
Часть III

**ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ
ТЕРАПИИ**

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

LIBRARY

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С АКРОМЕГАЛИЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ

*А.С. Балканов, П.Ю. Поляков, А.П. Калинин, Р.С. Тишенина,
О.А. Быченков*
МОНИКИ

Источником гиперсекреции соматотропного гормона (СТГ) при акромегалии в 98% случаев является аденома гипофиза, возникновение которой чаще всего связывают с генными мутациями в клетках аденогипофиза [2, 3, 6]. Одновременно с высоким содержанием СТГ в крови у больных с акромегалией нередко выявляется высокий уровень других гормонов гипофиза. Чаще всего у больных с акромегалией наблюдается повышение содержания в крови пролактина, причем гиперпролактинемия несколько чаще встречается у больных женского пола [1]. Источником гиперпролактинемии при акромегалии может быть сама аденома гипофиза, секретирующая в избыточном количестве не только СТГ, но и пролактин. Описаны несколько морфологических форм таких аденом гипофиза: это смешанная пролактин-соматотропная аденома гипофиза, состоящая из лактотрофов и соматотрофов, маммасоматотропные аденомы гипофиза и аденомы из ацидофильных стволовых клеток, состоящие из моноклональных клеток, одновременно секретирующих и пролактин и СТГ [5, 9]. В ряде случаев гиперпролактинемия при акромегалии является следствием срыва регуляции секреции пролактина лактотрофами гипофиза, причиной которого является компрессионное сдавление соматотропиномой гипофизарной ножки, что влечёт за собой прекращение поступления из гипоталамуса в портальную систему гипофиза допамина, ингибитора секреции пролактина. Установить истинную причину гиперпролактинемии у больных с акромегалией чаще всего не представляется возможным, однако некоторые авторы предлагают расценивать гиперпролактинемия как следствие гиперсекреции пролактина аденомой гипофиза, если уровень пролактина в крови выше 3000 мкЕд/л [7].

Проведение лучевой терапии по поводу акромегалии приводит к нормализации содержания СТГ в крови у 70-80% больных [4]. Однако применение этого метода лечения акромегалии не всегда приводит к нормализации повышенного содержания пролактина в крови у больных, иногда вызывает гиперпролактинемия у тех, пациентов, у которых этот показатель был в норме до лечения. По данным литературы [4], частота гиперпролактинемии среди больных с акромегалией после дистанционной гамма-терапии почти в два раза выше, чем до облучения. В этом случае в качестве причины гиперпролактинемии рассматривается повреждение гипоталамуса, возникающее в процессе облучения гипоталамо-гипофизарной зоны.

В нашем сообщении мы попытались проследить характер изменения содержания пролактина в крови в зависимости от его исходного уровня у больных с акромегалией, которым в качестве основного метода лечения применялся метод дистанционной гамма-терапии. Отдельно рассмотрены результаты анализа динамики изменения пролактина в крови с учетом нормализации СТГ в крови после лечения или отсутствия таковой.

Метод дистанционной гамма-терапии применялся нами у 103 больных с акромегалией. Диагноз устанавливали при наличии высокого уровня СТГ в крови, который определялся как минимум дважды, и рентгенологических данных о наличии аденомы гипофиза. До облучения этим больным не проводилось какого-либо альтернативного вида лечения по поводу акромегалии. Из 103 больных с акромегалией у 76 в разные сроки после окончания лечения уровень СТГ в крови нормализовался. Эти больные составили 1-ю группу наблюдения. Остальные 27 – 2-ю группу.

Содержание пролактина в крови определяли радиоиммунологическим методом. Данные об уровне пролактина в крови на разных этапах исследования у каждого больного представлены среднеарифметическими значениями, полученными, как минимум, при двукратном последовательном исследовании этого показателя в установленные сроки.

