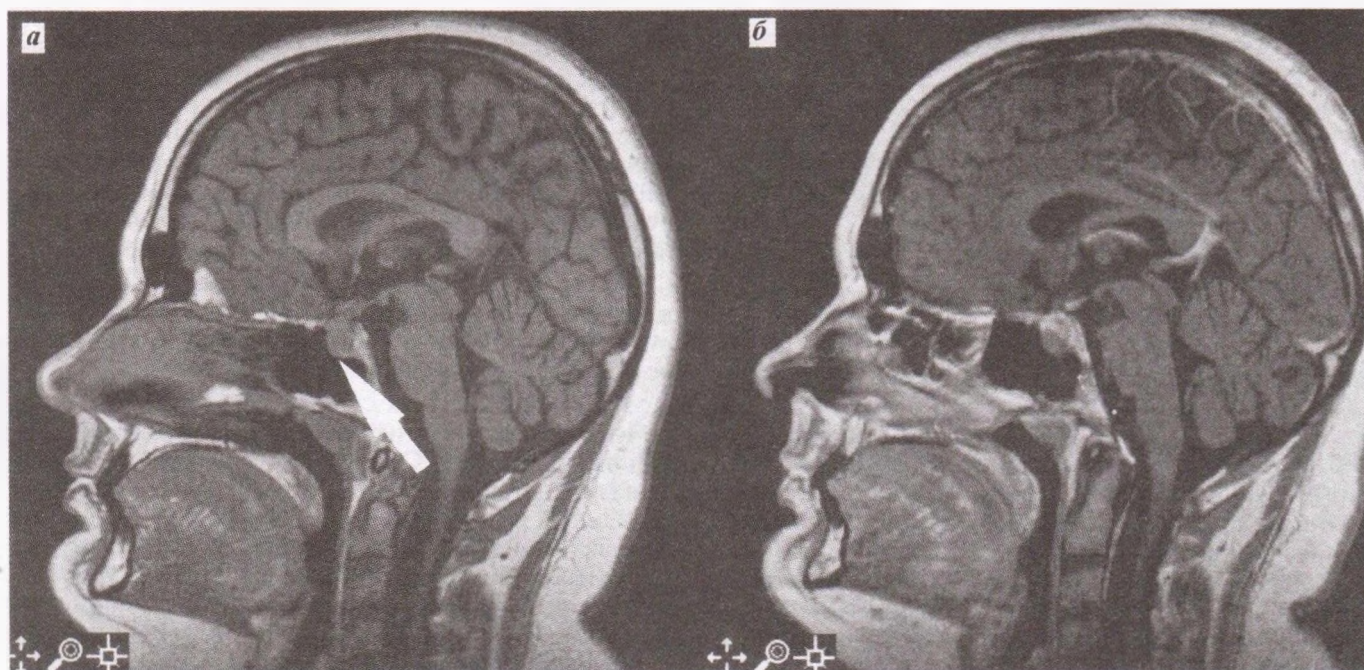


Рис. 4. Эндосупраселлярная аденома гипофиза (указано стрелкой).

а — T1-взвешенные изображения, сагиттальный срез; б — T1-взвешенные постконтрастные изображения, сагиттальный срез.

Больная Р., 39 лет, поступила в ЭНЦ РАМН в 1998 г. с клинической картиной гиперкортицизма. Диагноз: болезнь Иценко—Кушинга средней тяжести; артериальная гипертензия. Больна в течение 4 лет. При обследовании: свободный кортизол 8 ч 680 нмоль/л (норма 150—650 нмоль/л), 23 ч 703 нмоль/л (норма 130—270 нмоль/л), АКТГ 8 ч 8,1 пг/мл (норма 10—60 пг/мл), 23 ч 80,1 пг/мл (норма 10—60 пг/мл), свободный кортизол суточ-

ной мочи 615 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л на 1 г креатинина). МРТ головного мозга: кистозная эндоселлярная аденома гипофиза (рис. 3).

Кистозная эндоселлярная аденома гипофиза размером 6 × 7 × 4 мм локализовалась в левом отделе аденогипофиза. Аденома гипоинтенсивна на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивна на T2-взвешенных изображениях.

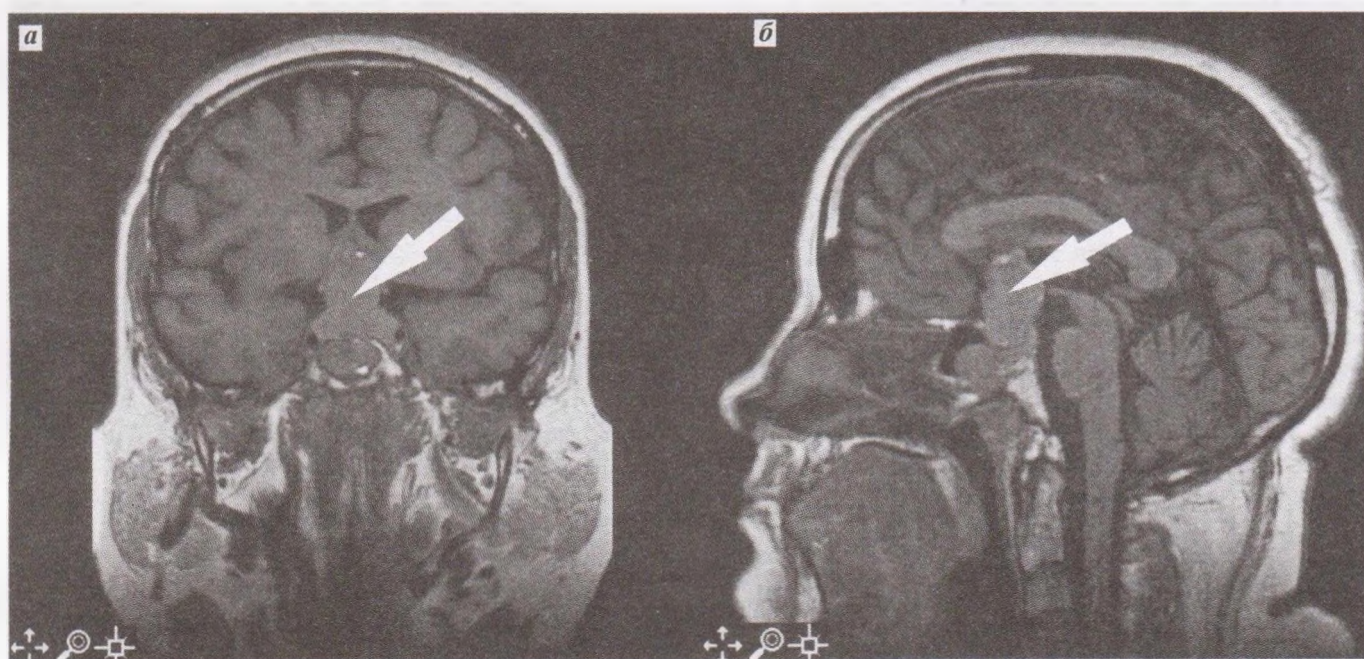


Рис. 5. Гигантская эндосупраселлярная аденома гипофиза (указано стрелкой).

а — T1-взвешенные изображения, фронтальный срез; б — T1-взвешенные изображения, сагиттальный срез.

Больная Ч., 17 лет, поступила в ЭНЦ РАМН в 1999 г. с клинической картиной гиперкортицизма. Диагноз: болезнь Иценко—Кушинга тяжелого течения; артериальная гипертензия; остеопороз. Больна в течение 2 лет. Имеются прибавка в массе тела, стрии, артериальная гипертензия. При обследовании: свободный кортизол 8 ч 993 нмоль/л (норма 150—650 нмоль/л), 23 ч 1043 нмоль/л (норма 130—270 нмоль/л), АКТГ 102,8 пг/мл (норма 10—60 пг/мл), свободный кортизол в моче 4515 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л на 1 г креатинина). На МРТ: эндосупраселлярная аденома гипофиза (рис. 4).

Эндосупраселлярная аденома гипофиза размером 5 × 13 × 7 мм, исходящая из нижней части аденогипофиза и оттесняющая аденогипофиз в супраселлярную цистерну, без воздействия на перекрест зрительных нервов. На постконтрастных изображениях (D, E) хорошо видна граница между тканью аденомы, менее интенсивной за счет слабого накопления контрастного препарата, и более интенсивной тканью аденогипофиза.

Больная В., 32 года, поступила в ЭНЦ РАМН в 1999 г. с клинической картиной гиперкортицизма (прибавка в массе тела, стрии, артериальная гипертензия, остеопороз). АКТГ 130 пг/мл (норма 10—60 пг/мл), свободный кортизол 8 ч 740 нмоль/л (норма 150—650 нмоль/л), 23 ч 700 нмоль/л (норма 130—270 нмоль/л), свободный кортизол в моче 723 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л на 1 креатинина). Диагноз: болезнь Иценко—Кушинга средней тяжести; артериальная гипертензия. Больна в течение 11 лет. При обследовании: свободный кортизол 8 ч 1200 нмоль/л (норма 150—650 нмоль/л), 23 ч 1140 нмоль/л (норма 130—270 нмоль/л), АКТГ 8 ч 330 пг/мл (норма 10—60 пг/мл), свободный кортизол суточной мочи 723 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л). На МРТ: гигантская эндосупраселлярная аденома гипофиза (рис. 5).

В хиазмально-селлярной области определяется объемное образование размером 50 × 27 × 23 мм, изоинтенсивное на T1- и T2-взвешенных изображениях, вызывающее компрессию перекреста зрительных нервов и дна третьего желудочка.

Диагностическую ценность МРТ в диагностике аденом гипофиза при болезни Иценко—Кушинга подчеркивают многие авторы [2, 4, 8], поскольку кортикотропиномы часто имеют относительно небольшие размеры, что делает их выявление с помощью других методов лучевой диагностики сложным, а иногда и невозможным [6, 10]. В первые годы использования МРТ в диагностике патологии гипофиза частота выявления аденом гипофиза при болезни Иценко—Кушинга была относительно велика [5], и в последнее время использование современных томографов, по данным ряда авторов, позволяет выявить кортикотропиномы менее, чем у половины больных [15]. В то же время некоторые исследователи приводят данные о выявлении аденом гипофиза у 100% больных [7]. Наши данные свидетельствуют о том, что кортикотропиномы выявляются у 78,1% пациентов. Несмотря на то что частота выявления микро- и макроаденом гипофиза у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга по-разному оценивается разными авторами, большин-

ство данных свидетельствует о значительном преобладании микроаденом над макроаденомами [3, 7], хотя случаи экстраселлярного распространения кортикотропином нередки [13]. По нашим данным, микроаденомы гипофиза были выявлены у 58,3% больных, макроаденомы — у 19,8% больных, т. е. их соотношение среди всех больных с выявленными аденомами составляет приблизительно 3:1.

В нашем исследовании у 7,3% пациентов единственной находкой являлась неоднородность структуры аденогипофиза, а у 8,3% МРТ не выявила никаких отклонений от нормы. С одной стороны, несмотря на повышение качества МРТ-исследований, остается определенный предел метода, который в некоторых случаях не позволяет с уверенностью выявить микроаденомы очень маленького размера (менее 1—2 мм). В то же время известно, что у небольшого количества пациентов с болезнью Иценко—Кушинга имеют место диффузная гиперплазия аденогипофиза или гиперфункция кортикотрофов без формирования аденомы [1, 9].

В нашем исследовании у 6,2% больных был обнаружен феномен ПТС. По нашему мнению, возможны следующие объяснения наличия ПТС при болезни Иценко—Кушинга. Во-первых, болезнь Иценко—Кушинга может возникнуть у больных с уже имеющимся ПТС. В этом случае можно было бы ожидать, что подобная ситуация чаще складывается у больных старшего возраста, поскольку частота ПТС с возрастом увеличивается [12]. Однако в обследованной нами группе средний возраст больных не отличался от такового у больных с ПТС ($32,1 \pm 1,27$ и $30,53 \pm 3,39$ года соответственно). Другое предположение заключается в том, что ПТС может формироваться под влиянием гиперкортицизма, приводящего к существенным изменениям вещества головного мозга, в том числе к повышению гидростатического давления цереброспинальной жидкости и пролабированию хиазмальной цистерны в полость турецкого седла. К сожалению, небольшое количество таких пациентов и отсутствие у них данных МРТ в прошлом не позволяют с уверенностью отдать предпочтение той или иной гипотезе.

Кортикотрофы расположены по всему объему аденогипофиза, но наибольшая их плотность отмечается в центральных отделах [14]. В то же время, по нашим данным, из 56 микроаденом более половины (57,1%) были локализованы латерально. Таким образом, срединная локализация не является специфической для микрокортикотропином. В то же время у больных с макроаденомами большинство (78,9%) опухолей распространялось супраселлярно, около половины (42,1%) — параселлярно и лишь 10,5% — инфраселлярно. Таким образом, супраселлярный рост можно считать наиболее частым вариантом экстраселлярного распространения макроаденом гипофиза при болезни Иценко—Кушинга.

Структура большинства (64%) кортикотропином была представлена мягкотканым компонентом, в 30,7% случаев были выявлены кистозные включения, а в 5,3% — зоны кровоизлияний, причем кистозные и геморрагические элементы несколько чаще встречались у больных с макроаде-

номами, чем с микроаденомами. Те микроаденомы, структура которых была мягкотканной, в большинстве случаев (59%) были гипоинтенсивны по отношению к ткани аденогипофиза на T1-взвешенных изображениях. Среди макроаденом гипоинтенсивность на T1-взвешенных изображениях наблюдалась в 44% случаев. Поиск связи между характеристиками МР-сигнала аденомы и клиническими проявлениями болезни Иценко—Кушинга не выявил каких-либо корреляций. Вопрос о закономерностях зависимости МР-сигнала и от гистологических характеристик опухоли на сегодняшний день остается не до конца изученным. По данным S. Kobayashi и соавт. [11], единственный морфологический показатель, коррелирующий с интенсивностью сигнала на T1-взвешенных изображениях, — отношение количества гормонально-активных клеток аденомы к количеству всех клеток. Однако этот факт нуждается в дальнейшем исследовании и объяснении. Что же касается практического значения характеристик МР-сигнала, то оно прежде всего заключается в возможности отчетливой визуализации аденом гипофиза на магнитно-резонансных томограммах за счет различия сигнала от ткани опухоли и ткани аденогипофиза. При этом следует отметить, что у 16 больных микроаденомы были изоинтенсивны ткани аденогипофиза и на T1-, и на T2-взвешенных изображениях. Это составляет 28,6% от всех микроаденом и 41% от тех аденом, в структуре которых не было ни кистозных, ни геморрагических включений. В этих случаях о наличии аденомы гипофиза на преконтрастных изображениях свидетельствовали только "косвенные" признаки (асимметрия гипофиза, деформация верхнего контура, отклонение воронки). В таких случаях проведение исследования с контрастным усилением позволило добиться отчетливого выявления опухоли. Анализ "косвенных" признаков микроаденомы помогает выбрать оптимальный алгоритм исследования, определить показания к проведению исследования с контрастным усилением. К "косвенным" признакам обычно относят выбухание верхнего контура, деформацию дна седла, отклонение воронки гипофиза в сторону, противоположную локализации опухоли (в случаях латерального ее расположения). В нашем исследовании отклонение воронки гипофиза имело место лишь у 33,9% больных с микроаденомой. Из 32 случаев латерального расположения микроаденомы в 40,1% отклонения воронки гипофиза не отмечено. Выбухание верхнего контура имело место в 17,9% случаев, а деформация дна турецкого седла — только в 1,8%. Таким образом, хотя эти признаки дают важную информацию для интерпретации результатов МРТ-исследования, мы исходим из того, что для уверенного суждения о наличии аденомы гипофиза необходима ее отчетливая визуализация. Это необходимо не только для постановки корректного диагноза, но и для возможности оценки результатов лечения данного заболевания в будущем.

Диагностическая ценность исследования с контрастным усилением была различной в зависимости от характеристик МР-сигнала и размеров опухоли. В ряде случаев именно исследование с кон-

трастным усилением позволило сделать заключение о наличии микроаденомы, поскольку на пре-контрастных T1- и T2-взвешенных изображениях аденома гипофиза была изоинтенсивна ткани аденогипофиза. На ранних постконтрастных T1-взвешенных изображениях аденома отчетливо определялась благодаря замедленному и менее интенсивному по сравнению с аденогипофизом накоплению контрастного препарата. В тех случаях, когда наличие микроаденомы гипофиза не вызывало сомнений уже при анализе пре-контрастных изображений, контрастирование позволило уточнить границы и размеры образования или подтвердило информацию, полученную при нативном исследовании. У больных с макроаденомой контрастирование позволило уточнить границы и размеры образования или определить положение аденогипофиза, смещенного макроаденомой.

Выводы

1. МРТ является высокоинформативным методом лучевой диагностики патологии гипоталамо-гипофизарной области при болезни Иценко—Кушинга.
2. Среди пациентов с болезнью Иценко—Кушинга аденома гипофиза выявляется у 78%, в том числе микроаденома у 58,3%, макроаденома у 19,8% больных; у 6,2% больных обнаруживается картина ПТС; у 7,3% пациентов определяется неоднородность структуры аденогипофиза, а у 8,3% больных МРТ не выявляет отклонений от нормы. Таким образом, патология гипофиза с помощью МРТ обнаруживается у 91,7% пациентов с болезнью Иценко—Кушинга.
3. Корреляций между размерами и особенностями строения кортикотропиномы, выявленными при МРТ-исследовании, и ее гормональной активностью не обнаружено.
4. МРТ с контрастным усилением позволяет повысить информативность исследования, особенно в случаях, когда на пре-контрастных T1- и T2-взвешенных изображениях аденома гипофиза изоинтенсивна ткани аденогипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадашев Б. А., Трунин Ю. К., Касимова С. Ю. // *Вопр. нейрохир.* — 1997. — № 4. — С. 7—12.
2. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников / Дедов И. И., Беленков Ю. Н., Беличенко О. И., Мельниченко Г. А. — М., 1997.
3. Buchfelder M., Nistor R., Fahlbusch R. // *Am. J. Neuroradiol.* — 1993. — Vol. 14, N 5. — P. 1183—1190.
4. Colombo N., Loli P., Vignati F. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 15, N 8. — P. 1591—1595.
5. Doppman J. L., Frank J. A., Dwyer A. J. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1988. — Vol. 12, N 5. — P. 728—735.
6. Escourrolle H., Abecassis J. P., Bertagna X. // *Clin. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 39, N 3. — P. 307—313.
7. Girard N., Mugnier M., Dufour H. // *Int. J. Neuroradiol.* — 1997. — Vol. 3, N 4. — P. 319—326.
8. de Herder W. W., Uitterlinden P., Pieterman H. // *Clin. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 40, N 1. — P. 87—92.
9. Kalifa G., Adamsbaum C., Carel J. C. // *Pediatr. Radiol.* — 1994. — Vol. 24, N 8. — P. 547—549.
10. Kirk L. F., Hash R. B., Kainer H. P. // *Am. Fam. Physician.* — 2000. — Vol. 62, N 5. — P. 1119—1134.

11. Kobayashi S., Ikeda H., Yoshimoto T. // *Neuroradiology*. — 1994. — Vol. 36. — P. 298–302.
12. Mardjonah H., Kelly E. W., Indrani N. // *Sth. Med. J.* — 1994. — Vol. 87, N 3. — P. 340–343.
13. Murakami N., Furuto-Kato S., Fujisawa I. // *Endocr. J.* — 1998. — Vol. 45, N 5. — P. 631–636.
14. Trouillas J., Guigard M. P., Fonlupt P. // *J. Histichem. Cytochem.* — 1996. — Vol. 44. — P. 473–479.
15. Watson J. C., Shawker T. H., Nieman L. K. // *J. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 89, N 6. — P. 927–932.

Поступила 22.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616-008.921.5-008.64-084(571.52)

Н. Ю. Свириденко, А. А. Шишкина, Н. М. Платонова, О. Б. Безлепкина, Р. В. Чубарова, Г. Бона, Ф. Куабрера

МОНИТОРИНГ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА НА ФОНЕ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; Республиканский эндокринологический диспансер, Кызыл; Университет Восточного Пьемонта

Проведена оценка эффективности программы профилактики йоддефицитных заболеваний в Республике Тыва. Частота зоба у школьников снизилась примерно в 2–3 раза. В то же время медиана концентрации йода в моче возросла до нормальных величин, т. е. более 100 мкг/л во всех регионах, за исключением Сут-Хольского, где она составила 91 мкг/л. По данным частотного распределения большинство детей (более 50%) имели концентрацию йода в моче в диапазоне от 100 до 300 мкг/л. Несоответствие частоты зоба уровню экскреции йода связано с более медленной регрессией зоба на фоне йодной профилактики. Результаты свидетельствуют о возможности эффективного контроля йодного дефицита и необходимости регулярного мониторинга программы.

The estimation of the efficacy of the preventive program of iodine deficiency disease has been carried out in the Republic of Tyva. The goiter rate in schoolchildren decreased nearly 2–3 times. Just for the same time the median of iodine concentration in urine elevated to normal value, i. e. more than 100 mcg/l in all the regions except Sutkholsky region where it amounted 91 mcg/l. Frequency distribution data showed that most of the children (about 50%) had iodine concentration in urine in the range from 100 to 300 mcg/l. The disparity in goiter rate and iodine excretion level may be related with slow regression of goiter at the background of iodine prophylaxis. The results testify to possibility of effective control of iodine deficiency and necessity of regular monitoring of the program.

Республика Тыва по результатам предыдущих исследований является зоной выраженной йодной недостаточности. Соответственно данным, представленным Минздравом республики, частота зоба варьировала от 62 до 96% (1995–1997 гг.), медиана концентрации йода в моче составила 14–18 мкг/л. По данным неонатального скрининга, уровень ТТГ более 5 мЕ/л имели 58,3% новорожденных. Заболеваемость врожденным гипотиреозом — 5–6 случаев на 4000 детей — была значительно выше, чем в Российской Федерации, — 1 на 4000 детей [3]. Встречаемость эндемического кретинизма в западных регионах республики составила 4–5%.

Анализ частотного распределения неонатального ТТГ по результатам скрининга врожденного гипотиреоза, проведенный Институтом медицинских проблем Севера [7], выявил высокую частоту транзиторного гипотиреоза — 5,4% (уровень ТТГ выше 25 мЕД/л) и высокую встречаемость содержания ТТГ более 5 мЕД/л — 43,2%, что соответствует тяжелой степени йодной недостаточности.

В связи с крайне тяжелой эндемией Правительство Республики Тыва совместно с Институтом медицинских проблем Севера в мае 2000 г. организовало экспедицию при участии консультанта Международного совета по контролю за йоддефицитными заболеваниями [9] проф. R. DeLong (Университет Дьюка, США) по обследованию детей на эндемический кретинизм. В процессе исследования были выявлены больные с характерными для эндемического кретинизма симптомами [10].

По данным медицинской статистики, в Республике Тыва за последние годы неуклонно нарастала заболеваемость зобом, гипотиреозом, увеличивалась частота гинекологической и акушерской патологии.

С 1998 г. в республике стали проводиться профилактические мероприятия с использованием йодированной поваренной соли. В качестве групповой и индивидуальной йодной профилактики детям, беременным и кормящим женщинам назначался препарат антиструмин (1000 мкг йода в 1 таблетке) и йодид калия по 200 мкг в день [1].

Учитывая крайне неблагоприятную обстановку в республике по данным на 1997 г., для уточнения современного состояния проблемы необходимо было провести мониторинг эффективности проводимых мероприятий на фоне проведения йодной профилактики.

Экспедиция была осуществлена с 12 по 21 ноября 2000 г.

Республика Тыва расположена в центре азиатского континента, в котловине, ограниченной с запада, севера и востока хребтами Западного и Восточного Саяна, Алтая и Танну-Ола с высотой до 2500–3000 м. С юга она граничит с Монголией.

