

4. Bederson J.B., von Ammon K., Wichman W.W. et al. // *Neurosurgery*. – 1991. – V. 28. – P. 646-651.
5. Bruce J.N., Fetell M.R. // *Merritt's textbook of neurology*. 9-th ed. – Williams & Wilkins. – 1995. – P. 326-329.
6. Collins R. D. Algorithmic approach to treatment. – Williams & Wilkins. – 1997. – P. 4.
7. Enzmann D.R., O'Donohue J. // *Am. J. Neuroradiol.* – 1987. – V. 8. – P. 99-106.
8. Glasscock M.E., Hays J.W., Minor L.B. et al. // *J. Neurosurg.* – 1993. – V. 78. – P. 870.
9. Harner S.G., Daube J.R., Ebersold M.J. et al. // *Mayo Clin. Proc.* – 1987. – V. 62. – P. 92-102.
10. Harner S.G., Laws E.R. (Jr.) // *Mayo Clin. Proc.* – 1983. – V. 58. – P. 721-728.
11. Hart R.G., Gardner D.P., Howieson J. // *Neurology*. – 1983. – V. 33. – P. 211-221.
12. Kasantikul V., Netsky M.G., Glasscock M.E. et al. // *J. Neurosurg.* – 1980 – V. 52. – P. 28-35.
13. Martuza R.L., Ojemann R.G. // *Neurosurgery*. – 1982. – V. 10. – P. 1-12.
14. Mikhael M.A., Ciric I.S., Wolff A.P. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1987. – V. 11. – P. 232-235.
15. Moskowitz N., Long D.M. // *Neurosurg. Quart.* – 1991. – № 1. – P. 2-18.

УРОВЕНЬ СЕКРЕЦИИ СТЕРОИДОВ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО УСТРАНЕНИЯ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА

*Н.А. Майстренко, Г.С. Колесникова, А.Г. Вавилов,
А.И. Махновский*

Российская ВМА, Эндокринологический научный центр РАМН

Супраренэктомия по-прежнему остается одним из основных методов лечения больных с синдромом Иценко–Кушинга (СИК). При обнаружении гиперплазии или светлоклеточной аденомы коры надпочечников операцией выбора является двусторонняя тотальная супраренэктомия, после которой, как правило, осуществляется пожизненная заместительная гормональная терапия. После односторонней супраренэктомии, производимой по поводу автономной кортизол-продуцирующей аденомы надпочечника, заместительная терапия также показана многим пациентам.

Вместе с тем, известны клинические наблюдения, когда даже после удаления обоих надпочечников больные обходятся без приема гормональных препаратов, сохраняя при этом удовлетворительное самочувствие и работоспособность [5, 9-12]. Описывая случаи сохраненной или возобновленной эндогенной продукции глюкокортикоидов после тотальной супраренэктомии, отмечают заметный уровень кортизола в крови обследованных больных [2,7,14,18]. Авторы, однако, не приводят сведений об уровне эндогенных предшественников стероидных гормонов, и, таким образом, конкретные механизмы стероидогенеза в отдаленные сроки после устранения клинических проявлений СИК по-прежнему не известны.

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых этапов стероидогенеза в отдаленные сроки после операций на

надпочечниках у больных с различными клиническими формами эндогенного гиперкортизолизма.

В клинике абдоминальной хирургии Российской Военно-медицинской академии оперативные вмешательства на надпочечниках осуществлены у 201 больного с синдромом Иценко-Кушинга. У 103 из них изучена потребность в заместительной гормональной терапии, при этом большинство пациентов получало кортизон-ацетат в суточной дозе 25-100 мг (табл.1).

Таблица 1

Распределение больных по потребности в заместительной гормональной терапии в отдаленные сроки после оперативного устранения эндогенного гиперкортизолизма

Группы больных	Без заместительной терапии	Доза заместительной гормональной терапии в пересчете на кортизона ацетат, мг/сут		
		до 25	до 100	более 100
После двусторонней супраренэктомии (безопухолевые формы и светлоклеточные аденомы мономорфного строения), n=53	5,4 %	8,1 %	78,4 %	8,1 %
После односторонней супраренэктомии (темноклеточные аденомы полиморфного строения), n=50	44,4 %	27,8 %	22,2 %	5,6 %