Анализ исходного уровня пролактина в крови и особенностей его изменения после лучевой терапии мы проводили отдельно у больных женского (86 больных) и мужского (17 больных) пола, так как уровень этого гормона в крови имеет половые различия. Для представительниц женского пола верхняя граница нормы содержания пролактина в крови составляла 500 мкЕд/л, для представителей мужского пола – 300 мкЕд/л. Наблюдение за динамикой содержания пролактина в крови у больных, имеющих до начала облучения повышенный уровень пролактина, мы провели отдельно от тех, у которых содержание этого показателя в крови до лечения было в норме. Так как уровень гиперпролактинемии может свидетельствовать о причине, её вызвавшей, анализ изменения содержания пролактина в крови мы провели в зависимости от степени гиперпролактинемии (незначительная – до 1000 мкЕд/л, умеренная – от 1000 мкЕд/л до 2000 мкЕд/л, высокая – выше 2000 мкЕд/л).

Вышеизложенные условия применялись и при анализе данных об изменении содержания пролактина в крови отдельно в 1-й и 2-й группах. Дистанционная гамма-терапия проводилась в двухпольном режиме по схеме стандартного фракционирования дозы облучения: РОД – 2Гр, СОД – 60Гр, при размере полей 4-5×4-5 см. Параллельно применялся только у больных с высокой гиперпролактинемией.

У 50 (58,14%) больных женского пола исходный уровень пролактина в крови находился в границах нормы и составлял $246,26 \pm 21,29$ мкЕд/л. Через полгода после завершения облучения содержание его в крови достоверно не отличалось от исходного уровня, но уже к концу 1-го года уровень пролактина в крови повы-

сился до $379,27 \pm 51,15$ мкЕд/л ($p < 0,05$), но оставался в пределах нормы. В течение второго и третьего годов наблюдение содержания пролактина в крови достоверно не отличалось от уровня этого показателя, зафиксированного через год после завершения лечения, и составляло $430,50 \pm 50$ мкЕд/л и $350,33 \pm 73,19$ мкЕд/л соответственно. К концу 4-го года наблюдения наметилась тенденция к снижению этого гормона в крови ($314,57 \pm 66,36$ мкЕд/л), а через 5 лет после окончания лечения его содержание практически не отличалось от исходного уровня и составляло $274,66 \pm 68,37$ мкЕд/л (рис. 1).

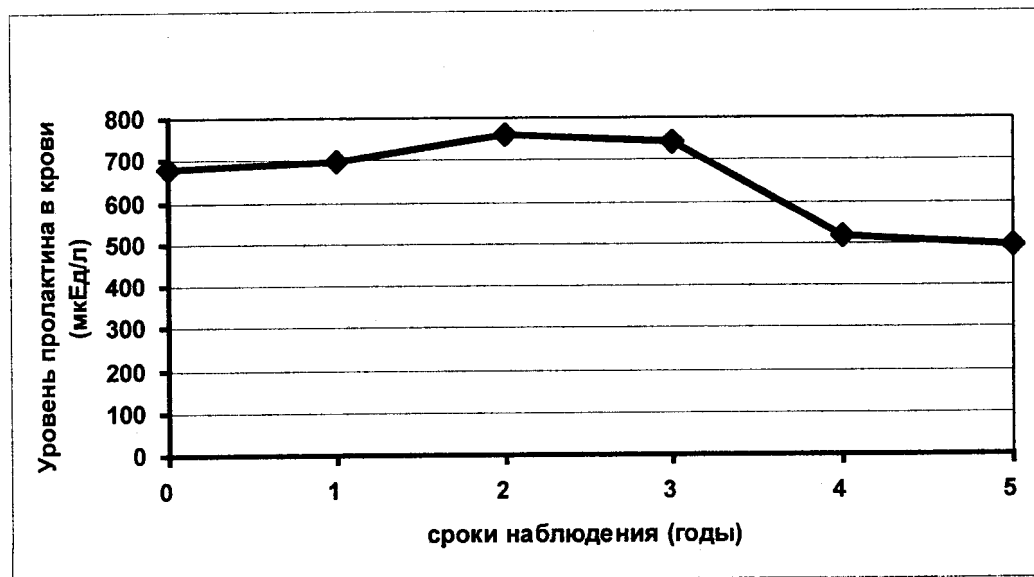


Рис. 1. Изменение уровня пролактина в крови после ДГТ у женщин с акромегалией и незначительной гиперпролактинемией.