Территория республики составляет 170 500 км², население — 309 700 жителей (городское население составляет 48,6%).

Столица — Кызыл (4668 км к востоку от Москвы), расположена на юге Восточной Сибири, в Тувинской котловине, окруженной хребтом Западный Саян (высота до 3970 м). Климат резко кон-

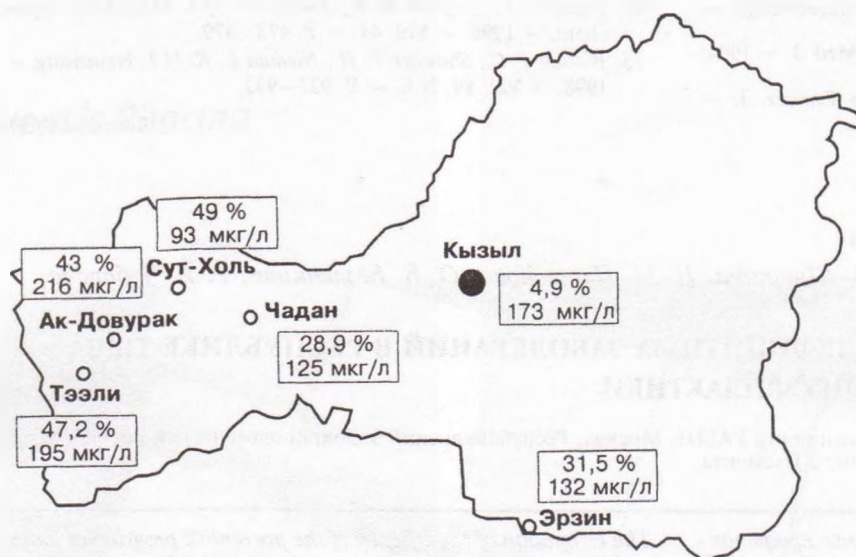


Рис. 1. Распространенность эндемического зоба (в %) и уровень йодурии (медиана, мкг/л) в различных районах Республики Тыва.

тинентальный. Осадков выпадает около 200 мм (в горах — до 1000 мм) в год. В котловине степи каштановые почвы и черноземы. Горные хвойные леса (около половины территории); горные тундры, субальпийские и альпийские луга.

Материалы и методы

Для проведения исследований были предварительно отобраны районы с учетом географических характеристик территории: на западе республики — Бай-Тайгинский район (с. Тээле, пос. Ак-Довурак), Сут-Хольский район, пос. Чадан, на юге республики — г. Эрзин, в центральной части — Кызыл (рис. 1). В исследование были включены жители города и сельское население.

Исследования проводили на базе школ. В группу исследования были включены дети допубертатного (от 7 до 12 лет) и пубертатного (от 12 до 16 лет) возраста.

Всего обследовано 2000 детей, из них 530 детям в возрасте от 8 до 12 лет было проведено УЗИ щитовидной железы и определение содержания йода в моче.

Кроме того, в исследование было включено 78 беременных женщин.

Оценку размеров щитовидной железы методом пальпации проводили соответственно классификации ВОЗ (1994 г.) [15].

Оценку степени половой зрелости проводили с помощью классификационных параметров Таннера: у детей оценивали степень развития лобкового оволосения (PI-PV), развитие молочных желез у девочек (BI-BV) и объем тестикул у мальчиков (с использованием стандартного тестикулометра) [14].

Физическое развитие детей оценивали путем измерения роста и массы тела детей и расчета площади поверхности тела (ППТ).

Тиреоидную сонографию проводили с использованием портативного сканера "Philips SDR 1200"

(Япония) с датчиком 5 мГц. Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле $V_{гип}$. Оценку объема щитовидной железы осуществляли с учетом пола и ППТ ребенка [8].

Наличие зоба определяли соответственно рекомендациям ВОЗ по превышению исходного объема щитовидной железы верхнего предела нормы (97-й перцентили), рассчитанного на ППТ.

Мочу собирали в одноразовые пластиковые стаканчики. Содержание йода определяли в лаборатории ЭНЦ РАМН колориметрическим методом, в основе которого лежит реакция Sandell—Kolthoff. Концентрацию йода в моче выражали в микрограммах на 1 л.

Результаты и их обсуждение

Оценка физического и полового развития. Пальпаторное исследование щитовидной железы у детей в возрасте 7—17 лет выявило ее увеличение I—II степени у 1/3 детского населения обследованных районов (табл. 1).

Среди школьников, проживающих в сельской местности, процент детей, имеющих зоб, был значительно выше (33,4—42,6%), чем у школьников Кызыла (23,8%).

С целью оценки физического развития мы использовали наиболее информативный показатель — распространенность роста ниже 3-й перцентили для каждого возраста (для девочек и мальчиков отдельно). Полученные данные сравнивали со среднепопуляционными (А. Pnader и соавт., 1989).

Результаты исследования свидетельствуют о незначительном превышении доли детей в допубертатном возрасте, имеющих показатели роста ниже 3-й перцентили, по сравнению с нормативными показателями (от 6,4 до 8,8%) в различных районах Республики Тыва. В пубертатном возрасте количество детей, отстающих от сверстников в росте, колеблется от 2,3 до 10,6%.

Таким образом, показатели роста у школьников, проживающих в различных районах Республики Тыва, свидетельствуют о незначительной задержке роста у детей, преимущественно в допубертатном

Таблица 1
Распространенность эндемического зоба (в %) среди школьников Республики Тыва по данным пальпации

Показатель	Бай-Тай-га (n = 214)	Ак-Дову-рак (n = 481)	Сут-Холь (n = 385)	Чадан (n = 191)	Эрзин (n = 489)	Кызыл (n = 214)
Норма	64	57,4	60	57,8	66,6	76,2
Зоб:						
I сте- пени	21,8	29,3	29,9	37	29,1	23,8
II сте- пени	14,2	13,3	10,1	5,2	4,3	—

Таблица 2

Показатели физического развития у детей Республики Тыва ($M \pm m$)

Возраст, годы	Пол	Рост, см	Масса тела, кг	Объем щитовидной железы, мл	ППТ
8	М.	124,4 $\pm$ 1,14	24,8 $\pm$ 0,56	5,3 $\pm$ 0,36	0,9 $\pm$ 0,01
	Ж.	123,3 $\pm$ 1,23	23,6 $\pm$ 0,27	5,5 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,01
9	М.	131,0 $\pm$ 0,99	25,1 $\pm$ 0,61	6,5 $\pm$ 0,55	1,0 $\pm$ 0,02
	Ж.	129,4 $\pm$ 0,85	23,0 $\pm$ 0,78	7,3 $\pm$ 0,49	0,9 $\pm$ 0,02
10	М.	133,1 $\pm$ 0,45	30,2 $\pm$ 0,28	7,4 $\pm$ 0,21	1,1 $\pm$ 0,01
	Ж.	133,9 $\pm$ 0,38	30,0 $\pm$ 0,25	7,7 $\pm$ 0,19	1,1 $\pm$ 0,01
11	М.	140,0 $\pm$ 1,38	35,0 $\pm$ 0,75	10,1 $\pm$ 0,9	1,2 $\pm$ 0,02
	Ж.	142,0 $\pm$ 0,64	33,7 $\pm$ 0,89	10,2 $\pm$ 0,71	1,2 $\pm$ 0,02

возрасте, что отчасти можно объяснить конституциональными особенностями нации (табл. 2).

Оценка полового развития показала, что в группу исследования были включены в основном дети допубертатного возраста. У детей 8 лет вторичные половые признаки отсутствовали. Начальное оволосение лобка прослеживалось в 1% случаев у девочек 9 лет и у мальчиков 10 лет. У девочек 10–11 лет и у мальчиков 11 лет начальные половые признаки встречались с частотой 3%. Общие сведения о частоте выявления вторичных половых признаков приведены в табл. 3.

Оценка распространенности зоба в популяции методом УЗИ. Результаты определения распространенности зоба в популяции во многом зависят от используемых нормативов объема щитовидной железы [4]. В своей работе мы использовали нормативы, разработанные группой проф. F. Delange в районах с достаточным обеспечением йодом [2], учитывающие ППТ. Средние показатели объема щитовидной железы и частота зоба у детей разного возраста приведены в табл. 4 и 5. Различия между объемами щитовидной железы у мальчиков и девочек не были статистически значимы.

По данным как пальпации, так и УЗИ увеличение щитовидной железы обнаруживалось достаточно часто и варьировало от 30 до 50% (УЗИ) и от 24 до 61% (пальпация).

Таким образом, результаты исследования подтвердили, что Республика Тыва является зоной тяжелой зобной эндемии.

Распространенность зоба в отдельных регионах значительно варьировала. Наиболее тяжелое поло-

Таблица 3

Развитие вторичных половых признаков (в %) у детей Республики Тыва

Возраст, годы	Параметры Таннера	
	мальчики	девочки
8	T1 — 100%	T1 — 100%
9	T1 — 99%	T1 — 98,5%
	T2 — 1%	T2 — 1,5%
10	T1 — 98,9%	T1 — 96,2%
	T2 — 1,1%	T2 — 3,8%
11	T1 — 96,8%	T1 — 98%
	T2 — 3,2%	T2 — 2%

Таблица 4

Средние показатели объема щитовидной железы у детей разного возраста, проживающих в Республике Тыва

Возраст, годы	Объем щитовидной железы, мл		
	мальчики	девочки	p
8	5,3 $\pm$ 0,36	5,5 $\pm$ 0,3	> 0,5
9	6,5 $\pm$ 0,55	7,3 $\pm$ 0,49	> 0,2
10	7,4 $\pm$ 0,2	7,7 $\pm$ 0,19	> 0,5
11	10,1 $\pm$ 0,9	10,2 $\pm$ 0,71	> 0,5

жение выявлено в западных регионах республики (Бай-Тайгинский, Сут-Хольский районы), где и частота зоба, и средний объем щитовидной железы были значимо выше и соответствовали тяжелой степени зобной эндемии. На юге республики (Эрзинский район) частота зоба варьировала от легкой до тяжелой. В Кызыле встречались лишь спорадические случаи зоба.

Оценка тяжести йодного дефицита. Для оценки тяжести йодной недостаточности были использованы показатели медианы и частотного распределения концентрации йода в моче.

Медиана концентрации йода в моче составила 150 мкг/л и варьировала от 91 до 215 мкг/л в разных районах, что соответствовало практически полной йодной обеспеченности жителей республики (табл. 6). В анализах преобладали пробы мочи с концентрацией йода в диапазоне от 100 до 300 мкг/л (47,7%). Концентрацию йода менее 100 мкг/л имели 32% детей, более 300 мкг/л — 19,7% (рис. 2).

Беременные. Частота зоба у беременных из западных и южных районов республики по данным УЗИ составила 36,8% и совпала с данными пальпации — 35,5% (21% — I степень, 14,5% — II степень). Зоб имели 11,8% женщин в I триместре, 14,5% — во II триместре и 11,8% — в III триместре беременности. Медиана концентрации йода в моче составила

Таблица 5

Распространенность зоба (в %) по данным УЗИ и пальпации в разных возрастных группах

Метод исследования	Возраст, годы							
	8		9		10		11	
	маль- чики	девоч- ки	маль- чики	девоч- ки	маль- чики	девоч- ки	маль- чики	девоч- ки
УЗИ	30	30,9	32,2	37,5	45,5	36,1	51	50
Пальпация	32,5	27,9	24	32,8	40,9	41,9	33,3	61,4

Таблица 6

Распространенность зоба и уровень йодурии в отдельных регионах Республики Тыва

Показатель	Район					
	Тээле	Ак-До- вурак	Сут- Холь	Ча- дан	Эрзин	Кы- зыл
Частота увеличения ЩЖ, %	47,2	43	49	28,9	31,5	4,9
Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	186	215	91	123	127	172

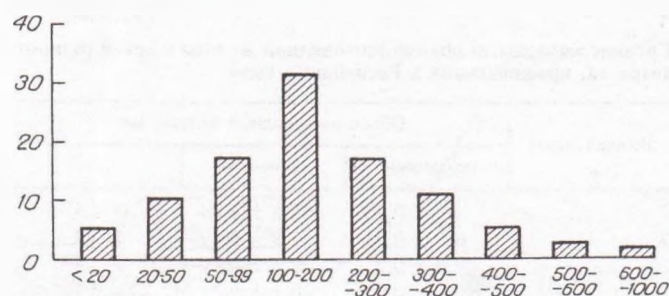


Рис. 2. Показатели частотного распределения концентрации йода в моче у детей Республики Тыва.

Здесь и на рис. 3: по осям ординат — процент; по осям абсцисс — концентрация йода (в мкг/л).

117 мкг/л, что соответствовало норме. Концентрацию йода в моче менее 100 мкг/л имели 40% женщин, менее 50% — 21% (рис. 3). Концентрацию йода в моче более 300 мкг/л имели только 5% женщин, что указывало на отсутствие угрозы избыточного потребления йода.

При опросе детей, преподавателей школ, родителей школьников, медицинских работников выяснено, что население республики употребляет йодированную поваренную соль. В качестве групповой и индивидуальной йодной профилактики в школах и среди беременных используются антиструмин и йодид калия. Йодированные продукты и препараты применяются нерегулярно, перерывы составляют 2–4 мес.

Обследование, проведенное сотрудниками ЭНЦ РАМН совместно с Минздравом Республики Тыва на фоне проведения йодной профилактики, показало, что частота зоба по сравнению с исследованиями, выполненными до введения йодной профилактики, снизилась примерно в 2–3 раза, но остается высокой в популяции детей 8–11 лет, проживающих в западных и южных регионах республики (49 и 32% соответственно) и соответствует легкой и спорадической в центральном регионе (Кызыл).

В то же время медиана концентрации йода в моче возросла до нормальных величин, т. е. более 100 мкг/л во всех регионах, за исключением Сут-Хольского, где она составила 91 мкг/л.

По данным частотного распределения большинство детей (более 50%) имели концентрацию йода в моче в диапазоне от 100 до 300 мкг/л, что соответствовало полной йодной обеспеченности населения без риска развития йодиндуцированных состояний.

Частота зоба у беременных остается высокой (35,5%), несмотря на нормальное содержание йода в моче на момент исследования (медиана 117 мкг/л). Высокая распространенность зоба указывает на отсутствие полной коррекции йодной недостаточности в период, предшествующий исследованию, и, с другой стороны, — на более медленную регрессию зоба на фоне йодной профилактики.

Функционирование щитовидной железы плода полностью зависит от поступления йода из крови матери. Щитовидная железа формируется к концу 12-й недели внутриутробного развития. К этому времени она приобретает способность накапливать

йод и синтезировать йодтиронины. В условиях йодной недостаточности беременность усугубляет йодный дефицит за счет дополнительных потерь йода с мочой и затрат йода на развитие плода [6]. Поступление йода в организм беременной женщины ниже 100 мкг/сут приводит к срыву механизмов физиологической адаптации к беременности, следствием чего является снижение концентрации тироксина в крови матери [12]. Недостаток тиреоидных гормонов в I и II триместрах беременности оказывает отрицательное влияние на процессы эмбриогенеза, особенно на развитие ЦНС плода [5, 11]. Тяжелым последствием йодной недостаточности у плода является формирование в дальнейшем умственной отсталости разной степени выраженности. В районах с низким потреблением йода (менее 20 мкг/сут) встречаются случаи эндемического кретинизма [13].

Таким образом, в результате проведенного мониторинга программы йодной профилактики было установлено, что предпринятые меры по обеспечению населения йодированной солью и препаратами йода привели к нормализации поступления йода в организм детей и беременных женщин (медиана концентрации йода с мочой составляла более 100 мкг/л). Частота зоба у школьников также снизилась по сравнению с данными предыдущих исследований. Снижение частоты зоба до спорадического уровня (менее 5% в популяции школьников) наступит, видимо, позже, так как для регрессии зоба может потребоваться несколько лет.

Вместе с тем правительству и органам здравоохранения Республики Тыва требуется добиться устойчивости программы йодной профилактики за счет разработки необходимой нормативной базы, полного охвата (не менее 90%) всех семей качественной йодированной солью, регулярного выделения необходимых средств на проведение и мониторинг программы ликвидации йодного дефицита.

Выводы

1. Мониторинг программы йодной профилактики в Республике Тыва показал эффективность проводимых мероприятий, приведших к нормализации поступления йода и снижению частоты зоба у школьников и беременных женщин.

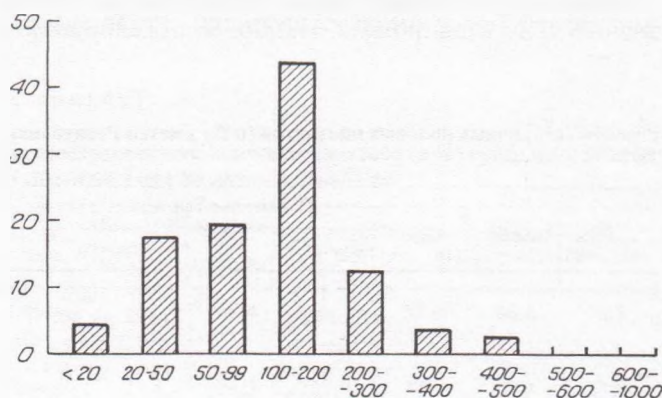


Рис. 3. Показатели частотного распределения концентрации йода в моче у беременных.

2. Для обеспечения устойчивости профилактической программы требуется проведение дальнейшего регулярного мониторинга с использованием критериев, рекомендованных ВОЗ (уровень йода в моче, частота зоба).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 24—27.
2. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: Метод. пособие. — М., 1999.
3. Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б. // Врожденный гипотиреоз у детей: Метод. рекомендации. — М., 1999.
4. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — № 9. — С. 22—26.
5. Касаткина Э. П. // Там же. — 1997. — № 3. — С. 3—7.
6. Мельниченко Г. А., Мурашко Л. Е., Малясова С. В. // Медицина, Клин. эндокринолог.: Реф. сб. — 1999. — № 3. — С. 3—6.
7. Осокина И. В. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 6. — С. 7—9.
8. Delange F., Benker G., Caron P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180—187.
9. De Long G., Robbins J., Condliffe P. G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 14. — P. 321—324.
10. De Long G. // IDD Newsletter. — 1999. — Vol. 14, N 4. — P. 6—7.
11. Gerasimov G., Sviridenko N., Delange F. // Iodine in Pregnancy / Eds J. Stanbury et al. — New Delhi, 1998. — P. 171—180.
12. Glinioer D. // The Thyroid and Iodine / Eds J. Nauman et al. — Stuttgart; New York, 1996 — P. 129—143.
13. Hetzel B. S. // Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 1126—1129.
14. Tanner J., Davies P. // J. Pediatr. — 1985. — Vol. 107, N 3. — P. 317—329.
15. WHO: Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes: Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation, September, 1993. — Geneva, 1993.

Поступила 26.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 618.3-06:616.379-008.64]-07:616.153.915-39

Н. П. Микаелян, А. Г. Максина, В. А. Петрухин, Ю. А. Князев, М. В. Федорова

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У БЕРЕМЕННЫХ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Российский государственный медицинский университет, Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Установлено, что при сахарном диабете у беременных происходит ассоциированное с глюкозой окислительное повреждение мембран клеток за счет активации свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов на фоне снижения активности антиоксидантов ферментной (каталаза, CuZn) и неферментной (тиоловые группы, глутатион) природы. Окислительный стресс у беременных с сахарным диабетом типа I приводит к снижению инсулин-связывающей активности клеток крови в результате полимеризации мембранных белков (в том числе протениназы, являющейся инсулиновым рецептором).

Glucose-associated oxidation damage of the cell membranes due to enhanced lipid peroxidation in reduction of functioning of enzymatic (catalase, CuZn) and non-enzymatic (thiol groups, glutathione) antioxidant defenses is established in pregnant patients with diabetes mellitus. Oxidative stress in pregnant patients with type I diabetes mellitus reduces insulin-binding capacity of blood cells as a result of membrane protein's polymerization, of such insulin receptor as protein kinase, in particular.

Неотъемлемым для функционирования клеток организма человека является образование активированных кислородных метаболитов (АКМ: O_2 , H_2O_2 , OH , NO , RO , и др.) [3]. Эти высокорекреационные соединения обладают широким спектром биологического действия: NO -радикалы регулируют тонус сосудов, ингибируют адгезию гранулоцитов и агрегацию тромбоцитов [13], оказывают противоопухолевое и мутагенное действие [15]; H_2O_2 и гипогалоиды важны для микробицидного действия нейтрофилов [10, 16]; O_2 индуцирует [2], а NO ингибирует пролиферацию лимфоцитов [12]. В физиологических условиях образование АКМ в клетках сдерживается на низком уровне системой ферментативных и неферментативных антиоксидантов [1, 7]. При патологических состояниях баланс в системе АКМ—антиоксиданты может нарушаться; преобладание продукции АКМ в результате повышения их образования или истощения антиоксидантов сопровождается активацией деструктивных процессов, что получило название "окислительный стресс" [19].

Помимо деструктивных воздействий, АКМ (радикалы) выполняют и регуляторные функции. Развитие окислительного стресса установлено при многих заболеваниях и патологических состояниях. В некоторых случаях АКМ и окислительные реакции с их участием становятся главным патогенетическим фактором заболевания.

В нормальных условиях во всех клетках и мембранных структурах протекают свободнорадикальные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), развитие которых сдерживает-

ся жирорастворимыми антиоксидантами. Важную роль в ингибировании ПОЛ играет структурная организация мембран, поэтому различные повреждения структуры живой клетки неизбежно приводят к активации ПОЛ. Процессы ПОЛ являются компонентом и первичным медиатором стресс-реакции по Селле [7]. В наших предыдущих исследованиях у беременных доказано участие в механизмах сахарного диабета (СД) усиленного ПОЛ цитомембран, которое приводит к деструкции липидного матрикса, нарушению мембранной проницаемости, деятельности важнейших ферментов и изменению функционального состояния мембрано-рецепторного комплекса [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния системы ПОЛ—антиоксиданты у беременных, больных СД типа I.

Материалы и методы

Состояние системы ПОЛ—антиоксиданты изучено у 98 женщин с СД типа I в III триместре беременности: из них 16 женщин наблюдались в родах и через 1 ч, 1 сут и 5—7 сут после родов. Возраст больных составил 18—40 лет (средний возраст $26 \pm 5,4$ года), срок заболевания — от 5 до 16 лет, суточная доза инсулина — в среднем 72 ЕД. К моменту исследования больные находились в состоянии компенсации СД, что подтверждалось нормогликемией натощак и в течение дня, аглюкозурией. Контрольную группу составили 30 беременных женщин без эндокринной патологии и 11 небеременных женщин с СД типа I, имевших инсулинорезистентность по инсулиновым кривым.

Объектом исследования служили мембраны эритроцитов (МЭ) и лимфоциты. Об интенсивности ПОЛ в выделенных плазматических МЭ судили по содержанию малонового диальдегида (МДА) и гидроперекисей (ГП), которое оценивали в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [17]. Антиоксидательную активность (АОА) крови определяли по способности плазмы тормозить накопление ТБК-активных метаболитов ПОЛ в суспензии желточных липопротидов [4]. Активность каталазы определяли по методу [5] на основе реакции разложения H_2O_2 . Активность CuZn-супероксиддисмутазы (CuZnSOD) исследовали путем измерения процента торможения скорости реакции восстановления нитросинего тетразолия при ферментном образовании супероксидного радикала [9]. Количество инсулиновых рецепторов определяли по описанному нами методу [7]. Связывание ^{125}I -инсулина с рецепторами цитомембран исследовали по методу [14] с использованием метода вытеснения ^{125}I -инсулина из комплекса с рецепторами возрастающими количествами немеченного гормона в условиях равновесия [14]. Общее количество инсулинсвязывающих мест и сродство рецепторов к гормону определяли по L. Scatchard [18], P. De Meys и I. Roth [11], чувствительность клеток к инсулину оценивали по степени утилизации глюкозы клетками [7]. Коэффициент упорядоченности и гидрофобности эритроцитарных мембран, а также концентрацию тиоловых групп изучали методом электронно-парамагнитно-резонансной спектроскопии с помощью спиновых зондов на радиоспектре E-4 ("Varian", США).