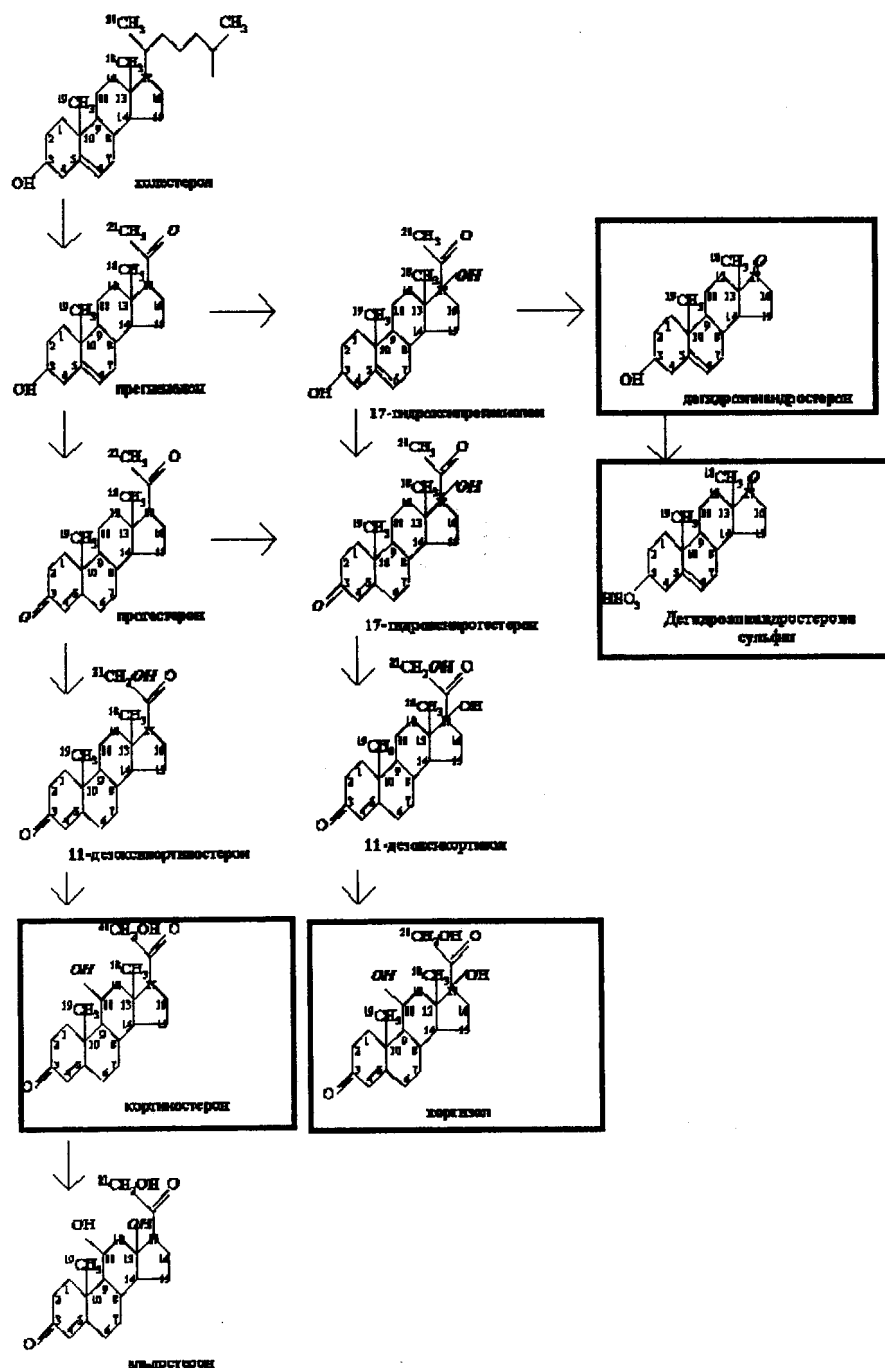
У 18 больных (2 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 20 до 46 лет было проведено целенаправленное исследование стероидогенеза в отдаленные сроки после супраренэктомии. В том числе 5 пациентов обследованы через 3 года после удаления обоих надпочечников, не содержащих опухоли, 6 других пациентов – через 10 лет после аналогичного вмешательства, 7 больных – через 3 года после удаления автономной кортизол-продуцирующей аденомы надпочечника (сохранился один надпочечник). Заместительная терапия осуществлялась кортизоном в дозе 25-100 мг/сут у больных без обоих надпочечников, а после удаления опухоли такая терапия проводилась нерегулярно или эпизодически.