У 36 (41,86%) больных женского пола до лечения нами выявлено увеличение содержания пролактина в крови. У 16 женщин уровень этого показателя в крови был выше 500 мкЕд/л, но не превышал 1000 мкЕд/л и в среднем находился на уровне $679,31 \pm 27,80$ мкЕд/л. В течение 1-го года наблюдения не выявлено достоверного изменения содержания пролактина в крови у этих больных. Через 2 года отмечено повышение содержания пролактина в крови до $759,33 \pm 38,59$ мкЕд/л. Уровень этого показателя практически не изменился к концу 3-го года ($740,70 \pm 47,04$ мкЕд/л). Однако через 4 года уровень пролактина в крови снизился до $517,70 \pm 66,51$ мкЕд/л ($p < 0,05$), а к концу 5-го года — до $496,38 \pm 40,88$ мкЕд/л (рис. 2). У 13 женщин уровень пролактина превышал 1000 мкЕд/л но был ниже 2000 мкЕд/л ($1173,08 \pm 66,76$ мкЕд/л). В течение 1-го года содержание пролактина в крови у этих больных снизилось до $956,50 \pm 100,70$ мкЕд/л ($p > 0,05$) и оставалось на этом уровне до конца 3-го года наблюдения ($901,31 \pm 81,31$ мкЕд/л). К концу 4-го года отмечено достоверное снижение пролактина в крови до $839,25 \pm 73,26$ мкЕд/л ($p < 0,05$), однако он ещё оставался выше нормы. На момент завершения наблюдения за этим показателем, т.е. через 5 лет после облучения, содержание пролактина в крови уже находилось в преде-

III. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

лах нормы и составляло $398,00 \pm 90,55$ мкЕд/л (рис. 2). У остальных 7 женщин уровень пролактина был выше 2000 мкЕд/л (2300-10000 мкЕд/л). В течение всего периода наблюдения, с целью снижения гиперпролактинемии, этим больным проводилась медикаментозная терапия агонистами дофамина (парлодел), в связи чем у нас не было возможности оценить влияние лучевой терапии на динамику содержания пролактина у этих больных. Однако на момент последнего осмотра, через 5 лет, уровень пролактина в крови у этих больных, несмотря на приём парлодела, практически не изменился и оставался выше нормы.

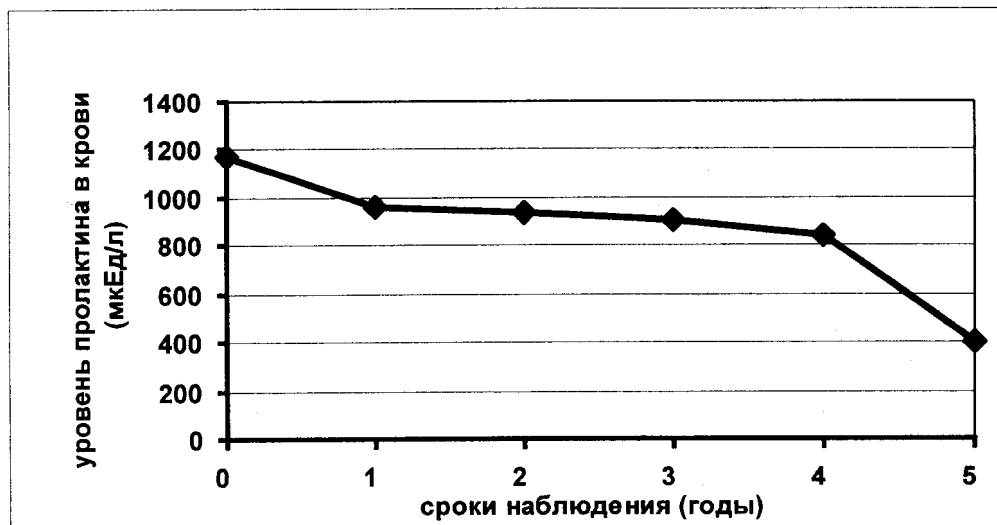


Рис. 2. Изменения уровня пролактина в крови после ДГТ у женщин с акромегалией и умеренной гиперпролактинемией.