Статистический анализ данных проводили с помощью программы для персонального компьютера, разработанной на кафедре медицинской и биологической кибернетики РГМУ, с использованием статистических критериев, не зависящих от характера распределения, — точного метода Фишера, критерия χ^2 , t -критерия Стьюдента. Значимость коэффициентов корреляции определяли с использованием Z-преобразования Фишера по критерию Стьюдента (t -критерий).

Результаты и их обсуждение

Как видно на рис. 1, при 2-часовой инкубации эритроцитов с инсулином *in vitro* в концентрациях 20, 80 и 1000 пг/мл у беременных женщин с СД типа I в прямой зависимости от дозы инсулина происходит возрастание коэффициента упорядоченности и снижение коэффициента гидрофобности (МЭ) по сравнению с интактными клетками на 30% ($p < 0,05$). Использование инсулина приводит к повышению "жесткости" и гидрофильности цитомембран, что может свидетельствовать о глубоких метаболических нарушениях в клетке, в частности об усилении свободнорадикальных реакций ПОЛ (табл. 1).

Концентрация метаболитов ПОЛ (МДА, ГП) резко возрастает при введении в систему высоких концентраций инсулина. Как видно из табл. 1, различия в содержании МДА и ГП в эритроцитах, взятых от беременных больных СД типа I в контроле и после 2-часовой инкубации их с инсулином в концентрациях 20 и 80 пг/мл, были незначительными. Добавление инсулина к эритроцитам в концентрации 1000 пг/мл усиливало образование МДА и ГП в 2,2 раза и не вызывало изменений в содержании суммарного показателя АОА, т. е. инсулин в высоких концентрациях оказывал прооксидантное действие. Инсулин в больших концентрациях (80 и 1000 пг/мл) усиливал степень утилизации глюкозы эритроцитами. Вероятно, можно говорить об относительной недостаточности активности антиоксидантных ферментов на фоне усиления липидной пероксидации под влиянием высоких концентраций гормона.

Аналогичные исследования, проведенные *in vitro* с отмытыми мононуклеарами (МН), показали, что добавление инсулина

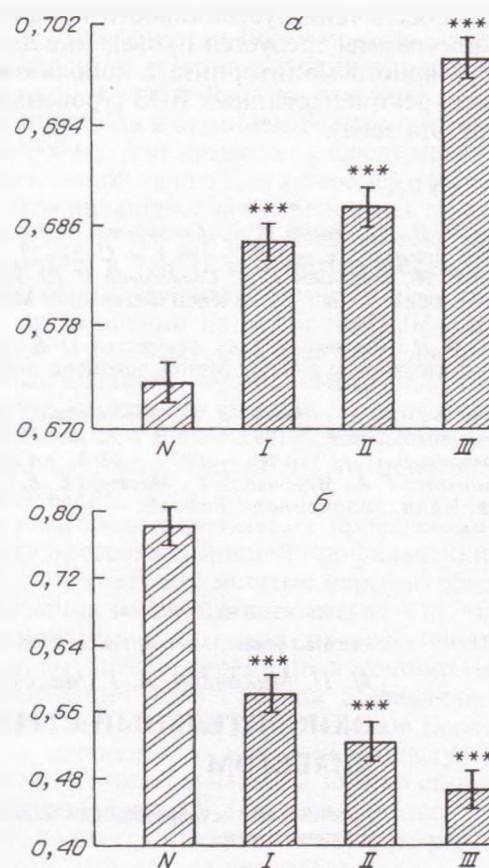


Рис. 1. Структурная организация мембран эритроцитов беременных с СД типа I при инкубации клеток с инсулином.

N — интактные эритроциты, I, II, III — эритроциты, подвергнутые действию инсулина в дозах 20, 80 и 1000 пг/мл соответственно. * — достоверность различий с группой здоровых беременных ($p < 0,001$). По осям ординат — отн. ед. а — коэффициент упорядоченности, б — коэффициент гидрофобности.

в систему в больших концентрациях (1000 пг/мл) приводит к повышению утилизации глюкозы МН на 35% ($p < 0,05$, $r = 0,78$) и возрастанию процента специфического связывания (табл. 2).

Определение активности СДГ в лимфоцитах показало, что активность фермента у беременных с СД типа I снижена по отношению к контролю в 2 раза, что свидетельствует о нарушениях в энергопродуцирующей системе клеток. При внесении в систему больших концентраций инсулина отмечается повышение активности СДГ в лимфоцитах и восстановление окислительного метаболизма в них.

При изучении с помощью спиновой метки одной из наиболее активных групп белка (SH), т. е. тиоловых групп, играющих антиоксидантную роль, выявлено, что имеет место изменение конформации поверхностных белков, что свидетельствует об их агрегации и полимеризации. Изучение нами при аллоксановом диабете активности Na^+ , K^+ -АТФазы подтверждает это предположение. При экспериментальном диабете резко снижается ак-

Таблица 1

Действие инсулина *in vitro* на содержание МДА, АОА и утилизацию глюкозы эритроцитами ($M \pm m$)

Условие опыта	МДА, нмоль/мл	АОА, %	Утилизация глюкозы, мкмоль/($2 \cdot 10^9$ кл/ч)
Контроль 1 (беременные здоровые женщины)	$3,1 \pm 0,7$ ($n = 15$)	$61,3 \pm 2,48$ ($n = 15$)	$1,09 \pm 0,15$ ($n = 10$)
Контроль 2 (беременные женщины с СД типа I)	$3,65 \pm 0,06$ ($n = 12$)	$52,74 \pm 5,15$ ($n = 12$)	$0,88 \pm 0,03$ ($n = 9$)
Эритроциты + инсулин 20 пг/мл	$3,83 \pm 0,08$ ($n = 11$)	$56,3 \pm 5,2$ ($n = 11$)	$0,91 \pm 0,04$ ($n = 11$)
Эритроциты + инсулин 80 пг/мл	$3,83 \pm 0,08$ ($n = 7$)	$50,3 \pm 5,8$ ($n = 7$)	$1,07 \pm 0,4^*$ ($n = 7$)
Эритроциты + инсулин 1000 пг/мл	$8,03 \pm 0,9^*$ ($n = 7$)	$49,9 \pm 4,8$ ($n = 7$)	$1,59 \pm 0,08^*$ ($n = 7$)

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — достоверность различий с контролем 2.

Таблица 2

Действие инсулина *in vitro* на утилизацию глюкозы, процент специфического связывания и активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах ($M \pm m$)

Условие опыта	Глюкоза, мкмоль/($6 \cdot 10^9$ кл/ч)	СДГ, ед.	Процент специфического связывания 125 I-инсулина
Контроль 1 (беременные здоровые женщины)	$0,73 \pm 0,04$ ($n = 8$)	$16,8 \pm 1,7$ ($n = 6$)	$28,3 \pm 2,9$ ($n = 15$)
Контроль 2 (беременные женщины с СД типа I)	$0,49 \pm 0,03$ ($n = 7$)	$8,2 \pm 0,01$ ($n = 7$)	$21,7 \pm 2,0$ ($n = 10$)
Лимфоциты + инсулин 20 пг/мл	$0,46 \pm 0,07$ ($n = 8$)	$8,2 \pm 0,03$ ($n = 6$)	$20,7 \pm 2,1$ ($n = 8$)
Лимфоциты + инсулин 80 пг/мл	$0,67 \pm 0,05^*$ ($n = 7$)	$10,2 \pm 0,09$ ($n = 7$)	$23,1 \pm 3,3$ ($n = 7$)
Лимфоциты + инсулин 1000 пг/мл	$0,99 \pm 0,08^*$ ($n = 6$)	$14,3 \pm 2,1^*$ ($n = 5$)	$28,4 \pm 2,1^*$ ($n = 7$)

тивность этого фермента в мембранах эритроцитов и почечной ткани у животных [8].

Содержание глутатиона, восстанавливающего в физиологических условиях метгемоглобин в оксигемоглобин и обеспечивающего высокую концентрацию оксигемоглобина в тканях, в

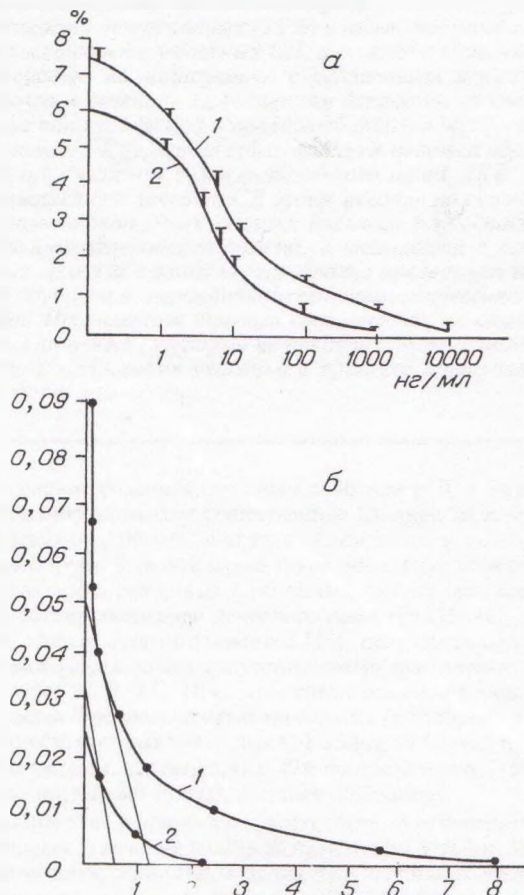


Рис. 2. Анализ инсулинрецепторного взаимодействия у беременных с СД типа I.

Здесь и на рис. 3: а — кривые конкурентного вытеснения 125 I-инсулина немеченым инсулином в разных концентрациях в эритроцитах здоровых женщин (1) и больных СД (2). По осям ординат — специфическое связывание 125 I-инсулина эритроцитами (в % от общего инсулина при расчете на $2,0 \cdot 10^9$ клеток/мл); по осям абсцисс — логарифмы концентрации немеченого инсулина (в нг/мл); б — те же данные в координатах графика Скатчарда.

По осям ординат — отношение связанного 125 I-инсулина к свободному; по осям абсцисс — связанный инсулин (в нг/мл) в расчете на $2,0 \cdot 10^9$ клеток/мл.

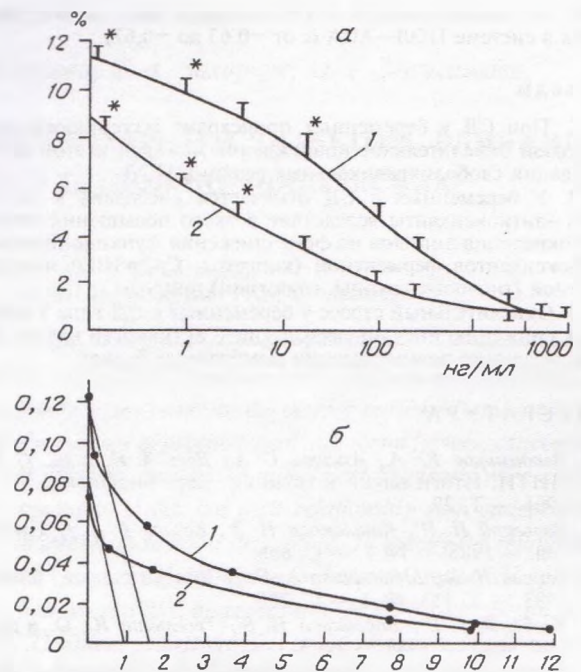


Рис. 3. Показатели уменьшения количества рецепторов у беременных с СД I.

условиях окислительного стресса у больных с СД типа I снижается в 2,5 раза ($p < 0,01$). Концентрация тиоловых групп, входящих в состав липопротеидных комплексов МЭ у беременных с диабетом, снижается в 1,9 раза ($p < 0,05$).

Активность CuZnSOD снижается в 1,9 раза ($p < 0,05$). SOD, находящаяся в мембране, осуществляет аннигиляцию радикалов внутри клетки, в результате чего образуется перекись водорода. Образующиеся в результате дисмутации ион-радикалов молекулы перекиси водорода в цитоплазме разлагаются на воду и кислород с помощью каталазы (в митохондриях, пероксисомах, лизосомах и в цитоплазме). Активность каталазы в III триместре беременности у женщин с СД снижается в 6,3 раза ($p < 0,001$). Таким образом, при СД у беременных женщин резко снижается уровень антиоксидантов ферментной и неферментной природы вследствие полимеризации белков, что может служить причиной снижения активности протеинкиназы, т. е. инсулинового рецептора, являющегося интегральным белком в липидном матриксе мембраны.

Изучение инсулинрецепторных связей у больных с СД типа I, имевших "инсулинрезистентность" (ежедневная доза инсулина превышала 60 ЕД), показало, что к моменту обследования метаболические нарушения были компенсированы, что подтверждалось нормогликемией натощак и отсутствием кетоацидоза. Специфическое связывание инсулина рецепторами на эритроцитах оказалось значительно меньшим, чем у здоровых, причем это снижение определялось уменьшением концентрации рецепторов на эритроцитах ($p < 0,05$) (рис. 2).

В последний триместр беременности (при нормогликемии натощак и в течение дня, отсутствии кетоацидоза) связывание инсулина рецепторами на эритроцитах было значительно снижено по сравнению со здоровыми женщинами с беременностью таких же сроков. Как видно на рис. 3, это снижение связано с уменьшением концентрации рецепторов на клетках и в меньшей степени — со снижением сродства рецепторов к инсулину.

Во время родов в венозной крови процент связывания 125 I-инсулина с эритроцитами у рожениц снижается; в пуповинной крови инсулинсвязывающая активность снижается более чем в 2 раза. Через 1 ч и через 1 сут после родоразрешения у больных с СД типа I отмечается возрастание процента специфического связывания 125 I-инсулина до исходных значений за счет повышения как количества, так и сродства свободных и максимально занятых инсулиновых рецепторов. Через 5–7 сут после родов процент связывания вновь снижается. Концентрация МДА в эритроцитах до и во время родов мало отличается от контрольных значений. Однако после родов концентрация МДА в эритроцитах резко возрастает, но при стабильно нормальном уровне

АОА, что свидетельствует о компенсации имеющегося дисбаланса в системе ПОЛ—АОА (r от $-0,63$ до $-0,67$).

Выводы

1. При СД у беременных происходит ассоциированное с глюкозой окислительное повреждение мембран клеток за счет активации свободнорадикальных реакций ПОЛ.

2. У беременных с СД отмечается дисбаланс в системе ПОЛ—антиоксиданты вследствие резкого повышения степени перекисления липидов на фоне снижения функционирования антиоксидантов ферментной (каталазы, CuZnSOD) и неферментной (тиоловые группы, глутатион) природы.

3. Окислительный стресс у беременных с СД типа I приводит к снижению инсулинсвязывающей активности клеток крови в результате полимеризации мембранных белков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. — М., 1991. — Т. 29.
2. Вольский Н. Н., Кацлакова Н. В., Козлов В. А. // Цитология. — 1988. — № 7. — С. 898.
3. Зенков Н. К., Менищикова Е. Б. // Успехи соврем. биол. — 1993. — Т. 113, № 3. — С. 286.
4. Клебанов Г. И., Бабенкова И. В., Теселькин Ю. О. и др. // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33—35.
5. Мамонтова Н. С., Белобородова Э. И., Тюкалова Л. И. // Клин. лаб. диагн. — 1994. — № 1. — С. 27—28.
6. Менищикова Е. Б., Зенков Н. К. // Успехи соврем. биол. — 1993. — Т. 113, № 4. — С. 442.
7. Микаелян Н. П. Метаболический статус и инсулинсвязывающая активность клеток крови и печени при экстремальных состояниях (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
8. Микаелян Н. П., Князев Ю. А., Гурина А. Е. и др. // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 48—51.
9. Чевари С., Чаба И., Секей И. // Лаб. дело. — 1985. — № 11. — С. 678—680.
10. Clebanoff S. I. // Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. — New York, 1992. — P. 541.
11. De Meyts P., Roth I. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1975. — Vol. 66, N 8. — P. 11.
12. Denham S., Rowland I. J. // Clin. Expt. Immunol. — 1992. — Vol. 87. — P. 157.
13. Freeman B. // Chest. — 1994. — Vol. 105. — P. 579.
14. Kahn C. R., Freychet P., Roth I., Newille D. M. Jr. // J. Biol. Chem. — 1974. — Vol. 249, N 7. — P. 2249—2257.
15. Liu R. H., Hotchkiss J. H. // Mutat. Res. — 1995. — Vol. 339. — P. 73.
16. McKenna S. M., Davies K. I. A. // Oxygen Radicals in Biology and Medicine. — New York; London, 1998. — P. 829.
17. Osacawa I., Matsushita S. // Lipids. — 1980. — Vol. 15, N 3. — P. 137—140.
18. Scatchard L. O. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1949. — Vol. 51, N 6. — P. 660—672.
19. Sies H. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91. — Suppl. 3. — P. S31.

Поступила 26.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002
УДК 616.379-008.64-06:616.89]-07

М. Ю. Дробизев, М. Б. Анциферов, Е. В. Суркова, Т. А. Захарчук, О. Г. Мельникова,
В. В. Шеблецов

ОТНОШЕНИЕ К ЛЕЧЕНИЮ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов).
Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Отношение больных сахарным диабетом (СД) к лечению, которое существенным образом сказывается на исходах заболевания, формируется в результате влияния многих психологических и социальных факторов, а также сопутствующих психических расстройств. В числе последних чаще всего упоминаются тревожные и депрессивные состояния, причем связь их с отношением больного к лечению до настоящего времени остается предметом дискуссии. Целью настоящего исследования являлось уточнение взаимосвязи симптомов депрессии и тревоги, выявляемых у пациентов с СД, с их отношением к процессу лечения. Обследован 31 пациент с СД типов 1 и 2 (средний возраст $53,9 \pm 2,2$ года; средняя продолжительность заболевания $6,3 \pm 1,3$ года; средний уровень HbA_{1c} $8,4 \pm 2,2\%$). Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности депрессивных (29%) и тревожно-фобических (45%) расстройств у больных СД, а также о том, что эти расстройства ассоциируются с различными вариантами отношения к лечению. Проявлениям депрессии соответствуют фаталистический и врачебный типы локуса контроля в болезни (ЛКБ), кроме того, обнаруживается обратная связь с показателем самостоятельного типа ЛКБ. Такой тип отношения к лечению СД будет негативно сказываться на самостоятельных усилиях больного по достижению компенсации углеводного обмена, в частности в процессе обучения. В связи с этим целесообразно предвзвешивать интенсивные обучающие мероприятия лечением депрессивного состояния. Проявлениям тревоги соответствует самостоятельный тип ЛКБ, который не препятствует привлечению больного к активному участию в процессе контроля и лечения своего заболевания.

Medical compliance of patients with diabetes mellitus (DM) responsible in many cases for the disease outcome forms under impact of a number of psychological and social factors, concomitant mental illnesses. Among the latter most frequently were anxious and depressive states, but their relationship with patient's attitude to treatment remains disputable. To specify the relationship between symptoms of depression and anxiety, revealed in patients with diabetes mellitus, and their attitude to diabetic specific treatment. 31 patient with DM type 1 and 2 were examined (mean age - $53,9 \pm 2,2$ years, mean disease duration - $6,3 \pm 1,3$ years, mean HbA_{1c} level - $8,4 \pm 2,2\%$). The results of the study indicate a high rate of depressive states (29%) and anxious-phobic states (45%) in patients with DM and association of these disorders with different variants of attitude to treatment. Depression represents "fatalistic" and "medical" 'locus of control' (LOC). In addition feedback on independent LOC is discovered. Such type of attitude will negatively affect efforts of the patient of achieve carbohydrate metabolism compensation, e. g., in the educational process. Therefore, intensive education measures should be preceded by treatment of depression. Anxiety is represented by self-sufficient type of 'locus of control', which does not impede the patients active participation in the process of control and management of the disease.

Отношение больного сахарным диабетом (СД) к назначенному лечению оказывает существенное влияние на компенсацию углеводного обмена и другие клинические и метаболические показатели. В свою очередь такое отношение определяется рядом факторов, связанных с семейным окружением пациента [11, 18, 20], организацией лечебного процесса [16, 18], личностными особенностями пациентов [10], психотравмирующими событиями [21], а также сопутствующими психическими расстройствами [7, 9, 17]. При этом среди последних чаще всего упоминается о депрессивных и тревожных состояниях, распространенность которых у больных СД особенно высока и, по некоторым данным, достигает 41 и 49% соответственно [15], что в 8—10 раз превышает популяционные показатели.

Влияние этих психических расстройств на отношение больного к процессу лечения вплоть до настоящего времени остается предметом дискуссии. Так, в одних публикациях сообщается о нарушении пациентами с депрессивными и тревожно-фобическими состояниями терапевтических рекомендаций, что ассоциируется с плохой компенсацией углеводного обмена [7, 14]. В других представлены прямо противоположные данные. Утверждается, что у больных СД с сопутствующими депрессивными и тревожно-фобическими состояниями отмечаются большая комплаентность, лучшие показатели компенсации углеводного обмена [10, 19]. В связи с этим представляется актуальным уточнить взаимосвязь симптомов депрессии и тревоги, выявляемых у пациентов с СД, с их отношением к процессу лечения.

Материалы и методы

Для обеспечения репрезентативности выборки в исследование включали пациентов с верифицированным диагнозом СД в возрасте от 18 до 65 лет, обратившихся на прием к диabetологу в ЭНЦ РАМН. Из исследования исключали лиц с сопутствующей тяжелой психической (органические, включая симптоматические), психические расстройства, психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ, шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства) и соматической (за исключением патогенетически связанных с СД артериальной гипертензии, ИБС и т. д.) патологией.

В исследование включен 31 больной СД (24 женщины, 7 мужчин; средний возраст $53,9 \pm 2,2$ года). У 28 из них диагностирован СД типа 2 (15 получали пероральные сахарпонижающие препараты, 13 — инсулинотерапию), у 3 — СД типа 1. Продолжительность заболевания варьировала от 6 мес до 19 лет (средняя продолжительность $6,3 \pm 1,3$ года); средний уровень HbA_{1c} — $8,4 \pm 2,2\%$. Для психометрической оценки отношения пациента к процессу терапии использовали опросник локуса контроля в болезни (ЛКБ) [2, 3]. Как показали данные предшествующего исследования (факторный анализ, выполненный методом главных компонент с последующей Варимакс-ротацией), отношение больного СД к процессу лечения может быть описано в пределах 4 основных факторов (типов ЛКБ): фаталистического, самообвиняющего, врачебного, самостоятельного [1]. Первый из них — фаталистический — характеризуется представлениями о том, что улучшение состояния — дело случая, связанного с наследственными факторами, судьбой и т. д. Со-

ответственно отрицается и необходимость личного участия в лечебном процессе. Для второго — самообвиняющего — типа характерно стремление обвинять себя в возникновении соматического страдания. При этом возможность улучшения собственного состояния вообще не рассматривается. Третий тип — врачебный — является отражением позиции, предусматривающей полную перекладывание ответственности за лечебные мероприятия на врачей. При этом характерен отказ от самостоятельного участия в процессе лечения. Для четвертого — самостоятельного — типа ЛКБ характерна установка на соучастие в процессе лечения, на то, чтобы самостоятельно справиться с болезнью.