Состояние стероидогенеза оценивали по содержанию в плазме крови кортизола (F), кортикостерона (B), дегидроэпиандростерона-сульфата (DHA-S) и дегидроэпиандростерона свободного (DHA св.) с помощью радиоиммунологического метода. При этом использованы наборы реагентов на базе высокоспецифических сывороток, полученных в лаборатории гормональных исследований ВЭНЦ РАМН. Выбор именно этих гормональных показателей связан с возможностью достоверно оценивать по их величине продукцию глюко- и предшественника минералокортикоидов B, а также андрогенов – по свободной и конъюгированной фракциям DHA (схема 1).

Статистическая обработка результатов проведена по Стьюденту.

Схема 1

СХЕМА СТЕРОИДОГЕНЕЗА В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ (Баранов В.Г., Нечай А.И., 1988)



Характер взаимосвязи центрального и периферического звеньев гипоталамо-адренокортикальной системы оценивали по результатам проб с 2 мг и 8 мг дексаметазона (ДМЗ), проводимым по классической методике Лиддля (1961). Прием кортизона с замести-

тельной целью прекращали за 36 часов до приема первой дозы ДМЗ. Забор крови для определения содержания гормонов производили в утреннее (9.00) и вечернее (21.00) время до приема ДМЗ (фоновое исследование) и на 3-й день приема ДМЗ в дозе 2 мг/сут и 8 мг/сут.

Результаты определения содержания кортизола в плазме крови больных представлены на рис. 1. Показано, что у пациентов без обоих надпочечников в условиях отмены заместительной терапии уровень кортизола не превышает 60 нмоль/л, что значительно меньше нижней границы нормы (160 нмоль/л).

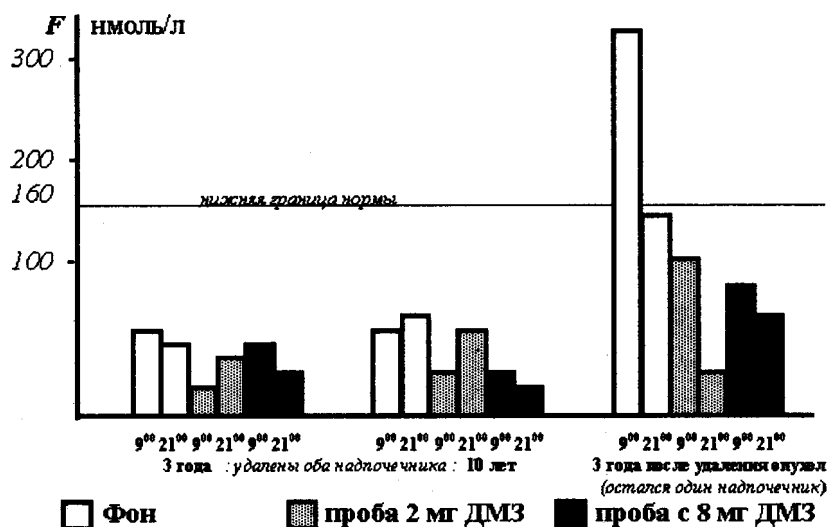


Рис. 1. Содержание кортизола в плазме крови у больных после супраренэктомии.

Через 3 года после удаления обоих надпочечников реакция на введение дексаметазона менее выражена, чем через 10 лет после двусторонней супраренэктомии, когда отмечается достоверное снижение уровня кортизола даже в утреннее время (9.00) при пробе с 2 мг ДМЗ, а также в 9.00 и 21.00 при пробе с 8 мг ДМЗ. В то же время у больных через 3 года после удаления автономной кортизол-продуцирующей опухоли надпочечника (с сохраненным одним надпочечником) средний уровень кортизола в плазме крови $347,30 \pm 75,60$ нмоль/л и реакция на проведение проб с 2 мг и 8 мг ДМЗ были такими же, как у здоровых лиц.