У 13 (76,5%) из 17 мужчин, вошедших в исследование, уровень пролактина в крови находился в границах нормы и составлял $182,86 \pm 26,35$ мкЕд/л. Через год после завершения лечения содержание пролактина в крови увеличилось до $275,07 \pm 54,25$ мкЕд/л ($p < 0,05$), но затем его уровень постепенно снижался и составил к концу 4-го года $188,20 \pm 49,08$ мкЕд/л. К концу 5-го года наблюдения мы отметили незначительное повышение содержания пролактина в крови в границах нормы до $250,00 \pm 71,09$ мкЕд/л.

У 4 (23,5%) мужчин исходный уровень пролактина в крови превышал норму, но был ниже 1000 мкЕд/л и составлял $544,67 \pm 84,45$ мкЕд/л. В течение всего периода наблюдения мы не выявили значительных отклонений уровня пролактина в крови от исходного уровня ($p > 0,05$). Через 5 лет после завершения лечения содержание его было выше нормы и составило $456,80 \pm 96,93$ мкЕд/л.

1-ю группу составили 64 женщины и 12 мужчин. У 41 (64,1%) больной содержание пролактина в крови было в пределах нормы и находилось на уровне $310,03 \pm 21,13$ мкЕд/л. Через 1 год уровень пролактина в крови у этих больных повысился до $396,62 \pm 75,99$ мкЕд/л ($p > 0,05$) но не превысил верхнюю границу нормы и оставался на этом уровне до конца второго года ($382,11 \pm 85,98$ мкЕд/л). Через 3 года после завершения лечения содержание пролактина в

крови снизилось до $318,40 \pm 55,15$ мкЕд/л и оставалось на этом уровне до завершения наблюдения за этим показателем ($308,51 \pm 40,03$ мкЕд/л).

У 23(35,9%) женщин исходный уровень пролактина в крови был выше нормы. У 10 женщин до лечения он незначительно превышал норму и находился на уровне $716,10 \pm 38,87$ мкЕд/л. Через 1 год уровень пролактина в крови у этих больных возрос до $893,90 \pm 130,32$ мкЕд/л, но уже на следующий год его содержание понизилось до $746,44 \pm 51,44$ мкЕд/л. Уровень пролактина продолжал снижаться как в течение 3-го года ($627,50 \pm 22,17$ мкЕд/л, $p < 0,05$), так и в течение всего оставшегося срока до завершения исследования, но на момент последнего осмотра оставался выше нормы и составил $513,83 \pm 52,85$ мкЕд/л ($p < 0,01$). У 8 женщин содержание пролактина в крови было умеренно повышенным и составляло $1137,50 \pm 86,43$ мкЕд/л. Снижение содержания пролактина в крови у этих больных отмечено уже в течение двух первых лет после завершения лечения ($995,10 \pm 132,32$ мкЕд/л и $1045,18 \pm 150,14$ мкЕд/л соответственно, $p > 0,05$). К концу 3-го года уровень пролактина в крови был уже достоверно ниже исходного уровня и составлял $885,49 \pm 125,64$ мкЕд/л ($p < 0,05$). Этот показатель продолжал снижаться в течение 4-го и 5-го годов наблюдения и к концу 5-го года составлял $523,00 \pm 150,74$ мкЕд/л.

У 10 (83,4%) из 12 мужчин 1-й группы исходный уровень пролактина в крови находился в границах нормы и составлял $197,78 \pm 78$ мкЕд/л. Через год отмечено незначительное повышение содержания пролактина в крови до $241,00 \pm 49,92$ мкЕд/л ($p > 0,05$). В течение двух последующих лет отмечено медленное снижение этого показателя и к концу 3-го года содержание пролактина в крови не отличалось от его исходного уровня ($191,75 \pm 61,18$ мкЕд/л). Однако к концу 5-го года вновь отмечено увеличение содержания пролактина в крови в границах нормы до $242,86 \pm 42,66$ мкЕд/л.

У 2 (16,6%) мужчин содержание пролактина в крови было выше 300 мкЕд/л но ниже 1000 мкЕд/л (700 мкЕд/л и 524 мкЕд/л). Колебания этого показателя в крови имели незначительный характер в течение всего периода наблюдения, через 5 лет он оставался выше нормы (678 мкЕд/л, 468 мкЕд/л).