Для выявления симптомов психических расстройств использовали госпитальный опросник тревоги и депрессии (ГОТД) [22], который уже применяли при изучении и рассматриваемого контингента больных [12]. Этот опросник включает в себя 14 утверждений, сгруппированных в 2 шкалы по 7 утверждений в каждой. Считается, что сумма баллов по любой из шкал, превышающая 10, свидетельствует о наличии у больного невротического состояния (депрессивного и/или тревожно-фобического). Кроме того, набранная пациентом сумма баллов отражает выраженность у него симптомов депрессии и тревоги.

В дальнейшем проводили корреляционный анализ тесноты связей между индивидуальными для каждого больного факторными значениями факторов ЛКБ и показателями шкал ГОТД. Такой анализ осуществляли с помощью коэффициентов корреляции, полученных в результате множественной регрессии, в ходе которой факторные значения факторов ЛКБ выступали в качестве зависимых переменных, а показатели шкалы ГОТД — независимых. Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica for Windows (StatSoft Inc. 1995).

Результаты и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о значительной распространенности депрессивных и тревожно-фобических расстройств у больных СД. Так, средний балл по шкале депрессии ГОТД составил $6,7 \pm 0,8$, тревоги — $10,0 \pm 0,9$. Более 10 баллов (т. е. выше граничного показателя) по шкале депрессии ГОТД набрали 9 (29%) пациентов, по шкале тревоги — 14 (45%). Результаты корреляционного анализа тесноты связей между показателями шкал ГОТД и факторными значениями факторов ЛКБ представлены в таблице.

Представленные в таблице данные свидетельствуют о наличии значимой положительной корреляционной связи между показателями шкалы депрессии ГОТД и факторными значениями факторов "фаталистический тип ЛКБ" и "врачебный тип ЛКБ" и отрицательной — с факторными значениями фактора "самостоятельный тип ЛКБ". Кроме того, выявлена значимая положительная корреляционная связь между показателями шкалы тревоги ГОТД и факторными значениями фактора "самостоятельный тип ЛКБ".

Результаты проведенного исследования соответствуют данным о высокой распространенности депрессивных и тревожных

Корреляционная матрица, полученная в ходе процедуры множественной регрессии

Показатель	Депрессия (ГОТД)	Тревога (ГОТД)	Фаталистический тип ЛКБ	Самообвиняющий тип ЛКБ	Врачебный тип ЛКБ	Самостоятельный тип ЛКБ
Депрессия (ГОТД)	1,00	0,064	0,48*	0,03	0,37*	-0,27*
Тревога (ГОТД)	0,064	1,00	0,10	-0,01	0,15	0,24*
Фаталистический тип ЛКБ	0,48*	0,10	1,00	0,00	-0,00	-0,00
Самообвиняющий тип ЛКБ	0,03	-0,01	0,00	1,00	-0,00	-0,00
Врачебный тип ЛКБ	0,37*	0,15	-0,00	-0,00	1,00	0,00
Самостоятельный тип ЛКБ	-0,27*	0,24*	-0,00	-0,00	0,00	1,00

Примечание. * — $p < 0,05$.

состояний у больных СД, представленным в ряде публикаций [8, 15]. Установлено, что симптомы депрессии и тревоги у больных СД ассоциируются с различными вариантами отношения к лечению. При этом обнаруживаются следующие закономерности. Проявлениям депрессии соответствуют фаталистический и врачебный типы ЛКБ. Кроме того, обнаруживается обратная связь с показателем самостоятельного типа ЛКБ. Очевидно, что такое отношение к терапии СД (основывающееся на фатализме, желании переложить ответственность за результаты лечения на врачей, отрицании самой возможности собственного участия в лечебном процессе) будет самым негативным образом сказываться на самостоятельных усилиях больного по достижению компенсации углеводного обмена. Проявлениям тревоги соответствует самостоятельный тип ЛКБ. Последний в наибольшей мере отвечает задаче привлечения больного к активному участию в процессе контроля и лечения своего заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования не подтверждают мнения о том, что симптомы депрессии и тревоги одинаково неблагоприятно сказываются на отношении пациентов к терапии СД [14]. В соответствии с полученными данными, негативное воздействие на процесс лечения заболевания могут оказать прежде всего проявления депрессивного состояния. О неблагоприятном влиянии симптомов депрессии на отношение к лечению больных СД сообщается в ряде публикаций [12, 17]. При этом причины такого влияния рассматриваются, как правило, с психологических позиций ("эффективность стратегии совладания") [13] либо объясняются методологическими погрешностями больных при выполнении назначений [14].

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют выдвинуть клиническую гипотезу, объясняющую негативное воздействие депрессивного состояния на процесс лечения СД. Действительно, в ряде исследований, выполненных в отделе по изучению пограничной психической патологии психосоматических расстройств Научного центра психического здоровья (руководитель — акад. РАМН А. Б. Смулевич) РАМН, показано, что независимо от нозологической квалификации депрессии, манифестировавшей у больных с соматической патологией, на первый план в ее психопатологической структуре наряду с пониженным настроением (с аффектом тревоги, тоски) выдвигается чувство безнадежности, беспомощности перед заболеванием [4, 5]. Доминируют мрачные представления о неизлечимости болезни, бесперспективности лечения, необратимости нарушений деятельности внутренних органов и т. д. Очевидно, что такие проявления депрессии будут, скорее всего, предрасполагать к формированию фаталистического типа ЛКБ с отрицанием самой возможности соучастия в лечебном процессе. При этом следование терапевтическому режиму при СД становится трудновыполнимой задачей.

Выявленные ассоциации между симптомами тревоги и самостоятельным типом ЛКБ, в наибольшей мере соответствующим задаче привлечения больного к активному участию в лечебных мероприятиях, противоречат данным ряда публикаций, в которых сообщается о неблагоприятном влиянии рассматриваемых психопатологических проявлений на процесс компенсации углеводного обмена [7, 9]. Вместе с тем анализ этих литературных источников позволяет сделать вывод о том, что в цитируемых исследованиях рассматриваются прежде всего ипохондрические фобии. Их содержание тесным образом связано с лечебным процессом (страхи инъекций, крови, развития гипогликемии и т. д.). В настоящем исследовании с помощью соответствующей шкалы ГОТД фиксировались проявления невротической тревоги, которая, по данным некоторых авторов, у больных с соматическим заболеванием тесно связана с так называемыми нозогенными (порожденными болезнью) тревожными реакциями [6]. Для последних характерны страхи и опасения по поводу своего здоровья. Страшась ухудшения состояния или возможных осложнений, пациенты стремятся к установлению особого режима с распорядком дня, позволяющим выделить время для контрольных и лечебных мероприятий, строго придерживаются рекомендованной диеты. Они стараются вникнуть в сущность медицинских назначений и активно стремятся к их выполнению. Очевидно, что такие проявления тревоги будут скорее всего предрасполагать к формированию самостоятельного типа ЛКБ, отражающего установку на соучастие в процессе лечения. При этом следование терапевтическому режиму при СД может стать элементом привычного образа жизни.

Представленные результаты исследования позволяют высказать и некоторые практические рекомендации, касающиеся ведения больных СД с сопутствующими депрессивными и тревожными состояниями. Симптомы депрессии следует рассмат-

ривать в качестве относительного противопоказания к интенсивным обучающим мероприятиям, требующим от больного активного участия в лечебном процессе. Это, в частности, относится к обучению в группе. Целесообразно предварительно проводить лечение депрессивного состояния. Напротив, сопутствующие СД симптомы невротической тревоги не препятствуют восприятию пациентами рекомендаций, требующих соучастия пациентов в процессе терапии.

Выводы

1. Выявлена значительная распространенность депрессивных (29%) и тревожно-фобических (45%) расстройств у больных СД, обратившихся за амбулаторной помощью по поводу основного заболевания.

2. Установлено, что симптомы депрессии и тревоги у больных СД ассоциируются с различными вариантами отношения к лечению. Проявлениям депрессии соответствуют фаталистический и врачебный типы ЛКБ, проявлениям тревоги — самостоятельный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Дробизев М. Ю., Суркова Е. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2002. — № 4. — С. 23—27.
2. Бевз И. А. Внутренняя позиция пациента по отношению к болезни и выбор стратегии медицинского поведения (на модели ишемической болезни сердца): Дис. ... канд. психол. наук. — М., 1998.
3. Добровольский А. В. Клинические особенности ишемической болезни сердца и внутренняя картина болезни (психологические и психопатологические проявления): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
4. Дробизев М. Ю. // Соврем. психиатр. — 1998. — № 2. — С. 28—31.
5. Смуглевич А. Б., Дробизев М. Ю. // Рус. мед. журн. — 1996. — Т. 4, № 1. — С. 4—10.
6. Смуглевич А. Б., Тхостов А. Ш., Сыркин А. Л. и др. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1997. — № 2. — С. 4—9.
7. Berlin L., Bisslerbe J. C., Eiber R. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 2. — P. 176—178.
8. Coker A. O., Ohaeri J. U., Lawal R. A., Orija O. B. // E. Afr. Med. J. — 2000. — Vol. 77, N 1. — P. 42—45.
9. Green L., Feher M., Catalan J. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2000. — Vol. 16, N 4. — P. 287—293.
10. Lane J. D., McCaskill C. C., Williams P. G. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 9. — P. 1321—1325.
11. Liakopoulou M., Alifleraki T., Katideniou A. et al. // Psychother. Psychosom. — 2001. — Vol. 70, N 2. — P. 78—85.
12. Lloyd C. E., Dyer P. H., Barnett A. H. // Diabet. Med. — 2000. — Vol. 17, N 3. — P. 198—202.
13. Macrodimitris S. D., Endler N. S. // Hlth Psychol. — 2001. — Vol. 20, N 3. — P. 208—216.
14. Mollema E. D., Snoek F. J., Ader H. J. et al. // J. Psychosom. Res. — 2001. — Vol. 51, N 5. — P. 665—672.
15. Peyrot M., Rubin R. R. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 4. — P. 585—590.
16. Piette J. D., Weinberger M., McPhee S. J. // Med. Care. — 2000. — Vol. 38, N 2. — P. 218—230.
17. Pouwer F., Snoek F. J. // Diabet. Med. — 2001. — Vol. 18, N 7. — P. 595—598.
18. Rubin R. R., Peyrot M. J. // Clin. Psychol. — 2001. — Vol. 57, N 4. — P. 457—478.
19. Thernlund G., Dahlquist G., Hagglof B. et al. // Acta Paediatr. — 1996. — Vol. 85, N 8. — P. 947—953.
20. Wearden A. J., Tarrier N., Davies R. // J. Psychosom. Res. — 2000. — Vol. 49, N 2. — P. 125—130.
21. Worrall-Davies A., Holland P., Berg I., Goodyer I. // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. — 1999. — Vol. 8, N 1. — P. 11—16.
22. Zigmond A. S., Snaith R. P. // Acta Psychiatr. Scand. — 1983. — Vol. 67. — P. 361—370.

Поступила 19.03.02

Е. Г. Старостина, А. В. Древаль, В. В. Богомолов, И. В. Мисникова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРЛИСТАТА И МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ОЖИРЕНИЕМ

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Сравнивали эффективность 6-месячного лечения орлистатом или метформинном в плане действия на антропометрические показатели, состояние углеводного и жирового обмена, артериальное давление (АД), инсулинорезистентность и секрецию инсулина у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2).

В открытое исследование с параллельными группами вошло 60 больных СД2 в возрасте от 40 до 75 лет, получавшие до этого либо только диетотерапию, либо не более 1 таблетки препарата сульфонилмочевины, имеющие гликемию натощак не более 12 ммоль/л, гиперхолестеринемию и (или) гипертриглицеридемию. Методом рандомизации пациентов распределяли на лечение орлистатом по 120 мг 3 раза в сутки или метформинном в начальной дозе 500 мг и постепенным увеличением дозы до терапевтической. Пациенты обеих групп получали одинаковые диетические рекомендации. Исходно и через 1, 2, 3 и 6 мес определяли массу тела, индекс массы тела, окружность талии, АД, уровень гликемии натощак, HbA_{1c} , триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности; исходно и после лечения проводили пероральный глюкозотолерантный тест с определением гликемии и уровня инсулина и расчетом индекса инсулинорезистентности по методу НОМА. Из группы орлистата преждевременно выбыли 2 пациента, из группы метформина — 5 пациентов; ни в одном случае причиной выбывания не были нежелательные явления.

При лечении орлистатом отмечалась достоверно более выраженная положительная динамика антропометрических показателей, чем при лечении метформинном. Уменьшение массы тела в группе орлистата составило $8,4 \pm 3,7\%$ от исходной, в группе метформина — $4,5 \pm 2,7\%$ ($p < 0,001$), уменьшение индекса массы тела — $3,3 \pm 1,8$ и $1,6 \pm 0,9$ кг/м² ($p < 0,001$), окружность талии — $8,9 \pm 4,6$ и $5,2 \pm 3,8$ см соответственно ($p < 0,003$). В обеих терапевтических группах отмечалось достоверное снижение средних показателей САД и ДАД, гликемии натощак, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также уровня триглицеридов в подгруппах лиц с исходной гипертриглицеридемией без существенной разницы между группами. Исходные уровни HbA_{1c} в группе орлистата и метформина составляли $9,2 \pm 1,5$ и $9,1 \pm 2,0\%$ (разница статистически незначима), на фоне лечения в группе орлистата произошло достоверное статистическое и значимое клиническое снижение уровня HbA_{1c} до $8,0 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$), а в группе метформина он достоверно не изменился ($8,7 \pm 1,7\%$; $p > 0,05$). Доля больных с уровнем $HbA_{1c} < 7,5\%$ в группе метформина до и после лечения составила 20 и 23,3%, в группе орлистата — 16,5 и 30% соответственно, хотя тенденция не достигала статистической значимости. Уровни гликемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста достоверно снизились в обеих группах, уровни иммунореактивного инсулина остались без изменений. В группе метформина отмечалось достоверное улучшение чувствительности к инсулину (IR-НОМА снизился с $6,1 \pm 4,6$ до $4,2 \pm 2,6$; $p = 0,024$). В группе орлистата средний IR-НОМА не изменился, однако достоверно увеличилась доля пациентов с нормальной чувствительностью к инсулину (с 10 до 33,3%; $p = 0,035$), чего не отмечалось в группе метформина.

Орлистат не уступает метформину как средство сахарно-нижающей терапии и как средство коррекции дислипидемии и может использоваться как препарат выбора для лечения больных СД2 с избыточной массой тела или ожирением.

The study was made to compare the effects of treatment with orlistat or metformin for 6 months on anthropometric parameters, carbohydrate and lipid metabolism, blood pressure, insulin resistance and insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. Open study with parallel groups included a total of 60 patients with type 2 diabetes mellitus, aged 40 to 75 years. Before the study all the patients were on diet alone, or not more than 1 tablet of medication of sulphonylurea, their fasting plasma glucose was < 12 mmol/l, they had hypercholesterinemia and/or hypertriglyceridemia. Each individual was assigned randomly to receive 120 mg orlistat three times daily or metformin, in the initial dosage 500 mg, and successive increment of the dosage to the therapeutic level. Both groups received the same dietary counseling. Initially and 1, 2, 3 and 6 months later body mass, body mass index, blood pressure, the levels of fasting blood glucose levels, HbA_{1c} , triglycerides, cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoproteins (HDL) were determined. Initially and after treatment an oral glucose tolerance test was performed with estimation of glycemia and insulin levels with calculation of index of insulin resistance assessed by the homeostasis model for assessment of insulin resistance (HOMA). From orlistat group 2 patients and from metformin group 5 patients were withdrawn, but in no case because of side-effects. In the orlistat group there was more pronounced positive dynamics in trend of anthropometric parameters alteration than in the metformin group. The orlistat group lost $8,4 \pm 3,7\%$ of initial body mass vs. $4,5 \pm 2,7\%$ in the metformin group ($P < 0,001$), decline of body mass index was $3,3 \pm 1,8$ and $1,6 \pm 0,9$ kg/m² ($p < 0,001$), decrement of waist circumference was $-8,9 \pm 4,6$ and $5,2 \pm 3,8$ cm respectively ($p < 0,003$). Both therapeutic groups showed significantly reduced systolic and diastolic blood pressure values, fasting blood glucose levels, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides levels in patient with initial hypertriglyceridaemia without any difference between the two groups. Initial HbA_{1c} levels in orlistat and metformin groups reached $9,2 \pm 1,5\%$ and $9,1 \pm 2,0\%$, treatment with orlistat was followed by significant statistical and clinically significant decrease of HbA_{1c} levels to $8,0 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$), in the metformin group it did not change significantly ($8,7 \pm 1,7\%$, $p > 0,05$). The part of the patients with HbA_{1c} in the metformin group before and after treatment was equal 20% and 23,3% respectively, in the orlistat group, respectively, 16,5% and 30%, although the tendency in both groups did not reach statistical significance. The glycemia level during GTT reduced significantly in both groups, IRI levels did not change. In the metformin group there was significant improvement in sensitivity to insulin (IR-HOMA decreased from $6,1 \pm 4,6$ to $4,2 \pm 2,6$ ($p = 0,024$). In the orlistat group mean IRI-HOMA did not change, but there was significant increase in the part of patients with normal sensitivity to insulin (from 10% to 33,3%, $p = 0,035$), that was not seen in the metformin group. Orlistat is not inferior to metformin in the ability for reducing plasma glucose level and as remedy for correction of dyslipidemia and may be used as medication of choice in patients with type 2 diabetes mellitus with excessive body weight and obesity.

Ожирение, или избыточная масса тела — МТ (здесь и далее — "ожирение"), существенно влияет на эффективность терапевтических мероприятий при сахарном диабете типа 2 (СД2). Преднамеренное уменьшение МТ у больных СД2 ведет к снижению уровня гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), степени дислипидемии, уменьшению потребности в сахаропонижающих препаратах [3, 9]. В соответствии с результатами Британского проспективного исследования диабета (UKPDS) препаратом выбора при лечении больных СД2 с ожирением может служить метформин, так как он улучшает не только "мягкие" (лабораторные) критерии эффективности лечения, но и "твердые" критерии, или клинические исходы — общую и обусловленную диабетом смертность, число клинических событий, связанных с диабетом [2, 12]. В последние годы появился новый препарат, предназначенный непосредственно для снижения МТ — орлистат (ксеникал). В двойных слепых рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях назначение орлистата в дополнение к любой сахаропонижающей терапии у больных СД2 (диетотерапии, препаратам сульфонилмочевины, метформину или инсулину) приводило к достоверно более выраженному улучшению антропометрических показателей, показателей компенсации, АД, а также к уменьшению дозы одновременно принимаемых сахаропонижающих препаратов [6–8, 11]. Однако до настоящего времени не было проведено (в том числе и за рубежом) ни одного исследования терапии орлистатом в сравнении с терапией каким-либо сахаропонижающим препаратом у больных СД2. Между тем орлистат, влияющий на основное звено патогенеза СД2 — ожирение, теоретически вполне может претендовать на то, чтобы также стать препаратом выбора для лечения этих больных. В связи с этим целью нашего исследования явилась сравнительная оценка эффективности орлистата и метформина у амбулаторных больных СД2 с ожирением.

Материалы и методы

В это открытое рандомизированное сравнительное исследование с параллельными группами вошло 60 последовательно набранных больных, удовлетворявших следующим критериям: СД2, выявленный не менее 1 мес назад, возраст от 40 до 75 лет, отсутствие сахаропонижающей терапии или прием не более 1 таблетки любого препарата сульфонилмочевины (ПСМ), гликемия натощак ≤ 12 ммоль/л и (или) триглицеридов $\geq 2,0$ ммоль/л, избыточная МТ или ожирение (индекс МТ — ИМТ > 27 кг/м²). Критериями исключения из исследования были ацетонурия или кетонацидоз в анамнезе, наличие противопоказаний к приему метформина или орлистата (в соответствии с инструкциями к применению), психические расстройства, влияющие на комплаентность больного, одновременный прием других препаратов, предназначенных для снижения МТ, и гиплипидемических средств. После получения от пациентов письменного информированного согласия на участие в исследовании они проходили скрининг, в ходе которого оценивали соответствие пациента критериям включения—исключения, затем методом простой рандомизации пациентов распределяли в группы на лечение орлистатом и метформинотом (по 30 человек в каждой группе). В

день рандомизации пациенты обеих группы получали одинаковые рекомендации и памятки по гипокалорийному питанию с преимущественным ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов. Орлистат (ксеникал, "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.") назначали по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в сутки во время еды на протяжении всего исследования. Метформин (сиофор, "Берлин-Хеми") назначали в начальной дозе 500 мг, при необходимости постепенно увеличивая дозу в соответствии с показателями гликемии и с указаниями в инструкции к применению препарата. Протокол исследования предусматривал повторное обследование всех пациентов через 1, 3 и 6 мес лечения. Если при последующих визитах у пациента любой группы выявлялась гликемия натощак выше 9 ммоль/л, протокол разрешал добавить к лечению глибенкламид в дозе 5 мг/сут. Если пациент до начала исследования получал антигипертензивную терапию, ее в ходе исследования не изменяли. Главным критерием эффективности были антропометрические показатели — МТ и ИМТ, вторичными критериями — гликемия натощак, уровень Hb A_{1c} (его определяли методом ионообменной хроматографии, норма до 6,3%), показатели липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности — Х-ЛНП, холестерин липопротеинов высокой плотности — Х-ЛВП, триглицериды) и АД. Для оценки инсулинсекреторной функции β -клеток и чувствительности к инсулину до и после лечения проводили стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с определением гликемии и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в точках 0, 1 и 2 ч и расчетом площадей под кривыми гликемии и ИРИ. Кроме того, рассчитывали индекс инсулинорезистентности по методу HOMA (Homeostasis Model Assessment) [10] по следующей формуле: ИР-НОМА = глюкоза (в ммоль/л) · инсулин (в мкЕД/мл)/22,5. Полностью исследование по протоколу завершили 28 больных, получавших лечение орлистатом (группа орлистата), и 25 человек, леченных метформинотом (группа метформина). Досрочно из исследования выбыли 2 человека в группе орлистата и 5 человек в группе метформина; нежелательные явления не были причиной выбывания ни в одном случае.

Статистический анализ. Количественные данные описывали методами описательной статистики, они представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения (для данных с ненормальным типом распределения в скобках приводятся медиана и диапазон). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение между группами проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), в том числе (при ненормальном распределении данных) с помощью его непараметрического варианта (ranked ANOVA). Для оценки внутригрупповой динамики при условии нормального распределения данных и равенства дисперсий использовали парный критерий Стьюдента, при других типах распределения — знаковый критерий Вилкоксона. Динамику изменения пропорций внутри группы оценивали с помощью теста Мак-Немара. Для оценки тенденции к изменению пропорций применяли тест Кохрана—Армитажа на линейный тренд. Корреляционные зависимости исследовали методом ранговой корреляции (Спирмена). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием компьютерного статистического пакета SAS, версия 8.2 (SAS Institute, США).