2-ю группу составили 22 женщины и 5 мужчин. У 9 (40,9%) женщин исходный уровень пролактина находился в границах нормы и составлял $223,67 \pm 31,28$ мкЕд/л. К концу второго года отмечено увеличение этого показателя до $354,12 \pm 60,84$ мкЕд/л ($p < 0,05$). В дальнейшем отмечено постепенное его снижение и к концу 5-го года оно определялось на уровне $221,18 \pm 80,13$ мкЕд/л.

У 13 (59,1%) женщин исходный уровень пролактина в крови был выше нормы, у 6 – незначительно повышен и составлял $618,27 \pm 27,87$ мкЕд/л. Через 2 года после завершения лечения уровень пролактина в крови повысился до $778,67 \pm 62,72$ мкЕд/л. В течение следующих трёх лет отмечено его постепенное снижение, и к концу наблюдения содержание пролактина в крови находилось на

уровне $467,00 \pm 63,12$ мкЕд/л. У 5 женщин отмечалось умеренное повышение этого показателя до $1230,00 \pm 111,16$ мкЕд/л. Через год после окончания лечения отмечено снижение содержания пролактина в крови до $860,00 \pm 134,85$ мкЕд/л ($p > 0,05$), в течение последующих двух лет он практически не менялся. Через 4 года содержание пролактина в крови составило $675,66 \pm 291,76$ мкЕд/л ($p < 0,05$), но ещё оставалось выше нормы. На момент завершения наблюдения (5 лет) он находился в пределах нормы и составлял $269,60 \pm 77,17$ мкЕд/л. В этой подгруппе у 4 женщин уже через 1-3 года пролактин определялся на уровне ниже 500 мкЕд/л, однако у одной женщины отмечено его снижение только через 4 года после лечения. На момент завершения исследования содержание пролактина у этой больной оставалось выше нормы и составляло 600 мкЕд/л. У 2 больных исходный уровень пролактина превышал 2000 мкЕд/л. Как уже говорилось, больные с таким содержанием пролактина в крови в течение всего периода наблюдения получали парлодел, поэтому мы не проводили анализ изменения содержания пролактина в крови в этой группе после лучевой терапии. Однако через 5 лет у этих двух женщин содержание пролактина в крови превышало верхнюю границу нормы.

У 3 (60%) мужчин уровень пролактина в крови до лечения не превышал верхнюю границу нормы и равнялся у одного больного 164 мкЕд/л и у 2 больных – 300 мкЕд/л. В период с 1-го по 2-й год наблюдения уровень пролактина в крови у этих больных увеличился, а у 2 больных, с исходным его содержанием 300 мкЕд/л, стал выше нормы и равнялся 374 мкЕд/л и 400 мкЕд/л. В дальнейшем, содержание пролактина в крови постепенно нормализовалось и на момент последнего осмотра практически не отличалось от его исходного уровня. Из 5 мужчин, вошедших во вторую группу, уровень пролактина в крови был выше нормы до начала лечения у 2 (40%) (410 мкЕд/л и 500 мкЕд/л). На момент последнего осмотра содержание пролактина в крови у них оставалось выше нормы и равнялось соответственно 350 мкЕд/л и 500 мкЕд/л.

Наши данные свидетельствуют о том, что гиперпролактинемия выявляется приблизительно у 42% женщин и 23% мужчин, страдающих акромегалией, что согласуется с результатами других авторов. Во второй группе больных гиперпролактинемия встречалась чаще (у 59,1% женщин и у 40% мужчин), чем у представителей 1-й группы (у 35% женщин и у 16,6% мужчин). Из 40 больных (36 женщин, 4 мужчин), у которых гиперпролактинемия сопутствовала акромегалии, у 33 (82,5%) исходный уровень пролактина в крови не превышал 2000 мкЕд/л, что в соответствии с данными литературы должно свидетельствовать о вторичном характере гиперпролактинемии, т.е. о связи с нарушением доставки ингибитора пролактина дофамина из гипоталамуса к лактотрофам аденогипофиза из-за сдавления гипофизарной ножки соматотропиномой гипофиза. В связи с существующим мнением о неэффективности лечения этой формы гиперпролактинемии агонистами дофамина, бромкрептин (парлодел) нами у этих больных не применялся.