Таблица 1

Основные исходные характеристики пациентов двух терапевтических групп

Показатель	Группа орлистата (n = 30)	Группа метформина (n = 30)	p
Пол (муж/жен)	7/23	8/22	нз ^а
Возраст, годы	53,1 $\pm$ 7,0 (52; 42–68)	52,1 $\pm$ 9,0 (51; 40–70)	нз ^б
Длительность СД, годы	0,1–7	0,1–7	
Число больных, исходно принимавших ПСМ (не более 1 таблетки)	4 (13,3%)	5 (16,6%)	нз ^а
МТ, кг	100,7 $\pm$ 15,3 (96; 77–132)	97,0 $\pm$ 21,1 (95; 70–143)	нз
ИМТ, кг/м ²	37,0 $\pm$ 5,1 (36,2; 28,3–46,4)	35,9 $\pm$ 6,3 (34,3; 27,3–50,6)	нз ^а
Окружность талии (ОТ), см	113,5 $\pm$ 9,8 (114,0; 92–132)	110,1 $\pm$ 11,6 (107,0; 94–146)	нз ^а
Гликемия натощак, ммоль/л	8,8 $\pm$ 1,8 (8,8; 5,2–11,7)	8,7 $\pm$ 1,8 (8,6; 5,6–11,8)	нз ^б
Уровень Hb A _{1c} , %	9,2 $\pm$ 1,5 (6,4–12,3)	9,1 $\pm$ 2,0 (6,3–14,7)	нз ^а
Систолическое АД (САД), мм рт. ст.	141,6 $\pm$ 17,4 (140,0; 110–185)	139,0 $\pm$ 20,1 (135,0; 90–190)	нз ^б
Диастолическое АД (ДАД), мм рт. ст.	88,8 $\pm$ 10,3 (87,5; 70–120)	82,3 $\pm$ 11,1 (80,0; 60–100)	0,043 ^а

Примечание. Все данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение (медиана; диапазон). Здесь и в табл. 2 — 4: нз — разница статистически незначима, а — точный тест Фишера; б — ANOVA; в — непараметрический ANOVA.

Результаты и их обсуждение

Исходно обе группы были хорошо сопоставимы между собой по основным характеристикам (табл. 1), кроме ДАД (см. далее).

До лечения антропометрические показатели пациентов обеих групп достоверно не различались (см. табл. 1). После лечения в группе орлистата МТ снизилась до $92,0 \pm 13,9$ кг, в группе метформина — до $93,7 \pm 21,1$ кг (разница между группами статистически незначима). Больные в группе орлистата похудели на $8,6 \pm 4,3$ кг ($p < 0,001$ внутри группы), в группе метформина — на $4,4 \pm 2,5$ кг ($p < 0,001$ внутри группы). Разница между группами по динамике МТ (Δ МТ) была статистически значимой ($p < 0,001$). Процентное изменение МТ в группе орлистата составило $-8,4 \pm 3,7\%$ от исходной, что значимо отличалось от такового в группе метформина ($-4,5 \pm 2,7\%$; $p < 0,001$). После лечения ИМТ в группе орлистата и метформина составил $33,6 \pm 4,4$ и $34,5 \pm 6,4$ кг/м² соответственно (разница между группами статистически незначима), при этом Δ ИМТ в группе орлистата составила $-3,3 \pm 1,8$ кг/м² ($p < 0,001$ для динамики внутри группы), а в группе метформина $-1,6 \pm 0,9$ кг/м² ($p < 0,001$ для динамики внутри группы и $p < 0,001$ для разницы между группами). Доли больных, похудевших на $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ от исходной МТ, представлены на рис. 1; видна явная тенденция к более благоприятной динамике при лечении орлистатом, однако разница между группами не достигала статистической достоверности из-за недостаточного числа пациентов. ОТ достоверно снизился в обеих группах ($p < 0,001$) и вновь не различался между группами ($105,2 \pm 7,7$ см в группе орлистата и $105,1 \pm 13,3$ см в группе метформина; разница статистически незначима). Среднее уменьшение ОТ (Δ ОТ) в группе орлистата составило $-8,9 \pm 4,6$ см, в группе метформина $-5,2 \pm 3,8$ см ($p < 0,003$ для разницы Δ ОТ между группами).

В результате уменьшения МТ САД в группе орлистата достоверно снизилось до $133,0 \pm 13,7$ мм рт. ст. (снижение на $8,7 \pm 18,4$ мм рт. ст.; $p = 0,018$ для динамики внутри группы). В группе метформина также отмечалось достоверное уменьшение САД до $130,4 \pm 13,6$ мм рт. ст., т. е. на $10,0 \pm 13,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ для динамики внутри группы). Средние показатели САД после лечения и Δ САД в двух терапевтических группах были одинаковыми. Поскольку исходно ДАД в группе орлистата было достоверно выше, чем в группе метформина (см. табл. 1), при анализе изменений данного показателя относительно исходного уровня использовалась поправка на исходный уровень (коварианта). ДАД в группе орлистата достоверно снизилось до $82,5 \pm 8,7$ мм рт. ст. (снижение на $5,8 \pm 12,1$ мм рт. ст.; $p = 0,011$ для динамики внутри группы), а в группе метформина — до $78,8 \pm 8,3$ мм рт. ст. (снижение на $4,0 \pm 9,1$ мм рт. ст. при пограничном уровне статистической значимости $p = 0,047$). Средние показатели ДАД после лечения и Δ ДАД в двух терапевтических группах были одинаковыми.

Исходно АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. имело место у 17 (57%) пациентов в группе орлистата и у 15 (50%) пациентов в группе метформина. К заключительному визиту эффективность коррекции артериальной гипертензии (т. е. показатели АД $< 140/90$ мм рт. ст. или снижение САД/ДАД на $20/10$ мм рт. ст.) отмечалась у 13 (76,5%) из 17 больных с исходной гипертензией в группе орлистата и у 13 (80%) из 15 больных с гипертензией в группе мет-

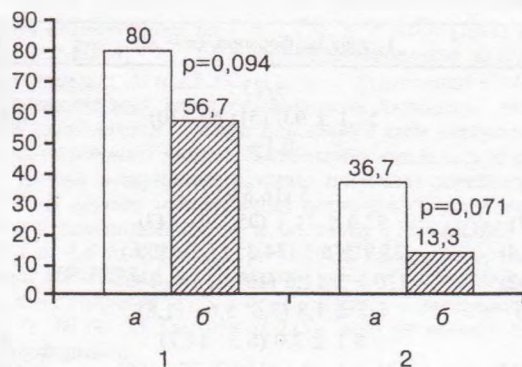


Рис. 1. Доли больных, похудевших на $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ от исходной МТ при лечении орлистатом и метформинном.

По оси ординат — % больных. 1 — $\geq 5\%$ от исходной МТ; 2 — $\geq 10\%$ от исходной МТ. а — орлистат; б — метформин.

Таблица 2

Влияние терапии орлистатом и метформинном на показатели липидного обмена

Показатель	Группа орлистата	Группа метформина	p для сравнения	
			средних между двумя группами*	изменений (Δ) в двух группах*
Общий холестерин, ммоль/л:				
исходно	$6,2 \pm 1,0$	$6,5 \pm 1,3$	нз	
после лечения	$5,1 \pm 1,5$	$5,6 \pm 1,1$	нз	нз
p для динамики внутри группы**	$< 0,001$	$0,003$		
Х-ЛНП, ммоль/л:				
исходно	$4,1 \pm 0,9$	$4,5 \pm 1,0$	нз	
после лечения	$3,3 \pm 1,4$	$3,6 \pm 0,9$	нз	нз
p для динамики внутри группы**	$0,017$	$0,003$		
Х-ЛВП, ммоль/л:				
исходно	$1,0 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$	нз	
после лечения	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,6$	нз	нз
p для динамики внутри группы**	нз	нз		
Триглицериды, ммоль/л:				
исходно	$2,3 \pm 1,1$	$2,2 \pm 1,4$	нз	
после лечения	$1,8 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,7$	нз	нз
p для динамики внутри группы**	нз	нз		

Примечание. * — ANOVA; ** — знаковый тест Вилкоксона.

формина; обе группы по этой динамике достоверно не различались.

До начала лечения терапевтические группы были сопоставимы по всем обсуждающимся ниже лабораторным показателям (см. табл. 1 и 2). Гликемия натощак в группе орлистата и метформина после лечения снизилась до $7,2 \pm 1,6$ и $7,7 \pm 1,9$ ммоль/л соответственно (разница между группами статистически незначима). В обеих группах значимое снижение гликемии натощак отмечалось уже через 1 мес, сохранялось через 3 мес, а к заключительному визиту среднее изменение гликемии натощак (Δ Гл) относительно исходного уровня в группе орлистата составило $-1,4 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,001$ для динамики внутри группы), в группе метформина $-1,1 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,001$ для динамики внутри группы). Δ Гл в двух группах была статистически одинаковой. Исходно доля больных с гликемией натощак < 7 ммоль/л в группе орлистата составляла 13,3%, в группе метформина — 23,3%, через 1 мес — 30 и 30%, через 3 мес — 26,7 и 43,3%, после лечения — 46,7 и 36,7% соответственно. Таким образом, в группе орлистата отмечалась высокодостоверная тенденция к увеличению числа больных с хорошей компенсацией углеводного обмена ($p = 0,005$ по тесту на линейный тренд Кокрана—Армитажа); в группе метформина эта тенденция имела пограничный уровень достоверности ($p = 0,049$).

Уровень Hb A_{1c} в группе орлистата уменьшился до $8,0 \pm 1,5\%$, в группе метформина он составил $8,7 \pm 1,7\%$ (разница между группами статистически незначима). Тем не менее при приеме орлистата ($p = 0,001$) снижение уровня Hb A_{1c} отмечалось уже к 3-му месяцу терапии, чего не наблюдалось в группе метформина. К 6-му месяцу среднее изменение содержания Hb A_{1c} относительно исходного уровня в группе орлистата достигло $-1,2 \pm 2,1\%$ (медиана $-0,7\%$, диапазон от $-6,9$ до $3,4\%$) и было значимым не только статистически ($p < 0,001$), но и клинически, а в группе метформина оно составило $-0,5 \pm 2,2\%$ (медиана $-0,6\%$, диапазон от $-5,3$ до $5,6\%$) и было статистически недостоверным (рис. 2). Доля больных с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена (Hb A_{1c} $< 7,5\%$) в группе метформина не изменилась (20% исходно, 23,3% после лечения), а в группе орлистата она составила 16,5 и 30% пациентов соответственно, хотя эта динамика не достигала уровня статистической значимости.

Таким образом, согласно полученным данным, в группе орлистата отмечалась более положительная динамика компенса-

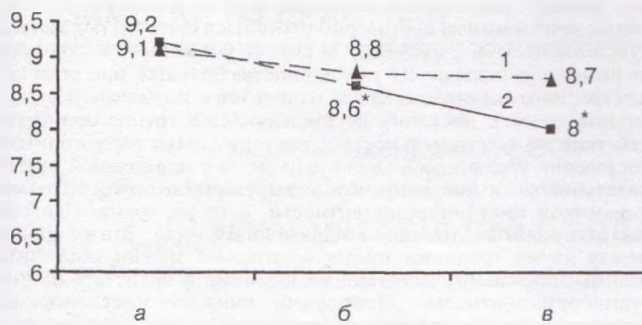


Рис. 2. Динамика уровня Hb A_{1c} при лечении орлистатом и метформином.

По оси ординат — динамика уровня Hb A_{1c} (%); по оси абсцисс — сроки терапии: а — исходно; б — через 3 мес; в — через 6 мес. 1 — метформин; 2 — орлистат. * — $p < 0,001$ для динамики внутри группы.

ции углеводного обмена. Вряд ли недостаточное снижение уровня Hb A_{1c} в группе метформина можно объяснить его неадекватной дозой: медиана дозы метформина у больных, завершивших исследование по протоколу, составила 1500 мг/сут, что соответствует рекомендациям отечественных экспертов [1]. В ходе исследования дополнительный прием 1 таблетки ПСМ был назначен 1 больному в группе метформина, а больным в группе орлистата ПСМ дополнительно не назначали, поэтому этот факт также не объясняет меньшую динамику Hb A_{1c} в группе метформина. Корреляции между Δ Hb A_{1c} и снижением МТ ни в одной из групп не было. С нашей точки зрения, единственным возможным объяснением этого факта служит то, что из группы метформина выбыло больше пациентов (5 человек), чем из группы орлистата (2 человека), при этом большой разброс показателя Hb A_{1c} обусловил отсутствие статистически значимого его снижения в этой недостаточно большой группе. С другой стороны, это объяснение носит чисто "математический" характер, поэтому выявленный нами более выраженный сахарпони-

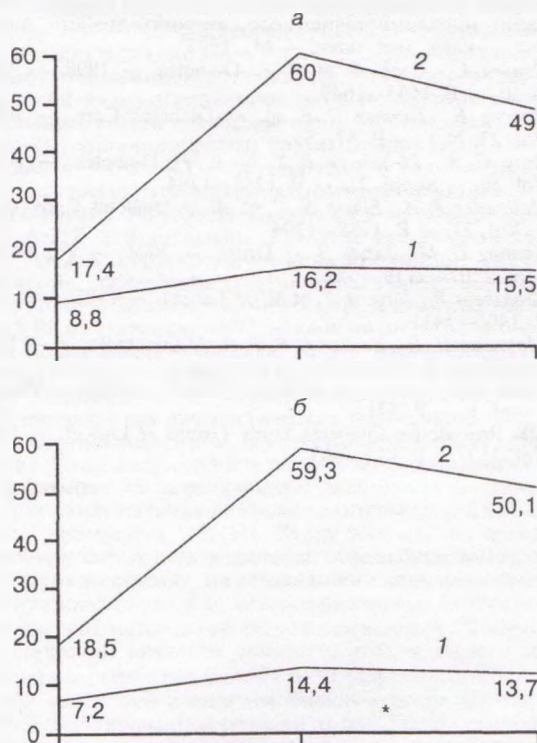


Рис. 3. Динамика уровней глюкозы и инсулина в ходе ПГТТ в группе орлистата.

Здесь и на рис. 4: а — исходно; б — после лечения. 1 — уровень глюкозы (в ммоль/л); 2 — уровень инсулина (в мкЕд/мл). * — $p < 0,001$ для динамики площади под кривой глюкозы.

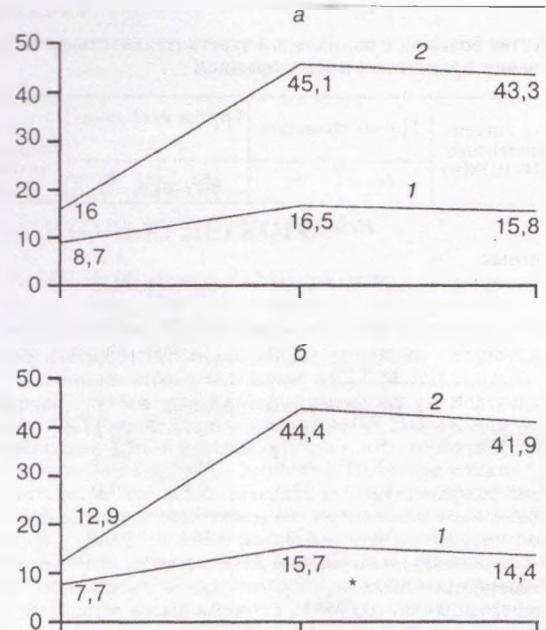


Рис. 4. Динамика уровней глюкозы и инсулина в ходе ПГТТ в группе метформина.

жающий эффект орлистата по сравнению с метформином требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Динамика показателей липидного обмена при лечении обоими препаратами представлена в табл. 2, из которой видно, что в обеих группах произошло одинаковое улучшение показателей общего холестерина и Х-ЛНП, в то время как уровни Х-ЛВП и триглицеридов по группам в целом не изменились. Однако при анализе подгруппы лиц с исходной гипертриглицеридемией (≥ 2 ммоль/л) было выявлено достоверное снижение этого показателя как в группе орлистата (с $3,1 \pm 1,1$ до $1,9 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,01$, знаковый тест Вилкоксона), так и в группе метформина (с $3,3 \pm 1,5$ до $2,2 \pm 0,7$ ммоль/л; $p < 0,05$), при этом разница между терапевтическими группами отсутствовала.

Обе группы статистически не различались исходно и после лечения, а также по изменениям (Δ) относительно показателей глюкозы и ИРИ в точках 0, 1 и 2 ч в ходе ПГТТ. Уровни ИРИ в точках 0, 1 и 2 ч в ходе ПГТТ достоверно не изменились ни в одной из групп, уровни глюкозы достоверно и сходным образом уменьшились в обеих группах. Кроме того, группы орлистата и метформина статистически не различались как исходно, так и после лечения, а также по изменениям (Δ) площадей под кривой глюкозы и ИРИ. Площади под кривой ИРИ в ходе ПГТТ достоверно не изменились ни в одной из групп, а площади под кривой глюкозы достоверно уменьшились в обеих группах (рис. 3 и 4).

Показатель ИР-НОМА был выбран нами, поскольку показано, что он тесно коррелирует с результатами определения чув-

Таблица 3
Динамика инсулинорезистентности у больных СД2 с ожирением при лечении орлистатом или метформином

Период исследования	Группа орлистата	Группа метформина	p для сравнения между группами**
Исходно	$6,5 \pm 4,2$ (5,5; 0,9–20,6)	$6,1 \pm 4,6$ (5,0; 0,2–20,2)	нз
После лечения	$5,9 \pm 5,1$ (3,6; 1,9–22,3)	$4,2 \pm 2,6$ (3,4; 0,03–12,8)	нз
Изменение	$-0,7 \pm 4,7$ (-0,7; -15,5–13,0)	$-2,1 \pm 4,6$ (-1,4; -16,7–5,1)	нз
r для динамики внутри групп	нз	0,024*	

Примечание. * — знаковый критерий Вилкоксона; ** — непараметрический ANOVA.

Таблица 4

Количество больных с нормальной чувствительностью к инсулину при лечении орлистатом и метформином

Индекс инсулинорезистентности (ИР-НОМА)	Группа орлистата		Группа метформина		p для сравнения между группами*
	абс.	%	абс.	%	
<i>Исходно</i>					нз
Нет данных			1	3,3	
≥ 2,77	27	90,0	23	76,6	
< 2,77	3	10,0	6	20,0	
Всего...	30	100,0	30	100,0	
<i>После лечения</i>					нз
Нет данных	2	6,6	5	16,6	
≥ 2,77	18	60,0	16	53,3	
< 2,77	10	33,3	9	30,0	
Всего...	30	100,0	30	100,0	
p для изменения внутри группы	0,035**		нз		

Примечание. * — тест Фишера; ** — тест Мак-Немара.

ствительности к инсулину клэмп-методом, который является "золотым стандартом" для оценки инсулинорезистентности [5]. Исходно и после лечения средний показатель инсулинорезистентности (ИР-НОМА) в двух группах был одинаковым (табл. 3). При лечении орлистатом достоверной динамики среднего ИР-НОМА не было, однако терапия метформином сопровождалась его статистически значимым снижением, что отражает хорошо известное положительное действие метформина на инсулинорезистентность.

За пороговое значение инсулинорезистентности в соответствии с рекомендациями Е. Вопога и соавт. [4] принимали ИР-НОМА, равный 2,77, что соответствует нижней границе верхнего квинтиля распределения значений ИР-НОМА у здоровых лиц европеоидной расы с нормальной МТ. При лечении орлистатом статистически достоверно увеличился процент больных с нормальной чувствительностью к инсулину, в то время как в группе метформина этого не отмечалось (табл. 4).

Корреляции между динамикой ИР-НОМА и улучшением состояния углеводного обмена ($\Delta\text{Hb A}_{1c}$), а также между ИР-НОМА и ΔMT не обнаружено.

Обобщая представленные данные, можно сделать заключение о том, что терапия больных СД2 как орлистатом, так и метформином значительно улучшает большинство основных клинических и лабораторных показателей. При этом величина положительной динамики (Δ) по антропометрическим показателям (МТ, ИМТ и ОТ) при лечении орлистатом была достоверно большей, чем при лечении метформином, как в абсолютном, так и в процентном выражении.

Снижение гликемии при неизменном уровне ИРИ в ходе ПГПТ свидетельствовало об улучшении чувствительности к инсулину в обеих группах, однако при более внимательном рассмотрении изменения инсулинорезистентности в двух группах

был выявлен разный тип динамики этого показателя. При лечении метформином достоверно улучшился средний показатель чувствительности к инсулину за счет ее умеренного и сходного по амплитуде повышения у большинства больных, при этом существенного увеличения числа пациентов с нормальной чувствительностью к инсулину не произошло. В группе орлистата действие на чувствительность к инсулину было гетерогенным: достоверно увеличилось число пациентов с нормальной чувствительностью к инсулину, т. е. с выраженной положительной динамикой инсулинорезистентности, в то же время у другой части пациентов этот показатель менялся мало. Эти различия между двумя группами предположительно можно объяснить разным механизмом действия метформина и орлистата на инсулинорезистентность. Метформин снижает инсулинорезистентность благодаря прямому механизму своего действия, поэтому данный эффект отмечается практически у всех больных. В отличие от этого при лечении орлистатом инсулинорезистентность уменьшается вторично, благодаря снижению МТ, между тем известно, что снижение МТ сопровождается уменьшением инсулинорезистентности не у всех пациентов.

Таким образом, результаты этого первого сравнительного рандомизированного исследования орлистата (ксеникала) и метформина у больных СД2 с избыточной МТ и ожирением свидетельствуют о приблизительно равной эффективности обоих препаратов в отношении компенсации углеводного и липидного обмена и АД, а также о преимуществе орлистата в нормализации антропометрических показателей, что свидетельствует в том числе о более эффективной коррекции абдоминального ожирения. С учетом отсутствия у ксеникала системных побочных эффектов эти свойства позволяют рекомендовать его в качестве монотерапии для больных СД2 с избыточной МТ и ожирением, не имеющих выраженной декомпенсации углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. / Под ред. И. Н. Денисова и др. — М., 2001.
2. Старостина Е. Г., Древалъ А. В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. — М., 2000.
3. Суркова Е. В. Эффективность применения структурированной программы лечения и обучения в комплексной терапии инсулиннезависимого сахарного диабета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
4. Bonora E., Kiechl S. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 10. — P. 1643—1649.
5. Bonora E., Targher G. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. 57—63.
6. Bray G. A., Pi-Sunyer F. X. et al. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 21. — P. 1288—1294.
7. Hollander P. A., Elbein S. C. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 1288—1294.
8. Keating G. M., Jarvis B. // Drugs. — 2001. — Vol. 61, N 14. — P. 2107—2119.
9. Kronsbein P., Jorgens V. et al. // Lancet. — 1988. — Vol. 2. — P. 1405—1411.
10. Matthews D. R., Hosker J. P. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412—419.
11. Miles J. M., Aronne L. J. et al. // Ibid. — 2000. — Vol. 43. — Suppl. 1. — P. 171.
12. UK Prospective Diabetes Study Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.

Поступила 20.05.02

♦ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.453.008.61-02:616.24-006.6]-036.1

М. Б. Бабарина, Е. И. Марова, Н. С. Кузнецов, П. В. Юшков

ЭКТОПИЧЕСКАЯ ПРОДУКЦИЯ АКТГ ОПУХОЛЬЮ ЛЕГКОГО

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

В 1928 г., за 4 года до того, как Н. Cushing описал симптомокомплекс, которому было присвоено его имя, W. Brown наблюдал у больного раком легкого клиническую картину, характерную для повышенной активности коры надпочечников.

Синдром эктопической продукции АКТГ (СЭПА) — клинический синдром, обусловленный избыточной секрецией гормонов коры надпочечников, вызванной эктопической продукцией АКТГ опухолью.

Эктопический синдром Кушинга является самым распространенным среди синдромов, обусловленных параэндокринными апудомами, способными синтезировать многие биогенные амины и полипептидные гормоны, в частности АКТГ, МСГ, СТГ, КРГ, кальцитонин, нейронспецифическую енолазу, 5-гидрокситриптамиин, 5-гидрокситриптофан, хромогранины А и С. По мере развития представлений стало известно, что синдром гиперкортицизма, вызванный эктопической продукцией АКТГ, встречается в 8—15% случаев и чаще при мелкоклеточном раке легкого, карциноиде желудочно-кишечного тракта или бронхов, тимоме, опухолях из островковых клеток, медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме.

По данным крупных исследований мелкоклеточный рак легкого диагностируется у 18—20% больных с АКТГ-эктопированным синдромом, данные катамнестического обследования больных с мелкоклеточным раком легкого выявили в 1,6% случаев эктопическую продукцию АКТГ, сопряженную с высокой частотой метастазов в центральную нервную систему (42%) [2, 7, 14]. Опухоли при СЭПА гистологически являются недифференцированными злокачественными новообразованиями, состоящими из мелких лимфоцитоподобных или овсяновидных клеток, растущих пластами и имеющими гиперхромные ядра. Клетки обладают эндокринной активностью, что подтверждается при проведении иммуногистохимического исследования наличием в цитоплазме клеток нейросекреторных гранул, способных секретировать различные формы кортикотропинов.

Известно, что АКТГ синтезируется в виде части крупной молекулы предшественника, называемого проопиомеланокортином (ПОМК). Из ПОМК образуются β -липотропин, α -, β -, γ -МСГ, АКТГ и β -эндорфин. Главным регулятором секреции АКТГ служит кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). КРГ стимулирует образование α МФ и увеличивает концентрацию мРНК ПОМК. Вазопрессин потенцирует стимулирующее действие КРГ на секрецию АКТГ независимо от α МФ механизмом и играет физиологическую роль в секреции АКТГ. Соматостатин блокирует влияние КРГ на секрецию АКТГ.

На основании этих регулирующих механизмов секреции АКТГ построен ряд диагностических тестов: проба с вазопрессином, кортиколиберином, дексаметазоном и десмопрессином; однако нужная достоверность различных функциональных тестов определяет их ограниченную значимость в клинической практике ввиду наличия ложноположительных и ложноотрицательных результатов [16, 17]. Ввиду того что на поверхности опухолевых клеток есть рецепторы, обладающие высоким сродством к соматостатину, на сегодняшний день для определения локализации опухоли и ее метастазов широко используется радиоизотопный метод, в том числе и с меченым 125 I октреотидом (синтетическим аналогом соматостатина), а также с другими препаратами, содержащими 125 I и 131 I [13].

При отсутствии у пациента биохимических и клинических отличий эктопированной опухоли от болезни Иценко—Кушинга показатель отношения уровня АКТГ в нижнем кавернозном синусе к уровню АКТГ в периферической крови, составляющий 1,5 и менее, позволяет поставить диагноз СЭПА более чем в 90% случаев [19].

Исследование G. Bloomfield и соавт. показало, что все злокачественные опухоли легкого синтезируют биологически неактивные АКТГ-подобные вещества (ПОМК), но лишь некоторые

гистологические типы опухолей способны конвертировать ПОМК в биологически активный АКТГ [4, 15].

В ряде случаев иммуногистохимически не подтверждается наличие АКТГ, пептидов — производных ПОМК или пептидов со свойствами КРГ в клетках опухоли, что, вероятно, связано с малым размером молекулы вещества. При этом у таких пациентов имеет место яркая клиническая картина гиперкортицизма, и гистологически такие опухоли являются более злокачественными [5]. В ряде работ было показано, что экспрессия подтипов рецептора V2 и V3 при СЭПА находится на уровне, сравнимом с ранее описанным в кортикотропных аденомах гипофиза [12].

В настоящее время имеются данные о таких специфических тестах для диагностики СЭПА, как наличие высокой концентрации предшественника проАКТГ с большой молекулярной массой — "big"-АКТГ, а также определение соотношения проАКТГ к АКТГ [9, 18, 21]. Важным биохимическим маркером нейроэндокринных опухолей является хромогранин А, уровень которого повышен в 80—100% случаев.

Клиническая картина с патогномоничными для гипофизарного и экзогенного синдрома Кушинга симптомами (перераспределение жировой клетчатки, стрии, лунообразное лицо, климатический горбик, остеопороз) при эктопическом синдроме встречается далеко не всегда, так как из-за быстрого течения болезни эти симптомы не успевают развиться. Характерными клиническими признаками эктопического синдрома Кушинга являются гипокалиемия вплоть до гипокалиемического алкалоза, гипергликемия, артериальная гипертензия, гирсутизм, отеки [10]. Таким образом, на основании клинической картины может быть высказано предположение о наличии у пациента СЭПА.

Лабораторное подтверждение гиперкортицизма вследствие эктопической продукции АКТГ включает в себя определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой, ритма секреции кортизола и АКТГ в крови, проведение тестов с дексаметазоном и десмопрессином. Интерпретация результатов тестов не всегда проста и однозначна (чувствительность и специфичность до 41,3%) [3]. В частности, низкий относительный прирост уровня кортизола и АКТГ крови в пробе с десмопрессином или отсутствие подавления секреции кортизола при большой дексаметазоновой пробе свидетельствуют о возможно эктопическом очаге продукции АКТГ.

Для топической диагностики СЭПА применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и органов брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки и средостения. Если опухоль не обнаруживается, необходимо проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, средостения и брюшной полости, а на окончательном этапе — ретроградной катетеризации верхней и нижней полых вен с селективным забором крови [8, 12].

Лечение больных с СЭПА должно быть направлено как на удаление самой опухоли, так и на нормализацию функции коры надпочечников. С этой целью применяют препараты, блокирующие биосинтез гормонов: кетоканазол (низорал), аминоглютетимид (мамомит, ориметен), хлоридан (лизодрен).

Подходы к лечению СЭПА должны быть по возможности радикальными: оперативное удаление опухоли, что, однако, может быть затруднено из-за сложностей топической диагностики, распространенности опухолевого процесса и метастазирования, определяющей плохой прогноз заболевания. Было показано, что высокий уровень АКТГ в спинно-мозговой жидкости свидетельствует о наличии метастазов мелкоклеточного рака легкого в ЦНС [11].

Лучевая терапия как дополнительный метод лечения может индуцировать длительную ремиссию, однако отдаленные результаты ее применения неутешительны. В последнее время лучевая терапия обычно применяется в дозах 45—50 Гр для лечения метастазов в кости, головной мозг.

Нет единого мнения о том, когда должна начинаться химиотерапия опухолей. Большинство исследователей придерживаются точки зрения, согласно которой химиотерапию следует проводить при генерализованном опухолевом процессе и после выполнения оперативного вмешательства при наличии прогностически неблагоприятных симптомов. В целом результаты химиотерапии неубедительны ввиду отсутствия длительного и выраженного эффекта, токсичности цитостатиков, поэтому некоторые авторы ставят под сомнение ее целесообразность в случаях быстрого прогрессирования болезни или неэффективности других методов лекарственного лечения. Противоопухолевая химиотерапия (цисплатин, эпопозид) уменьшает размеры опухоли за короткие сроки, однако это может приводить к неконтролируемому росту уровня АКТГ в крови и усилению явлений гиперкортицизма, что связано с распадом опухоли и потенциально может вызвать фатальные осложнения [1, 20, 21].

Мы наблюдали больную с АКТГ-эктопированным синдромом, который был успешно диагностирован, после чего было проведено хирургическое лечение.

Приводим наблюдение

Больная П., 41 года, жительница Москвы, находилась в отделении нейроэндокринологии с 9 по 28 декабря 2000 г. с диагнозом: АКТГ-эктопированный синдром. Образование правого легкого. Синдром Иценко—Кушинга средней тяжести: аменорея II, артериальная гипертензия II стадии. Больная поступила с жалобами на общую слабость, отсутствие менструаций в течение последних 5 мес, стойкое повышение АД до 180/110 мм рт. ст., сердцебиение, отеки лица, рук и ног, потливость, повышенную утомляемость, дрожь в руках и ногах, прибавку в массе 5 кг.

Из анамнеза жизни: родилась от нормально протекавшей беременности, первых родов. Наследственный и аллергологический анамнез без особенностей. С 1998 г. работает в химчистке, имеет контакт с перхлорэтиленом. В 1999 г. произведена операция по поводу геморроя.

Считает себя больной с мая 2000 г., когда стала отмечать явления общей слабости, выраженные отеки лица, рук и ног, прибавку в массе до 5 кг за 1 мес, повышение АД до 180/110 мм рт. ст. С вышеуказанными жалобами обратилась к гинекологу: по данным УЗИ органов малого таза — кистозные изменения яичников. Проводилась терапия примаютом.

В тот же период стала отмечать повышение АД до 150/190 мм рт. ст. 21 июля 2000 г. пациентка госпитализирована в кардиологическое отделение ГКБ № 51 с диагнозом: гипертонический криз на фоне эссенциальной артериальной гипертензии I стадии, мягкого течения. Астеновегетативные реакции. Синдром внутричерепной гипертензии. Проведенное лечение не дало значительного эффекта, жалобы при выписке сохранились, была рекомендована консультация в ВКНЦ АМН.

В сентябре 2000 г. при обращении к эндокринологу по месту жительства был обнаружен высокий уровень кортизола в крови — 1548 (260—720) нмоль/л, повышенный уровень тестостерона крови — до 0,94 (до 0,65) нг/мл, снижение уровня ФСГ до 0,42 (1—12) МЕ/л, уровни тиреоидных гормонов в пределах нормы. Пациентка направлена на КТ головного мозга, заключение: патологических изменений плотности в веществе головного мозга не определяется, имеется слабое расширение IV желудочка, гипопиз обычной формы и размеров, но плотность его умеренно снижена, данных, свидетельствующих об аденоме гипофиза, не получено.

В ноябре 2000 г. больная с вышеуказанными жалобами госпитализирована в эндокринологическое отделение ГКБ № 67. Выполнена рентгенография органов грудной клетки: легкие и органы средостения без патологии. При проведении КТ надпочечников шагом томографа 5 мм выявлено следующее: надпочечники на аксиальных срезах имеют Y-образную форму, размеры правого надпочечника 35 × 30 мм, толщина ножек до 4 мм, левого — 55 × 22 мм, толщина ножек до 5 мм. Дополнительные образований в проекции надпочечников не выявлено. Заключение: умеренная диффузная гиперплазия левого надпочечника. Пациентка выписана с диагнозом: синдром Иценко—Кушинга. Глюкостерома левого надпочечника. Рекомендована консультация в ЭНЦ РАМН. В отделение нейроэндокринологии пациентка поступила для уточнения диагноза и тактики лечения.

При осмотре: рост 160 см, масса тела 74 кг, ИМТ 28,9 кг/м². Телосложение нормостеническое с развитым плечевым поясом, "климактерический" горбик. Кожные покровы гиперпигментированы, сухие, с множественными гнойничковыми высыпания-

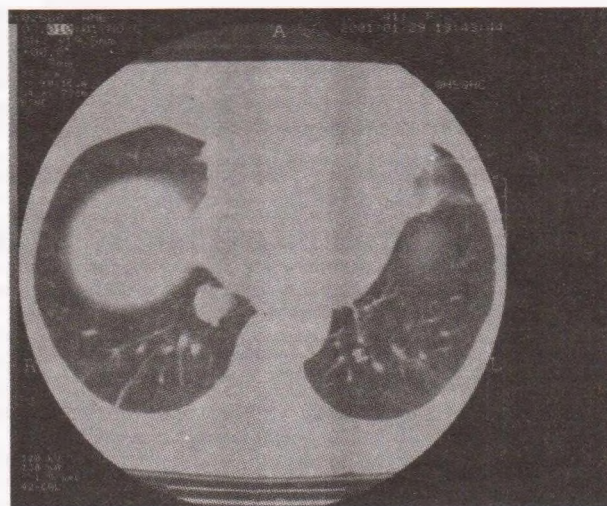


Рис. 1. КТ органов грудной клетки.

ми на лице, груди и спине. Отмечается избыточный рост волос на подбородке. Тоны сердца ясные, правильные, ЧСС 80 в минуту, АД 180/110 мм рт. ст. Пастозность лица, голени, стоп. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Дизурических явлений нет. Симптом "поколачивания" отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации мягкая, эластичная, безболезненная, узлов не отмечается. Гинекологический анамнез: отсутствие менструаций в течение последних 5 мес. Было 3 беременности, 1 из них закончилась родами, 1 — аборт, в 1 случае произошел выкидыш.

При лабораторном обследовании отмечено следующее: ритм секреции АКТГ в 8 ч — 136 пг/мл, в 23 ч — 174 (10—60) пг/мл; кортизол в 8 ч — 931 (150—650) нмоль/л, в 23 ч — 942 (130—270) нмоль/л. Содержание свободного кортизола в суточной моче более 8000 (120—400) нмоль/л.

Проведена проба с десмопрессином: 0 мин — АКТГ 159 пг/мл, кортизол 780 нмоль/л; 15 мин — АКТГ 160 пг/мл, кортизол 815 нмоль/л; 30 мин — АКТГ 155 пг/мл, кортизол 751 нмоль/л; 45 мин — АКТГ 186 пг/мл, кортизол 1012 нмоль/л; 60 мин — АКТГ 181 пг/мл, кортизол 998 нмоль/л; 120 мин — АКТГ 166 пг/мл, кортизол 963 нмоль/л.

Таким образом, прирост АКТГ составил 13,8%, прирост кортизола — 29,7%.

Рентгеноденситометрия: в проксимальных отделах бедренной кости явления остеопении ($T = -0,8$, $Z = -0,7$).

УЗИ органов малого таза: миома матки. Поликистозные изменения яичников, нельзя исключить текоматоз.

При МРТ брюшинного пространства выявлена картина умеренной гиперплазии левого надпочечника: правый надпочечник обычно расположен, правильной формы, с ровными контурами, гомогенной структуры, толщина ножек до 4 мм; левый надпочечник обычно расположен, правильной формы, с неровными контурами, несколько негомогенной структуры, толщина ножек до 5 мм. Селезенка не увеличена, обращает на себя внимание локальное расширение селезеночной артерии (по верхнему контуру хвоста поджелудочной железы). Аорта и нижняя полая вена не расширены. Увеличенных лимфатических узлов не выявлено.

МРТ головного мозга: картина частично "пустого" турецкого седла, данных, свидетельствующих об аденоме гипофиза, не получено.

В соответствии с клиническими данными гиперкортицизма, высокими значениями уровня кортизола в суточной моче, нарушенным ритмом секреции кортизола и АКТГ, исходно высокими значениями АКТГ, а также низким приростом АКТГ и кортизола в ходе пробы с десмопрессином (3,8 и 29,7% соответственно) и отсутствием аденомы гипофиза, наличием гиперплазии надпочечников высказано предположение о существовании у пациентки эктопической секреции АКТГ.

КТ органов грудной клетки выявила следующее: на серии томограмм в правом легком в нижней доле за куполом диафрагмы, в проекции 7-го сегмента, внутрилегочно определяется дополнительное образование мягкой тканной плотности, овальной формы, с четким контуром, однородной структурой, размером

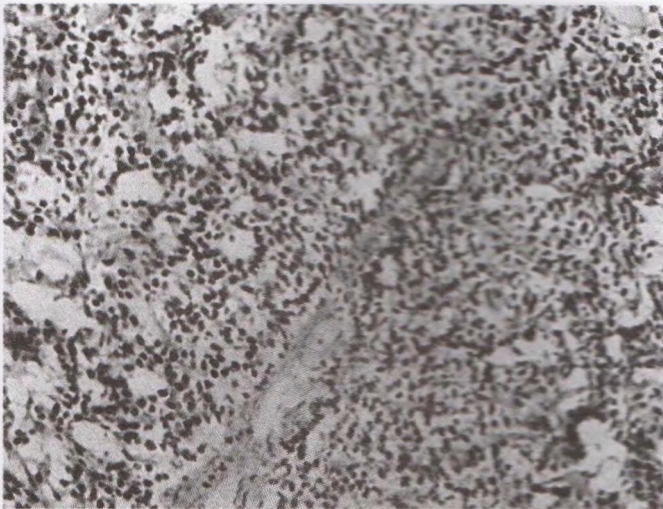


Рис. 2. Мелкоклеточный компонент рака легкого. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

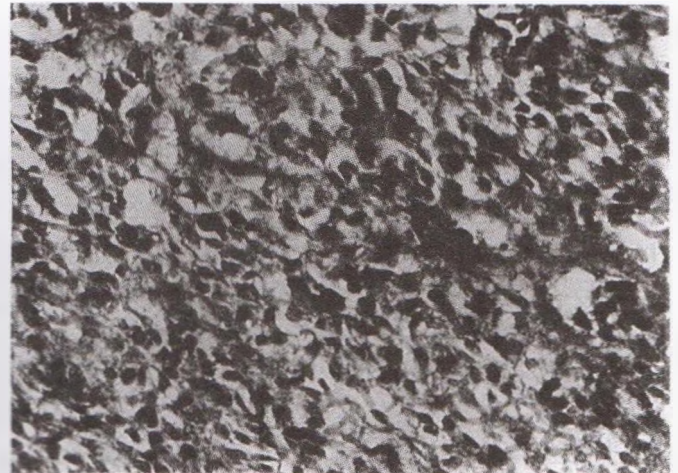


Рис. 3. Положительная реакция на АКТГ в клетках овсяноклеточного и лимфоцитоподобного компонентов опухоли легкого. Ув. 200. Иммунопероксидазный метод.

20 × 21 мм, на фоне неизменной легочной ткани. Незначительно утолщена межлобевая плевро с обеих сторон. Корни легких не расширены, структурны. Трахея, главные и долевые бронхи проходимы, не деформированы. Средостение не смещено, не расширено. Дополнительных образований в проекции средостения нет. Лимфатические узлы средостения не увеличены. Жидкости в плевральных полостях нет. Заключение: КТ-картина образования в нижней доле правого легкого (рис. 1).

При рентгенографии органов грудной клетки в 2 проекциях легкие немного эмфизематозны, корни подчеркнуты, несколько уплотнены. Справа в нижнем легочном поле у края купола диафрагмы "завуалировано" определяется округлое образование диаметром до 2 см с размытыми, нечеткими контурами (в боковой проекции). Диафрагма несколько ниже обычного, синусы свободны. Сердце и крупные сосуды без особенностей.

Далее пациентке в ММА им. И. М. Сеченова, межклиническим рентгеновском отделении ангиографии проведена флебография левого надпочечника. Взята кровь для определения уровней кортизола и АКТГ из нижней полой вены (НПВ), верхней полой вены (ВПВ), вен надпочечников: уровень АКТГ в крови из легочного ствола составил 128,9 пг/мл, из левой надпочечниковой вены — 182,9 пг/мл, из ВПВ — 170,4 пг/мл, из правого предсердия — 191,9 пг/мл, на уровне печеночного сегмента НПВ — 191,6 пг/мл, уровень кортизола в крови из устья правой надпочечниковой вены составил 928 нмоль/л, из НПВ, ниже почечных вен — 888 нмоль/л, на уровне печеночного сегмента НПВ — 938 нмоль/л, из левой надпочечниковой вены — > 1700 нмоль/л.

При исследовании уровней АКТГ и кортизола отмечено наибольшее увеличение уровня АКТГ в крови из правого предсердия (до 192 нмоль/л) и уровня кортизола в крови из левой надпочечниковой вены (> 1700 нмоль/л), что подтверждает диагноз эктопированной АКТГ-продуцирующей опухоли правого легкого. Под общим обезболиванием в пятом межреберье выполнена торакотомия. При ревизии установлено, что в 8-м сегменте нижней доли правого легкого определяется опухоль размером 2 см, мягкой консистенции, с четкими контурами. Выполнена правосторонняя нижняя лобэктомия легкого вместе с опухолью. Результаты гистологического исследования: кусочек легочной ткани размером 7 × 3 × 2 см, мраморного вида, у одного из краев которого под капсулой серо-белый эластичный узел диаметром 1,5 см, в тонкой белесоватой капсуле. Лимфатический узел размером 0,5 см с прилежащей жировой клетчаткой, ткань узла серо-розового цвета. Доля размером 14 × 8,5 × 2 см тестоватой консистенции, на разрезе темно-красного цвета.

Опухоль легкого имеет строение комбинированного рака — мелкоклеточного переходо-клеточного с участками овсяноклеточного и местами солидного светлоклеточного. Опухоль исходит из мелкого бронха, характеризуется инфильтрирующим и инвазивным ростом и выраженными регрессивными изменениями (очаги некроза, кровоизлияний, ослизнения). В лимфатическом узле метастаз переходо-клеточного рака (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании с антисывороткой к АКТГ выявлена выраженная положительная реакция в клетках овсяноклеточного и лимфоцитоподобного компонентов опухоли легкого (рис. 3).

Морфологические особенности данной опухоли: смешанно-клеточное строение, присутствие очагов некроза и кровоизлияний. Иммуногистохимически доказано, что не все клетки вырабатывают АКТГ, а только лимфоцито- и овсяноподобные.

Послеоперационное течение гладкое. Заживление раны первичным натяжением. Отмечались тенденция к снижению АД (130/90 мм рт. ст.), побледнение кожных покровов, уменьшение массы тела. На момент операции признаков отдаленного метастазирования у больной не отмечено.

При лабораторном обследовании в ближайшем послеоперационном периоде отмечено снижение уровня АКТГ, как в утренние, так и в вечерние часы (в 8 ч — 7 пг/мл, в 23 ч — 4,5 пг/мл).

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, через 1 мес на амбулаторной консультации отметила жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, содержание свободного кортизола в суточной моче менее 36 нмоль/л (120—400). Таким образом, у больной развилась хроническая надпочечниковая недостаточность, что может свидетельствовать о радикальности выполненной операции; назначена заместительная гормональная терапия кортефом (20 мг/сут). Через 3 мес после операции у пациентки восстановился менструальный цикл. В настоящее время пациентка получает терапию кортефом, альфа Д₃-Тева.

Описанный случай, на наш взгляд, представляет собой несомненный интерес тем, что у пациентки с СЭПА отмечалась нехарактерная клиническая картина гиперкортицизма, что повлекло за собой несвоевременную постановку диагноза и, возможно, было обусловлено смешанно-клеточным характером опухоли, в которой не все клетки вырабатывали АКТГ, а только лимфоцито- и овсяноподобные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abelloff M. D., Trump D. L., Baylin S. B. // Cancer. — 1981. — Vol. 48, N 5. — P. 1082—1087.
2. Arlt W., Dahia P. L., Callies F. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 5. — P. 623—627.
3. Aron D. C., Raff H., Findling J. W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1780—1785.
4. Bloomfield G. A., Holdaway I. M., Corrin B. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 6, N 2. — P. 95—104.
5. Coates P. J., Doniach I., Howlett T. A. et al. // J. Clin. Pathol. — 1986. — Vol. 39, N 9. — P. 955—960.
6. De Keyser Y., Lenne F., Auzan C. et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 97, N 5. — P. 1311—1318.
7. Delisle L., Boyer M. J., Warr D. et al. // Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 153, N 6. — P. 746—752.
8. Findling J. W., Tyrrell J. B. // Ibid. — 1986. — Vol. 146, N 5. — P. 929—933.