Результаты проведённого нами исследования дали возможность выявить достоверные отличия в характере изменений содержания пролактина в крови после проведения дистанционной гамма-терапии у больных акромегалией в зависимости от его исходного уровня. Существование этих отличий, в свою очередь, позволило нам предположить наличие, как минимум, трёх причин, вызывающих гиперпролактинемию.

Приведённые выше данные свидетельствуют, что особенности изменения уровня пролактина в крови в зависимости от его исходного уровня после проведения дистанционной гамма-терапии идентичны для больных мужского и женского пола и не зависят от исхода лечения акромегалии. Так, у 50 женщин и 13 мужчин с нормальным исходным содержанием пролактина в крови ($246,26 \pm 21,29$ мкЕд/л и $182,86 \pm 26,35$ мкЕд/л, соответственно) через 1 год после завершения лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня пролактина в крови в пределах нормы до $379,27 \pm 51,15$ мкЕд/л у женщин и до $275,07 \pm 54,25$ мкЕд/л у мужчин (на 54% и 50%, соответственно). Снижение уровня пролактина в крови практически до уровня, не отличающегося от исходного, отмечено только к концу 4-го года после завершения лечения.

При анализе изменений содержания пролактина в крови у мужчин и женщин с нормопролактинемией отдельно в 1-й и во 2-й группах, мы снова выявили повышение уровня этого гормона через 1-2 года после завершения лечения в обеих группах с последующим возвращением его к исходному уровню к концу 3-5-го года. Повышение уровня пролактина в крови через 1-2 года после завершения лучевой терапии у больных мужского и женского пола с нормальным исходным уровнем этого гормона в крови, по нашему мнению, является следствием повреждения в процессе облучения гипоталамических структур, оказывающих ингибирующее воздействие на секрецию пролактина. В течение 3-4 лет эти повреждения претерпевают обратное развитие и уровень пролактина в крови возвращается к исходному значению. Это транзиторное повышение содержания пролактина в крови в ряде случаев может привести к тому, что у части больных возникает гиперпролактинемия, что, по нашему мнению, объясняет увеличение частоты гиперпролактинемии у больных с акромегалией после дистанционной гамма-терапии, т.е. нарушение функции гипоталамуса в процессе облучения может быть одной из причин гиперпролактинемии у больных с акромегалией.

При анализе изменения содержания пролактина в крови у женщин с исходной гиперпролактинемией, не превышающей 1000 мкЕд/л, отдельно в 1-й и 2-й группах оказалось, что изменения носили одинаковый характер и не отличались от закономерностей, выявленных при обработке данных без учета результата лечения акромегалии. У этих больных с через 1-2 года после завершения облучения также наблюдалось повышение содержания пролактина в крови. Наличие этого повышения, связанного с повреждением гипоталамуса, свидетельствует о гипоталамическом контроле за сек-

рецией пролактина и у этих больных до лечения. Вместе с тем, незначительный уровень гиперпролактинемии у них ($679,31 \pm 27,80$ мкЕд/л) может быть следствием нарушения регуляции секреции пролактина уже на уровне гипофизарной ножки, возникшего в ответ на компрессионное воздействие аденомы гипофиза на этом уровне, что может быть второй причиной гиперпролактинемии.

Факт снижения содержания пролактина через 4-5 лет после лечения ниже его исходного уровня у 16 женщин является единственным отличием изменения содержания пролактина после дистанционной гамма-терапии у больных акромегалией с незначительной гиперпролактинемией и нормальным уровнем пролактина в крови до лечения. Нормализация содержания пролактина в крови через 5 лет после проведения лучевой терапии у части больных из этой группы может свидетельствовать о том, что причиной гиперпролактинемии у них может быть СТГ-пролактинпродуцирующая аденома гипофиза, облучение которой приводит к нормализации не только СТГ в крови, но и пролактина. Подтверждением этого служат сообщения о наличии гиперпролактинемии у больных с аденомой гипофиза, в состав которой входит незначительное количество пролактинсекретирующих клеток. Это может быть третьей причиной исходного повышения содержания пролактина в крови. Полученные нами данные не позволили установить истинную причину исходной гиперпролактинемии у этих больных.