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

Поступила 27.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

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

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

АКТГ-ЭКТОПИРОВАННЫЙ СИНДРОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ БРОНХИАЛЬНЫМ КАРЦИНОИДОМ

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

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

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

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

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

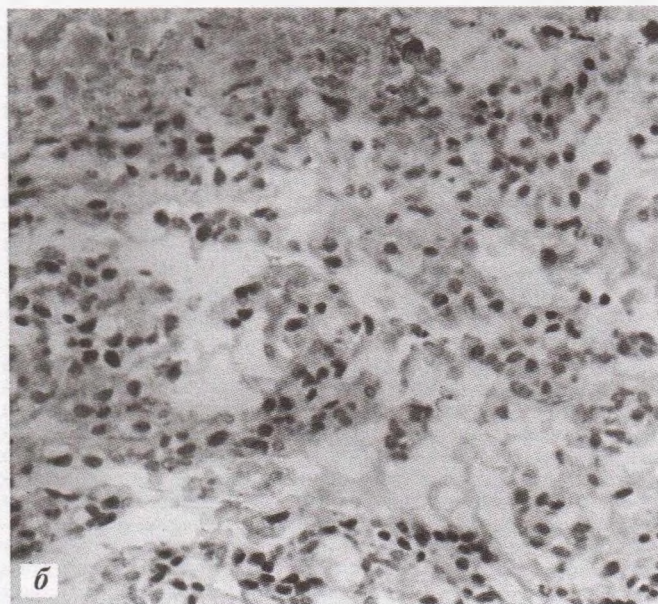
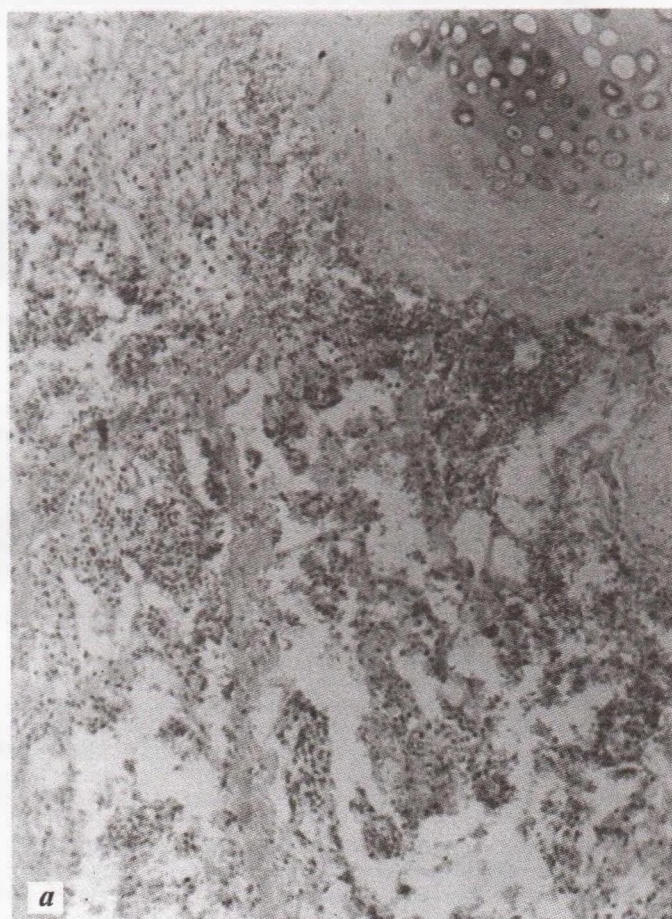


Рис. 1. Нейроэндокринная опухоль (карциноид) бронха.

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

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

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

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

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



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

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

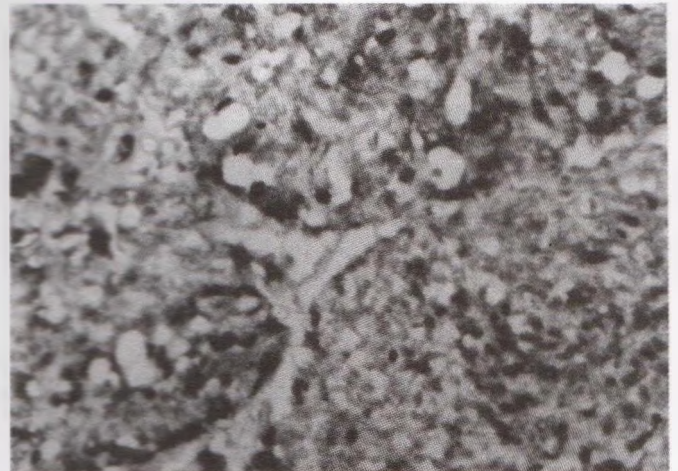


Рис. 3. Положительная реакция большинства клеток опухоли с антителами к АКТГ. ПАП-метод, докраска ядер гематоксилином Майера. Ув. 250.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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

Поступила 21.12.01

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.432-006.55

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

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

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

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

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

Современные представления о патогенезе аденом гипофиза

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

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

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

Морфофункциональная классификация аденом гипофиза

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

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

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

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

1. Моногормональные

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

Функциональная классификация аденом гипофиза (Е. Horvath, K. Kovacs, 1995)

Клеточный тип	Встречаемость, %
Аденома, продуцирующая пролактин (ПРЛ):	
редко-гранулированная ПРЛ-клеточная аденома	26,6
плотно-гранулированная ПРЛ-клеточная аденома	0,6
Аденома, продуцирующая гормон роста (ГР):	
редко-гранулированная ГР-клеточная аденома	7,3
плотно-гранулированная ГР-клеточная аденома	6,7
Смешанная, продуцирующая ГР и ПРЛ аденома	4,5
Маммосоматотрофная аденома	1,4
Ацидофильная стволовая аденома	2,2
Активная кортикотрофная аденома	8,0
Немая кортикотрофная аденома	6,0
Гонадотрофная аденома	6,4
Тиреотрофная аденома	1,0
0-Клеточная аденома	16,3
Онкоцитомы	8,9
Неклассифицированные пюригормональные аденомы	3,7

2. Бигормональные

Смешанные ГР/ПРЛ-клеточные аденомы, маммосоматотрофная аденома, ацидофильно-клеточная аденома.

3. Полигормональные

ГР/ПРЛ-гликопротеинпозитивные аденомы, другие гликопротеинпозитивные варианты.

4. Гормонально-неактивные аденомы

0-Клеточная аденома, онкоцитомы.

Опухоли гипофиза по характеру роста также могут быть разделены на 3 типа [38]:

1. Экспансивно растущие с низкой пролиферативной активностью.

2. Инвазивные опухоли, которые пролиферируют более быстро и распространяются в окружающие ткани.

3. Аденокарциномы, которые редки, растут быстро и сопровождаются цереброспинальными и(или) экстракраниальными метастазами.

Различие этих типов, особенно первых двух, особенно важно, так как правильная клиническая и морфологическая диагностика влияет на лечение и прогноз.

Характеристика отдельных аденом гипофиза

Аденомы, продуцирующие ГР, — соматотропиномы. Эти опухоли составляют около 14% всех хирургически удаляемых опухолей гипофиза. В результате повышенной секреции ГР развивается характерный симптомокомплекс заболевания, называемого акромегалией: прогрессивное изменение внешности, а также поражение многих органов и систем, включая артропатию, кардиопатию, невропатию. Самыми ранними клиническими проявлениями заболевания являются огрубение черт лица и разрастание мягких тканей ладоней и стоп. Другими симптомами могут быть упорные головные боли, утомляемость, синдром карпального канала, гипергидроз, нарушения зрения, остеоартриты, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение менструального цикла у женщин, снижение потенции у мужчин, нарушение толерантности к глюкозе, зоб [1, 10, 44, 48].

Морфологически эти аденомы состоят из соматотропоцитов, крупных клеток солидного строения. Они делятся на плотно- и редко-гранулированные варианты.

Плотно-гранулированные аденомы являются высокодифференцированными. По данным электронной микроскопии (ЭМ) клетки имеют сферическую форму с центрально расположенным ядром. В цитоплазме клеток множество круглых секреторных гранул размером 200—400 нм, обнаруживаемых с помощью кислых красителей. Иммуногистохимическим методом выявляется интенсивная реакция на гормон роста [8, 12].

Редко-гранулированные аденомы встречаются с такой же частотой, что и плотно-гранулированные. Из-за малого количества секреторных гранул они могут называться "хромофобные

аденомы". Ультраструктурно часто имеются полиморфизм клеток и ядер, многоядерные клетки. Секреторные гранулы имеют диаметр 100—250 нм. Иногда наблюдаются набухание митохондрий, онкоцитарная трансформация. Иммуногистохимическая реакция на ГР значительно слабее, чем в плотно-гранулированном варианте аденом. Эти аденомы более агрессивны и инвазивны, чем предыдущий вариант [8, 12].

При сопоставлении клинических и электронно-микроскопических данных не выявлено зависимости между размером опухоли, концентрацией ГР в сыворотке и степенью гранулированности [6, 7]. Это свидетельствует о том, что концентрация ГР в крови определяется способностью клеток синтезировать и накапливать гормон и секретировать его.

Опухоли, состоящие из дифференцированных клеток, более чувствительны к ингибиторам гормональной секреции [5]. В клеточных культурах секреторная реакция соматотрофов на тиротрибин была значительной лишь в 60% исследованных опухолей [3].

Показано, что ГР-рилизинг-гормон (ГР-РГ) усиливает пролиферацию соматотрофов *in vitro* [1]. Ряд исследователей выявили экспрессию мРНК рецептора, ГР-РГ, а также 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR 1—5) в клетках соматотрофных аденом [19, 27, 45]. Рецептор ГР-РГ связан с G-белком, который активирует фосфолипазу C и повышает уровень внутриклеточного Ca^{2+} . Хотя патофизиологическая роль ГР-РГ при акромегалии неясна, возможно существование взаимодействия между ним и соматостатином (СС), на которое указывает факт снижения ГР-РГ-стимулированной секреции ГР под воздействием окреотида в некоторых соматотропиномах [45].

В настоящее время известно, что в 40% ГР-секретирующих аденом выявляются мутации α -субъединицы G-белка, так называемого gsp-онкогена. Мутация приводит к накоплению в клетках большого количества цАМФ, усилению дифференцировки, пролиферации и повышенной гормональной секреции [14, 46, 56]. Эти опухоли имеют гиперсекреторный статус, происходят из высокодифференцированных клеток, плохо реагируют на агенты, действующие через цАМФ, такие как ГР-РГ, но часто чувствительны к введению тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ). Кроме того, они считаются слабоинвазивными и менее агрессивными аденомами. Однако не найдено различий по полу, возрасту, продолжительности заболевания между пациентами с мутацией в гене, кодирующем $G\alpha$, и без нее [46, 56]. Морфологически опухоли, экспрессирующие gsp-онкоген, обычно плотно гранулированные аденомы [56]. Отмечена их хорошая чувствительность к соматостатину, тогда как отсутствие онкогена ассоциируется с резистентностью к его аналогам [15, 47]. А. Barlier и соавт. в исследованиях *in vivo* и *in vitro* показали не только большую чувствительность gsp-позитивных аденом к аналогам СС (окреотиду и ланреотиду), но и лучший отдаленный прогноз у таких пациентов после аденомэктомии. Сделано предположение о том, что мутация α -субъединицы G-белка ($Gs-\alpha$) может быть прогностическим маркером возможности контроля опухоли с помощью аналогов СС [18, 19, 51]. Обнаружено, что нормальный Gi-белок имеется в ГР-секретирующих аденомах, как gsp-позитивных, так и gsp-негативных. Присутствие рецепторов к СС, связанных с нормальным Gi-белком, в gsp-позитивных опухолях предполагает, что экспрессии мутированного Gs-белка могут противодействовать ингибиторные агенты *in vivo* [56]. Снижение экспрессии Gs- α -гена было обнаружено в gsp-позитивных аденомах, что свидетельствует о наличии негативной обратной связи между опухолевым белком и его мРНК [19]. Положительная взаимосвязь определена между снижением секреции ГР, идицированной окреотидом, и экспрессией мРНК рецептора СС 2-го типа (SSTR-2). Потеря чувствительности к аналогу СС, по мнению автора, частично связана со снижением экспрессии SSTR-2 [19].

Имеются немногочисленные работы, в которых исследовали маркеры возможного рецидива соматотропином. Так, пациенты с соматотропиномами с отсутствием реакции ГР на ТРГ имели более агрессивное течение заболевания, чем пациенты с парадоксальной реакцией на ТРГ (повышение ГР на 50% и более от исходного уровня). Однако, с другой стороны, аденомы, не чувствительные к ТРГ, показали лучший ответ на лечение аналогами СС [47]. Эти данные противоречат результатам, полученным у пациентов с gsp-мутацией, которые чувствительны и к ТРГ, и к терапии аналогами СС [46, 56]. Высокий уровень экспрессии рецептора эпидермального фактора роста — EGF-R и мРНК EGF-R — наблюдали в рецидивирующих соматотропиномах [43].

Аденомы, продуцирующие ПРЛ, — пролактиномы. Пролактиномы составляют около 30% всех хирургически удаляемых аде-

ном гипофиза, они продолжают оставаться самой распространенной опухолью гипофиза. У лиц моложе 20 лет до 86% опухолей гипофиза являются пролактиномами. Основные клинические симптомы связаны с повышенной продукцией ПРЛ опухолью: нарушение менструального цикла, бесплодие, лакторея у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин [1, 11]. В случае макропролактиномы имеются симптомы обменно-гормонального характера в области турецкого седла, такие как головная боль, нарушение полей зрения. У мужчин из-за позднего диагностирования размеры пролактиномы больше и чаще имеется инвазивный рост, чем у женщин [12]. При изучении аденом гипофиза больных с гиперпролактинемией с помощью ЭМ и иммуногистохимии не найдено зависимости между концентрацией ПРЛ в крови, степенью гранулированности клеток опухоли и количеством пролактинсодержащих клеток [6]. Авторы предположили, что уровень ПРЛ в крови зависит от секреторной активности лактотрофов. По данным ЭМ ПРЛ-секретирующие аденомы делятся на редко- и плотно-гранулированные типы [7].

Редко-гранулированные аденомы являются самой частой (до 30%) опухолью аденогипофиза. С помощью световой микроскопии установлено, что клетки аденомы чаще являются хромофобными, реже — слабоацидофильными. При электронно-микроскопическом исследовании выявляется 3 диагностических признака: обильный и хорошо организованный грубый эндоплазматический ретикулум (ГЭР), развитый аппарат Гольджи с признаками высокой секреторной активности (расширенные мешочки и плеоморфные секреторные гранулы), выход секреторных гранул в экстракеллюлярное пространство между соседними опухолевыми клетками при экзоцитозе. Секреторные гранулы имеют сферическую или неправильную форму размером 150–300 нм [7, 12].

Плотно-гранулированные пролактиномы составляют менее 1 % всех аденом гипофиза. Это высокодифференцированные ацидофильные опухоли. Ультраструктурно они состоят из полигональных клеток, сходных с нормальными лактотрофами. Ярким электронно-микроскопическим признаком является обилие крупных секреторных гранул диаметром 600 нм. ГЭР развит несколько в меньшей степени, чем в редко-гранулированном варианте [12]. Пролантиномы дают положительную гистохимическую реакцию с эритрозином. При иммуногистохимическом исследовании иммунореактивны на ПРЛ. Интенсивность свечения клеток в реакции с антисывороткой к ПРЛ коррелирует со степенью гранулированности клетки, выявляемой при ЭМ [7].

В 1993–1994 гг. группой исследователей были разработаны способы культивирования соматотропных и пролактотропных аденом, изучался характер функционирования их клеток *in vitro*. Обнаружено снижение чувствительности клеток пролактином к тиролиберину (ТРГ), лишь в одном случае в максимальной концентрации (10 нг/мл) ТРГ вызывал небольшое увеличение содержания ПРЛ [9]. Отсутствие реакции на ТРГ объясняется тем, что в процессе образования пролактиномы происходит нарушение механизма дофаминергической регуляции и связанное с этим бесконтрольное увеличение синтеза и секреции ПРЛ, которое приводит к блокированию гипоталамического влияния. Также возможно появление клона опухолевых лактотрофов, не чувствительных к ТРГ. Выявлена чувствительность к синтетическому ГР-РГ (GHRP-6) опухолевых лактотрофов, а также соматотрофов, гонадотрофов и тиротрофов. GHRP-6 повышал уровень внутриклеточного кальция, подобно его действию, наблюдаемому в соматотропинах. Таким образом, кроме ТРГ, ГР-РГ также активирует вторичные внутриклеточные мессенджеры во всех типах опухолевых клеток, кроме кортикотропных [41, 42].

При инкубации с СС и его синтетическим аналогом октреотидом имелось подавление освобождения ПРЛ, но октреотид сильнее ингибировал секрецию ПРЛ [9]. С помощью полимеразной цепной реакции в пролактиномах выявлена экспрессия двух подтипов соматостатиновых рецепторов — SSTR5 и SSTR2. Аналоги СС снижали освобождение ПРЛ преимущественно в клеточных культурах, содержащих SSTR5 [27, 53]. При этом аналоги СС давали более сильный ингибиторный эффект, чем агонисты дофамина (ДА), особенно в случае резистентности к ДА. Известно, что в физиологических условиях секреция ПРЛ находится под тоническим ингибиторным контролем ДА, который связывает D2-рецепторы (D2-R) [17, 21, 56]. Бромкриптин, агонист ДА, может нормализовывать уровень ПРЛ в крови, уменьшать размер опухоли у большинства пациентов с пролактиномой, но у 8–15% он неэффективен. Плотность D2-R в резистентных к бромкриптину аденомах была снижена до 50% по сравнению с чувствительными опухолями. Также наблюдалось

снижение экспрессии Gi2- α -белка и специфического транскрипционного фактора Pit-1, которые коррелировали с экспрессией D2-R [17, 27]. У трансгенных мышей с отсутствием D2-R обнаружено прогрессивное увеличение числа лактотрофов, которое привело к развитию опухоли у взрослых животных [21]. Исследователи связывают индуцирование опухоли действием ПРЛ через активацию пролактинных рецепторов. Таким образом, ДА является важным антипролиферативным агентом, и снижение чувствительности опухоли к ДА может означать ее более высокий пролиферативный потенциал. Это подтверждают другие исследователи [24], которые определили более высокий уровень показателей пролиферации (Ki67 и PCNA) в ДА-резистентных пролактиномах с инвазией в кавернозные синусы [16, 28].

По данным японских ученых [26], у пациентов с пролактиномами, которые получали бромкриптин в течение 2 нед перед операцией, определялся более низкий индекс PCNA и Ki-67 по сравнению с группой, не получавшей предоперационного лечения. В группе пациентов с соматотропинами, получавшими бромкриптин, индекс Ki-67 также был более низким по сравнению с контрольной группой. Данные литературы о возможности прогнозирования отдаленного послеоперационного результата с помощью определения PCNA и Ki-67 противоречивы. По мнению S. Webb [64], прогноз у отдельных пациентов по этим показателям может быть ошибочным. M. Buchfelder указывает на то, что имеется очевидное различие в пролиферативном потенциале инвазивных и неинвазивных аденом с помощью иммуногистохимического определения Ki-67 и PCNA [22]. При исследовании рецидивирующих аденом гипофиза после трансфеноидальной аденомэктомии (247 случаев) за 6 лет наблюдения было показано, что пролактинома является наиболее часто рецидивирующей (13,3%). Размеры турецкого седла в этих случаях были значительно увеличены, имелись супраселлярный рост опухоли и зрительные нарушения. При повторной операции гистологические признаки злокачественности (ядерный атипизм, высокий митотический индекс) в пролактиномах встречались наиболее часто, затем следовали соматотропиномы и неактивные аденомы [4]. Другие исследователи приводят данные о еще более высокой частоте рецидивов ПРЛ-секретирующих аденом [28]. Рецидив гиперпролактинемии возник у 47% при среднем периоде наблюдения 9 лет. Авторы отмечают, что уровень ПРЛ < 5 нг/мл в 1-е сутки после операции является прогностическим показателем успешного хирургического лечения. Однако остается невыясненным вопрос о связи морфологических данных удаленных опухолей с дальнейшим рецидивом.

Смешанные аденомы, продуцирующие ГР и ПРЛ. К. Kovacs, K. Thara и другие исследователи выделяют 3 разновидности таких аденом: аденомы из ацидофильных стволовых клеток, маммосоматотропные аденомы и смешанные соматотропно-пролактотропные аденомы.

Аденомы из ацидофильных стволовых клеток. Эти опухоли происходят из полипотентной ацидофильной клетки-предшественницы лактотропных и соматотропных клеток. Составляющие аденому клетки морфологически примитивны и дифференцированы лишь частично. Клинические признаки акромегалии наблюдаются редко. Секреторные способности этих аденом ограничены: гиперпролактинемия умеренная, повышение уровня ГР выражено еще слабее. Характерны симптомы вторичного гипогонадизма и симптомы, связанные с растущей опухолью в области турецкого седла (головные боли, зрительные нарушения). Опухоли характеризуются высокой способностью к инвазии [12]. Аденома обычно хромофобна, но может иметь различную степень ацидофильности. При ЭМ в половине случаев в цитоплазме находят крупные пустые вакуоли. Клетки и ядра имеют неправильную форму. ГЭР и комплекс Гольджи развиты слабо, содержат небольшое количество мелких (менее 200 нм) секреторных гранул. Иммуногистохимическая реакция с меченым золотом позволяет выявить ПРЛ и ГР в одной и той же клетке [12].

Маммосоматотропные аденомы. Эти аденомы составляют менее 2% всех аденом гипофиза. Клинически маммосоматотропиномы проявляются акромегалией в сочетании с гиперпролактинемией. Эти опухоли являются доброкачественными, медленно растущими, четко ограниченными. При ЭМ выявляют высокую степень дифференцировки, ультраструктурную схожесть с плотно-гранулированным типом соматотропной аденомы [8, 12]. Секреторные гранулы округлой формы, достигают в диаметре 2000 нм [12]. Иммуногистохимически определяются гранулы ПРЛ и ГР в одной и той же клетке. Опухолевые клетки могут приобретать способность усиливать секрецию ГР под влиянием ТРГ и уменьшать ее при введении агонистов дофамина [2]. С помощью полимеразной цепной реакции была изучена экспрессия нескольких подтипов соматостатиновых рецепторов

(SSTR) и рецепторов ГР-РГ [30, 45]. SSTR5 экспрессирован преимущественно в маммосоматотрофных аденомах, что предполагает его участие в развитии или поддержании маммосоматотрофной популяции. SSTR3 был высоко экспрессирован в соматотропинах. Экспрессия рецептора мРНК ГР-РГ преимущественно наблюдалась в соматотрофных аденомах, а также пролактиномах и отсутствовала в АКТГ-секретирующих и неактивных аденомах. Это подтверждает гипотезу о том, что мРНК рецептора ГР-РГ является характеристикой маммосоматотрофных аденом [45].

Смешанные соматотропно-пролактотропные аденомы. Эти опухоли составляют примерно 5% всех аденом гипофиза. Клинически проявляются акромегалией и гиперпролактинемией различной степени выраженности. Более 30% этих опухолей имеют инвазивный рост, поэтому они считаются более агрессивными, чем "чистые" соматотропиномы [12]. Большинство аденом является ацидофильными, но могут быть хромофобными в зависимости от характера зернистости клеток. С помощью иммуногистохимии обнаруживаются 2 клеточные популяции: одна продуцирует ГР, другая — ПРЛ. В то же время наличие в аденоме двух клеточных типов не всегда сопровождается одновременным повышением в крови концентраций обоих гормонов [7]. Так, 33% больных с аденомами гипофиза с клиникой акромегалии демонстрировали гиперсекрецию двух гормонов — СТГ и ПРЛ [2, 39]. С. Ю. Касумова и соавт. [7] при гистологическом исследовании аденом с положительной иммуногистохимической реакцией на ГР и ПРЛ выявили, что в тех случаях, когда опухоль преимущественно состояла из соматотрофов и небольшого количества лактотрофов, клинически имелась акромегалия. В крови были повышены концентрации и ГР, и ПРЛ, а в двух случаях — только ГР. У больных с аденомами, которые преимущественно состояли из лактотрофов и соматотрофов в виде небольших скоплений клеток, клинических проявлений акромегалии не было. Уровень ПРЛ в крови колебался в широких пределах (1625—6472 мЕД/мл), ГР — 2,1—19,3 нг/мл.

В нескольких работах описано подавляющее влияние соматостатина на секрецию ГР и ПРЛ в клетках смешанной ПРЛ/ГР-секретирующей аденомы. Чувствительность лактотрофов в смешанных аденомах гипофиза к СС и октреотиду была выше, чем клеток "чистых" пролактином [3]. Часовая инкубация с ТРГ соматотропином, содержащих лактотрофы, вызывали стимуляцию секреции ПРЛ [3]. К. Thapar и соавт. [61] выдвигают концепцию существования ацидофильной линии клеток гипофиза, в которой соматотрофы и лактотрофы имеют единое происхождение. Более того, была обнаружена мРНК ПРЛ во многих соматотрофах и мРНК ГР в лактотрофах. Предполагается, что внутриклеточные механизмы, регулирующие синтез и секрецию ПРЛ и ГР, имеют общие черты [3].