У 4 мужчин (2 из 1-й, 2 из 2-й группы) с аналогичным уровнем гиперпролактинемии ($544,67 \pm 84,45$ мкЕд/л) вообще не выявлено каких-либо изменений содержания пролактина в крови за весь период наблюдения, что, по-видимому, свидетельствует о недостаточном количестве наблюдений.

В группе больных с исходной гиперпролактинемией более 1000 мкЕд/л, но меньше 2000 мкЕд/л, нами выявлены некоторые отличия изменения содержания пролактина в крови после дистанционной терапии при сравнении с данными, приведёнными выше. У этих больных нами не выявлено повышения содержания пролактина в крови через 1-2 года после облучения, т.е. неизбежное транзиторное повреждение гипоталамуса в процессе лечения не влечет у них за собой 50% повышения пролактина в крови. Это, по нашему мнению, свидетельствует о том, что данный уровень гиперпролактинемии или условия, его вызывающие, выводит механизм секреции пролактина из-под контроля гипоталамуса. Более того, уже через год после завершения лечения наблюдалось снижение уровня гиперпролактинемии, которое стало достоверным к концу 3-4-го года и завершилось нормализацией пролактина в крови во 2-й группе. В 1-й группе содержание пролактина в крови оставалось выше нормы. По нашему мнению, тенденция к снижению уровня пролактина в крови у этих больных, возникшая уже в течение 1-го года и продолжавшаяся в течение всего периода наблюдения, скорее всего свидетельствует о гиперсекреции пролактина аденомой гипофиза, вызвавшей акромегалию. Факт нормализации уровня пролактина во второй группе через 5 лет подтверждает наши выводы,

т.к. сроки нормализации уровня пролактина в крови после дистанционной гамма-терапии больных с пролактиномами гипофиза аналогичны.

Отсутствие после облучения нормализации содержания пролактина в крови у больных с акромегалией, которой сопутствовал уровень гиперпролактинемии выше 2000 мкЕд/л, даже на фоне введения парлодела, по нашему мнению свидетельствует только о малых сроках наблюдения за ними. Многие авторы предлагают расценивать вышеуказанный уровень гиперпролактинемии как бесспорное свидетельство наличия пролактинсекретирующей адномы гипофиза и 5 лет, в течение которых проводилось наше исследование, в ряде случаев недостаточно для нормализации пролактина в крови при лучевой терапии пролактином гипофиза, т.к. в среднем нормализация этого показателя происходит через 9 лет после проведения дистанционной гамма-терапии [8].

В итоге следует сказать, что анализ данных об исходном уровне гиперпролактинемии позволяет прогнозировать влияние дистанционной гамма-терапии на содержание этого гомона в крови у больных с акромегалией. Различие колебаний пролактина в крови после облучения в зависимости от его исходного уровня, по нашему мнению, может в ряде случаев указывать на разные причины гиперпролактинемии. У больных с исходной гиперпролактинемией и акромегалией отсутствует корреляция между изменением содержания пролактина и соматотропного гормона в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян М.Р., Марова Е.И., Кирпатовская Л.Е. // *Вопр. нейрохир.* – 1989. – Вып.5. – С.32-34.
2. Дедов И.И., Молитвословова Н.И. // *Пробл. эндокринолог.* – 1992. – №2. – С.14-16.
3. Жвирска-Корчала К., Зых Ф., Илевич Л. и др. // *Стоматология.* – 1993. – №2. – С.52-54.
4. Марова Е.И., Авакян М.Р., Подлящук Е.Л. и др. // *Пробл. эндокринолог.* – 1991. – №1. – С.22-25.
5. Топар К., Ковач К., Хорват Е. // *Арх. патологии.* – 1997. – №3. – С.7-17.
6. Boggild M.D., Jenkinson S., Pistorello M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1994. – V.78, № 2. – P. 387-392.
7. Gasser R.W., Mueller-Holzner E., Scrabl F. et al. // *Acta endocrinol.* – 1987. – V.116. – P.253-259.
8. Johnston D.G., Holl K., Kendall-Taylor P. et al. // *Clin. endocrinol.* – 1986. – V.24, №6. – P. 675-685.
9. Moran A., Asa S.L., Kovacs K. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – V. 323, № 56. – P. 322-327.