Описана аденома, удаленная у пациента с акромегалией, продуцирующая ГР и АКТГ [37]. С помощью световой микроскопии установлено, что опухоль была смешанной биморфной аденомой, состоящая из двух клеточных типов: одна клеточная популяция синтезировала ГР, другая — АКТГ. Иммуноцитохимический анализ, ЭМ и гибридикация *in situ* выявили АКТГ в секреторных гранулах некоторых соматотрофов. Авторы высказывают предположение о том, что опухоль изначально могла быть соматотропиномой, которая стала продуцировать АКТГ в результате мутаций в процессе онкогенеза. С другой стороны, возможно происхождение аденомы от общей стволовой клетки, которая дифференцировалась в 2 независимых клеточных типа [38]. Данные, полученные при обследовании трансгенных мышей, свидетельствуют о происхождении лактотрофов либо из клеток, которые первоначально транскрибировали ген ГР, либо от общего лактосоматотропного предшественника [62].

Аденомы из клеток, продуцирующих кортикотропин (АКТГ). Кортикотропиномы составляют около 14% всех аденом. 75% больных — женщины. Возраст большинства больных 30—40 лет. 80% этих опухолей представляют собой микроаденомы, что затрудняет их диагностику. В клинической картине характерны изменение внешности — "лунообразное" лицо, увеличение отложения жира на животе, шее, груди с одновременным истончением конечностей, так называемое диспластическое ожирение, багровые стрии на коже. Наиболее частыми симптомами являются артериальная гипертензия, миопатия, системный остеопороз, психоэмоциональные нарушения, расстройства менструального цикла у женщин. Уровень АКТГ в плазме обычно умеренно повышен. Для диагностики гиперкортицизма используют определение экскреции свободного кортизола с мочой и ряд других методов [1, 11, 63].

По данным ЭМ кортикотропиномы делятся на плотно-гранулированные и редко-гранулированные. Плотно-гранулиро-

ванные кортикотропные аденомы по данным световой микроскопии состоят из высокодифференцированных базофильных клеток. При использовании ШИК-реакции в сочетании с тионин-альдегидным методом клетки имеют красно-розовое окрашивание. При ЭМ выявляется хорошо развитый ГЭР и аппарат Гольджи. Секреторные гранулы диаметром 450 нм имеют форму слезинки — уникальный признак АКТГ-продуцирующих клеток. Другим диагностическим признаком является перинуклеарное скопление параллельных пучков микрофиламентов I типа [12]. В клетках аденом иммуногистохимическим методом определяется АКТГ и проопиомеланокортин (ПОМК). Редко-гранулированные кортикотропиномы крупнее по размерам и чаще дают инвазивный рост. При световой микроскопии определяются хромофобные клетки. Иммунореактивность на АКТГ слабая. При ЭМ клетки менее дифференцированные, маленькие, с плохо развитыми органеллами, секреторными гранулами размером 250 нм [12].

Кортикотропные аденомы при синдроме Нельсона крупнее и биологически агрессивнее, чем при болезни Иценко—Кушинга. Однако гистологические и электронно-микроскопические различия незначительны. В клетках большое количество секреторных гранул размером 200—400 нм, единичные, короткие расширенные цистерны ГЭР распределены по всей цитоплазме [6].

Японские исследователи выделяют "большие" аденомы (максимальный диаметр более 30 мм) при болезни Иценко—Кушинга, которые имеют ультраструктурные и клинические признаки, отличающиеся от таковых у "маленьких" аденом [34]. Отечность, миопатия и психические нарушения были наиболее частыми симптомами, артериальная гипертензия — более редким симптомом. Большая дексаметазоновая проба (8 мг) не снижала продукцию кортизола, т. е. была отрицательной. По данным магнитно-резонансной томографии выявлялась инвазия опухоли в окружающие ткани. При световой микроскопии клетки аденом имели скудное ацидофильное окрашивание. Ультраструктурно они были редко-гранулированными. В нескольких аденомах были клетки с аппаратом Гольджи в виде медовых сот с редкими секреторными гранулами. Опухолевые клетки "больших" аденом продуцировали малое количество АКТГ, были видны показатели нарушения экзоцитоза. Авторы указывают на то, что все эти факторы могут привести к разнице клинических особенностей болезни Иценко—Кушинга с "большими" и "маленькими" аденомами.

Иммуноцитохимически определялась экспрессия ростового фактора миграции макрофагов (MIF). MIF был локализован во всех кортикотрофах, некоторых тиротрофах неизмененных гипофизов, большинстве кортикотрофных и тиротрофных аденом, но не был найден ни в лактотрофных, ни в соматотрофных аденомах [59]. Немецкими учеными была установлена экспрессия иммунореактивных эндотелинов (ЕТ-1 и ЕТ-2) в разных аденомах гипофиза [40]. Известно, что эндотелины являются важными регуляторами роста и функции во многих эндокринных тканях. В кортикотропных аденомах наблюдалась 100% экспрессия ЕТ-1 и 50% — ЕТ-3. Также ЕТ-1 и ЕТ-3 с разной частотой определялись в соматотропинах и пролактиномах. В серии нормальных гипофизов ЕТ-1 не был найден, ЕТ-3 присутствовал в 30% случаев.

В кортикотропинах с помощью полимеразной цепной реакции определена утрата гетерозиготности локуса гена глюкокортикоидного рецептора, что является относительно частым феноменом в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза. Это может объяснять нарушение ингибирующего влияния кортизола по механизму отрицательной обратной связи на секрецию АКТГ [32, 35].

В кортикотропных клетках экспрессия гена ПОМК и секреция АКТГ находится под контролем систем цАМФ и фосфолипидов С [36]. Эти системы активируются с помощью некоторых трансмембранных рецепторов, среди которых рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH-R) и рецептор вазопрессина (V3-R) играют главную роль. Известно, что CRH-R позитивно связан с аденилатциклазой, V3-R — с фосфолипидом С. Установлено их совместное действие на освобождение АКТГ, свидетельствующее о наличии перекреста между двумя сигнальными путями. В АКТГ-секретирующих аденомах показана гиперэкспрессия генов рецепторов вазопрессина и кортикотропин-рилизинг-гормона. Это объясняет хорошую чувствительность опухолевых кортикотрофов к вазопрессину и (или) кортиколиберину *in vivo* и *in vitro* [36, 57]. Ген рецептора вазопрессина был экспрессирован во всех АКТГ-секретирующих аденомах, и не определялся в ГР- и ПРЛ-секретирующих аденомах, что предполагает его избирательность, ограниченную кортикотрофными клетками, подобно CRH-R.

По данным разных авторов, исследовавших отдаленные результаты трансфеноидальной аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга, на терапевтический результат влияли следующие показатели: возраст, тяжесть состояния, предоперационный уровень кортизола суточной мочи и уровни АКТГ крови и кортизола мочи через 1—2 мес после операции [55]. С помощью индекса Ki-67 определили, что АКТГ-секретирующие аденомы, связанные с синдромом Нельсона, и тиротропиномы были наиболее быстро пролиферирующими [22]. Данных литературы о взаимосвязи результатов морфологических исследований и отдаленного прогноза мы не нашли.

Аденомы, продуцирующие гликопротеиновые гормоны. Е. Novath и К. Kovacs выделяют 3 разновидности этих аденом: тиреотропные аденомы, секретирующие тиреотропный гормон (ТТГ); гонадотропные аденомы; полигормональные аденомы. Тиреотропные аденомы составляют менее 1% всех аденом гипофиза. Они часто высокоинвазивны [12]. Большинство тиротропином раньше диагностировали на стадии макроаденомы, но с введением чувствительных иммунометрических исследований ТТГ-секретирующие аденомы стали выявляться раньше. Избыточная секреция ТТГ приводит к стимуляции щитовидной железы, повышенному синтезу и высвобождению тиреоидных гормонов в кровь и развитию клинической картины тиреотоксикоза [1]. Характерны высокий уровень ТТГ в сочетании с высоким уровнем тиреоидных гормонов (T_3 и T_4), повышение концентрации α -субъединицы. Кроме того, у большинства больных в ответ на введение тиролиберина отсутствует повышение секреции ТТГ [1, 20].

С помощью световой микроскопии установлено, что клетки тиреотропином обычно хромофобные, хотя изредка они могут окрашиваться основными или кислотными красителями. Ультрарактурно обнаруживаются 2 типа клеток. Первый тип — высокодифференцированные клетки, похожие на нормальные тиреотрофы. При ЭМ имеют хорошо развитый ГЭР, извитой аппарат Гольджи, заполненный секреторными гранулами (100—350 нм), множественные цитоплазматические микротрубочки [12]. Эта опухоль иммунореактивна на ТТГ. Низкодифференцированная тиреотропинома характеризуется присутствием веретенообразных клеток с длинной цитоплазмой, скудным ГЭР, малоразвитым аппаратом Гольджи и редкими, маленькими секреторными гранулами (80—200 нм). Найдены клетки с нарушенной морфологией или митозами, которые могут быть ошибочно приняты за злокачественные или метастазы карциномы. Трансформация тиреотропиномы в ТТГ-секретирующую карциному была описана только однажды [20]. Влияние различных стимулирующих и ингибирующих гормонов на секрецию ТТГ исследовано в культурах ТТГ-секретирующих аденом. Была подтверждена экспрессия в тиреотропинах большого количества функционирующих рецепторов. Хотя большинство реакций было предсказано данными *in vivo*, нередко имелись различия между результатами *in vivo* и *in vitro*. Рецепторы к ингибирующим нейрогормонам, такие как рецепторы к СС (SRIF) и ДА, были найдены с различной частотой. Почти все ТТГ-секретирующие аденомы экспрессируют SRIF, но в меньшем количестве, чем СТГ-секретирующие. Недавние исследования показали, что активация SRIF индуцирует гиперполяризацию мембраны в ответ на снижение уровня внутриклеточного кальция и ингибирует секрецию ТТГ. Таким образом, аналоги СС могут быть эффективны в снижении секреции ТТГ неопластическими тиреотрофами. Наличие нормально функционирующих рецепторов в ТТГ-секретирующих аденомах подтверждается положительной корреляцией между SRIF-связывающей способностью и максимальным биологическим ответом, определяемым по подавлению секреции ТТГ и восстановлению эутиреоидного состояния *in vivo*. Наличие рецепторов к ДА в тиреотропинах свидетельствует о возможности терапии аналогами ДА, такими как бромокриптин. Исследования показали различную экспрессию дофаминовых рецепторов. В первичных культурах клеток наблюдалась и позитивная, и негативная реакция ТТГ на ДА [20]. В соответствии с отмеченной нечувствительностью опухолевых тиреотрофов к тиреоидным гормонам, введение трийодтиронина в первичные культуры не оказывало влияния на секрецию ТТГ. Предполагая, что дефект механизма отрицательной обратной связи обусловлен нарушением экспрессии рецептора тиреоидных гормонов (TR), был проведен анализ TR и мРНК TR в ТТГ-секретирующих аденомах [29]. Ни в одной опухоли не обнаружили экспрессии белка рецептора TR на фоне присутствия мРНК, кодирующей TR. Эти результаты свидетельствуют о наличии посттранскрипционного дефекта мРНК TR. Снижение экспрессии TR в этих опухолях может объяснить нарушение действия тиреоидных гормонов по меха-

низму отрицательной обратной связи на секрецию ТТГ, а также способствовать неконтролируемому опухолевому росту [29].

Ezzat и соавт. нашли повышение уровня ростового фактора фибробластов (FGF) в крови у 2 пациентов с инвазивными смешанными ПРЛ/ТТГ-секретирующими аденомами.

Ни в одной тиреотропиноме не было обнаружено активирующих мутаций в генах, кодирующих G-протеин. Эти данные указывают на то, что повреждение ГТФазной активности вряд ли вовлечено в патогенез ТТГ-секретирующих аденом [20].

Некоторые активирующие мутации, происходящие в ТТГ-рецепторе, активируют системы цАМФ и фосфолипазы С и могут обуславливать развитие тиреотоксикоза [36]. Было описано 4 случая тиреотоксикоза вследствие ТТГ-секретирующих аденом в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа [20].

Гонадотропные аденомы. Гонадотропиномы составляют около 7% аденом гипофиза. Эти аденомы до недавнего времени входили в группу гормонально-неактивных аденом гипофиза. По мере появления новых гормональных тестов, иммуногистохимических методов, ЭМ гонадотропиномы стали выделять в отдельную группу. Средний возраст больных составляет 50—60 лет, преобладают мужчины [31]. Гонадотропные аденомы клинически являются относительно доброкачественными опухолями. Наиболее частыми симптомами являются снижение либидо и потенции у мужчин, аменорея у женщин. Также имеются симптомы, вызванные местной компрессией опухолевой тканью, — неврологические, зрительные нарушения и головная боль [1, 11]. Повышение концентраций гонадотропинов в крови определяется только у 1/3 пациентов [31]. При изучении 118 случаев гонадотропных аденом онкоцитарные изменения различной степени выявлены у 69% больных. Среди всех опухолей гипофиза гонадотропиномы имеют самую низкую частоту инвазии (20%). Эти аденомы чаще всего продуцируют фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), несколько реже α -субъединицу (α -SU) гликопротеиновых гормонов и совсем редко — лютеинизирующий гормон (ЛГ) [12]. Большинство гонадотропных аденом растет медленно. Гистологически это хромофобные опухоли с небольшим количеством ШИК-положительных гранул. При ЭМ выявляется половой диморфизм, выделяются "женский" и "мужской" варианты. Высокодифференцированный "женский" тип аденомы состоит из клеток, напоминающих нормальные: клетки одинаковой формы, с овоидными ядрами, развитым ГЭР и комплексом Гольджи, элементы которого имеют вид пчелиных сот, что считается отличительным морфологическим признаком этих аденом [12]. Менее дифференцированный "мужской" тип лишен отличительных признаков и труден для диагностики [12]. Гонадотропиномы иммунореактивны для ФСГ, ЛГ и α -SU гликопротеиновых гормонов. По содержанию этих гормонов может встречаться 5 клеточных типов гонадотропином: β -ФСГ, β -ЛГ и α -SU; β -ФСГ и β -ЛГ; β -ФСГ и α -SU; β -ФСГ; α -SU [31].

Полигормональные аденомы. Известно, что ГР-секретирующие аденомы могут также секретируют ПРЛ и ТТГ. Полигормональные и ТТГ-секретирующие аденомы, которые могут продуцировать ГР и ПРЛ [65]. Другой класс полигормональных опухолей состоит из клеток, напоминающих гонадотрофные клетки. Иммуногистохимический профиль часто не отражает содержание гормонов в крови вследствие быстрого разложения гормона, невыхода гормона в кровь или продукции биологически неактивных форм гормона. Результаты, полученные при экспериментах на трансгенных мышах, позволяют предположить, что в течение онтогенеза клеток передней доли гипофиза все они могут закладываться как моно-, так и бигормональными. Позднее субпопуляции начинают экспрессировать многие гормоны, возможно, в ответ на особые физиологические потребности [62].

Японские исследователи [65] нашли объяснение мультигормональной продукции аденом гипофиза, предположив, что в функциональной дифференцировке ГР, ПРЛ и ТТГ участвуют общие транскрипционные факторы. Развитие гипофиза, дифференцировка гормонпродуцирующих клеток, экспрессия генов, кодирующих гормоны, контролируется транскрипционными факторами. В гипофизе эмбриона идентифицировали 2 транскрипционных фактора: регулятор транскрипции гипофиза — Ptx-1, который отвечает за дифференцировку обеих долей гипофиза и транскрипцию большинства генов гормонов, и Pgor-1, необходимый для экспрессии Pit-1. Позже в процессе морфогенеза гипофиза появляются клеточные транскрипционные факторы: Pit-1 в соматотрофной линии, SF-1 в гонадотропной линии, bHLH-семейство в кортикотрофной линии [25, 52]. Установили, что различные рецепторы синергично с Pit-1 участвуют

в функциональной дифференцировке клеток передней доли гипофиза и гипофизарных опухолей. К этим рецепторам относятся следующие: рецептор ГР-РГ (GR-RGR), эстрогеновый рецептор (ER), тироксиновый рецептор (TR), рецептор ретиноидной кислоты (RAR), рецептор ретиноида X (RXR). Экспрессию мРНК GR-RGR обнаружили в ГР- и ТТГ-секретирующих аденомах. Белок ER был найден в ПРЛ-секретирующей аденоме, TR и RAR мРНК — в соматотрофах, RXR — в тиротрофах и ТТГ-секретирующих аденомах [65].

Таким образом, в настоящее время усилия исследователей направлены на изучение гормонально-активных аденом гипофиза на молекулярно-генетическом уровне для определения патогенетических механизмов их развития. Анализ современных данных литературы позволяет сделать заключение о том, что, несмотря на большой прогресс в изучении морфофункциональных особенностей гормонально-активных аденом гипофиза, имеется мало сообщений о клинических и морфологических критериях, по которым можно было бы прогнозировать поведение этих опухолей после хирургического лечения. Поэтому проведение дальнейших исследований является перспективным, так как знание поведения опухоли является крайне важным для своевременного назначения терапевтических мероприятий, направленных на предупреждение развития рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 82—191.
- Бирюкова Л. Н. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы у больных с различными аденомами гипофиза: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1985.
- Булатов А. А., Комолов И. С., Смирнова Н. Б. // Бюл. экпер. биол. — 1992. — № 4. — С. 406—409.
- Георгиев Ч., Бозаджигева Е., Андреева М. Хр. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — № 6. — С. 28—32.
- Дедов И. И., Комолов И. С., Тоневский А. Г. // Докл. АН. — 1993. — Т. 333, № 4. — С. 526—528.
- Касумова С. Ю., Барабанов В. М., Снигирева Р. Я. // Пробл. эндокринологии. — 1982. — № 2. — С. 35—37.
- Касумова С. Ю., Снигирева Р. Я., Снигирев В. С. // Современные аспекты диагностики и лечения опухолей головного мозга. — М., 1984. — С. 29—33.
- Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.
- Комолов И. С., Булатов А. А., Макаровская Е. Е. // Бюл. экпер. биол. — 1994. — № 11. — С. 543—546.
- Молитвословова Н. Н. Акромегалия: патология, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение. — М., 1998. — С. 6—20.
- Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб, 1996. — С. 45—70.
- Танар К., Ковач К., Хорват Е. // Арх. пат. — 1997. — № 3. — С. 7—17.
- Abbass S. A., Asa S. L., Ezzar S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 4. — P. 1160—1166.
- Adams E. F. // Mol. Endocrinol. — 1996. — Vol. 10, N 4. — P. 432—438.
- Adams E. F., Lej T., Buchfelder M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2997—2999.
- Atkin S. L., Green V. L., Hipkin L. J. // J. Neurosurg. — 1997. — Vol. 87, N 1. — P. 85—88.
- Barlier A., Bouiller I., Caccavelli L. // Hormone Res. — 1997. — Vol. 47, N 4. — P. 227—234.
- Barlier A., Grino M., Zamora A. J. // IV European Congress Endocrinology. — Sevilla, 1998. — P. 2—341.
- Barlier A., Pellegrini-Bouiller I., Gunz G. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 106.
- Beck-Peccoz P., Brucker-Davis F., Persani L. // Endocr. Rev. — 1996. — Vol. 17, N 6. — P. 610—620.
- Borrelli E., Vallone D., Samad T. A. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 33.
- Buchfelder M., Fahlbusch R., Adams E. F. // Acta Neurochir. (Wien). — 1996. — Vol. 65. — Suppl. — P. 18—21.
- Burgess J. R., Shepherd J. J., Parameswaran V. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2642—2646.
- Delgrange E., Fonlupt P., Sassolas G. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 93.
- Drouin J., Lanclot C., Lamolet B. // Ibid. — P. 23.
- Ekramullah S. M., Saitoh Y., Ohnishi T. // Neurol. Med. Chir. — 1995. — Vol. 35, N 4. — P. 221—226.
- Enjalbert A., Ouafik L. N., Saveanu A. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 59.
- Feigenbaum S. L., Downey D. E., Wilson C. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 5. — P. 1711—1718.
- Gittoes N. J., McCabe C. J., Verhaeg J. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 9—14.
- Greenman Y., Melmed S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N 3. — P. 724—728.
- Ho D. M., Hsu C. Y., Ting L. T. // Hum. Pathol. — 1997. — Vol. 28, N 8. — P. 905—911.
- Huizenga N. A., Lange P., Koper J. W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 917—921.
- Jones T. N., Justice S. K., Price A. // Ibid. — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2143—2147.
- Ikeda H., Yoshimoto T., Ogawa Y. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46, N 6. — P. 669—679.
- Karl M., Lamberts S. V., Koper J. W. // Proc. Assoc. Am. Physicians. — 1996. — Vol. 108, N 4. — P. 296—307.
- Keyzer Y., Rene P., Beldjord C. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 49. — P. 475—482.
- Kovacs K., Horvath E., Stefanescu L. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 88, N 6. — P. 1111—1115.
- Kovacs K. // 6-th European Federation of Endocrine Societies Postgraduate Clinical Endocrinology Course. — Szeged, 1999. — P. 17.
- Kurosaki M., Watanabe T., Hori T. // Neurol. Med. Chir. — 1998. — Vol. 38. — P. 335—340.
- Lange M., Pagotto U., Hopfner U. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N 6. — P. 1864—1870.
- Lania A., Filopanti M., Persani L. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 7. — P. 412—416.
- Lania A. C., Ballare E., Curbetta S. // IV European Congress Endocrinology. — Sevilla, 1998. — P. 2—117.
- LeRiche V. K., Asa S. L., Ezzar S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 2. — P. 656—662.
- Melmed S., Jackson I., Kleinberg D. // Ibid. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2646—2651.
- Nielsen S., Mellekjaer S., Rassmussen L. // Ibid. — P. 2997—2999.
- Persani L. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 39.
- Pico A. M., Boix E., Arnedo L. I. // Ibid. — P. 96.
- Renner U., Pagotto U., Arzi E. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 135. — P. 515—532.
- Renner U., Largen P., Paez Pereda M. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 38.
- Saeger W. // Acta Neurochir. (Wien). — 1996. — Vol. 65. — Suppl. — P. 1—3.
- Saiton Y., Arita N., Ohnishi T. // Acta Neurochir. — 1997. — Vol. 139, N 9. — P. 851—856.
- Sanno N., Teramoto A., Matsano A. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1996. — Vol. 120, N 1. — P. 73—77.
- Saveanu A., Ouafik L. H., Gunz G. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 50.
- Shimon I., Melmed S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1675—1679.
- Sonino N., Zeilezny M., Fava A. // Ibid. — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2647—2651.
- Spada A. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130, N 2. — P. 40.
- Stratakis C. A., Karl M., Schulte H. M. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 746. — P. 362—376.
- Takino H., Herman V., Weiss M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 5. — P. 1733—1737.
- Tampanaru S., Thapar K., Kovach K. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1997. — Vol. 121, N 4. — P. 404—410.
- Tanaka C., Kimura T., Yang P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2631—2635.
- Thapar K., Kovacs K. // Ibid. — 1993. — Vol. 76, N 1. — P. 1139—1157.
- Van Bael A., Vankelecom H., Seuntjens E. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 123.
- Watanabe H., Tamura T. // Neuropeptides. — 1997. — Vol. 31, N 1. — P. 35—40.
- Webb S. M. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 55.
- Yoshiyuki O., Sanno N., Tahara S. // Acta Histochem. Cytochem. — 1998. — Vol. 31, N 4. — P. 281—286.