Уровень кортикостерона (рис. 2) у всех больных, как в группе после двусторонней супраренэктомии, так и в группе перенесших одностороннюю супраренэктомию с удалением опухоли, в отдаленные сроки после операции был значительно ниже нормы при "фоновом" исследовании (в 4-12 раз). Особое внимание привлекает динамика уровня кортикостерона при проведении дексаметазоновых проб через 10 лет после удаления обоих надпочечников. В частности, в вечернее время (21.00) уровень кортикостерона оказался значительно (в 3-5 раз) выше, чем в утреннее (9.00) и при пробе с 2 мг, и при пробе с 8 мг ДМЗ. Поскольку через 3 года после

удаления надпочечников подобная реакция не отмечена, можно предположить, что “парадоксальный” суточный ритм кортикостерона формируется в более отдаленные сроки. В среднем при проведении пробы с 2 мг ДМЗ в вечернее время уровень кортикостерона всего лишь в 2 раза ниже нормы ($4,70 \pm 2,90$ нмоль/л), а при пробе с 8 мг ДМЗ даже достигает нормального ($10,40 \pm 3,90$ нмоль/л). Концентрация В у больных с удаленной опухолью (сохранен один надпочечник) в “фоновых” пробах в 4 раза ниже нижней границы нормы. Реакция на введение дексаметазона у них также “парадоксальная”, как и у пациентов без обоих надпочечников, хотя уровень кортикостерона в вечернее время возрастает у них не столь значительно – в 1,5-2 раза. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что к 10-летнему сроку после двусторонней супраренэктомии минералокортикоидная активность, оцениваемая по кортикостерону (предшественнику альдостерона), – более выражена, чем глюкокортикоидная (по кортизолу), при этом продукция В характеризуется независимостью от дексаметазона и “парадоксальным” суточным ритмом.

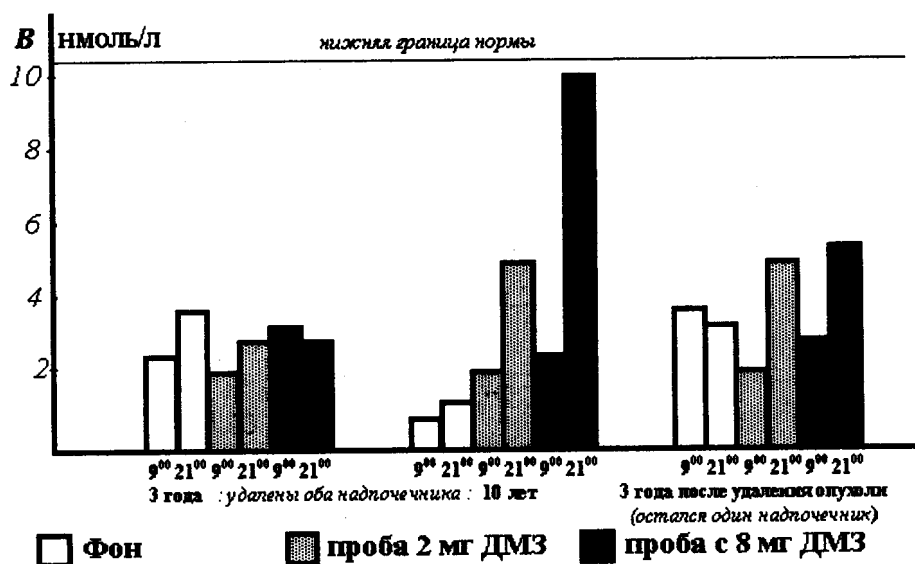


Рис. 2. Содержание кортикостерона у больных, перенесших супраренэктомию.

Вывод подтверждается следующим клиническим наблюдением:

Больной С, 23 лет, поступил в клинику с жалобами на быстрое развитие общей слабости и изменение внешнего вида – округление и покраснение лица, центрипетальное ожирение. Заболевание началось за 2 года до поступления с появления общей слабости, увеличения массы тела, развития онихомикоза. Через 4 месяца АД повысилось до 150/110 мм.рт.ст. Появились стрии на боковых поверхностях живота. Заподозрен, а затем подтвержден диагноз “синдром Иценко-Кушинга”. При исследовании суточного количества мочи установлено повышение экскреции 17-ОКС (146,3 мкмоль) и 17-КС (71,5 мкмоль). При пробе с 8 мг ДМЗ экскреция 17-ОКС снизилась на 50%. При компьютерной томографии органических изменений в гипофизе и надпочечниках выявлено не было. Консервативная терапия ингибиторами стероидогенеза и парлоделом была не-

эффективной. В связи с этим, с интервалом в 21 день были произведены левосторонняя и правосторонняя супраренэктомии. Надпочечники без опухоли: левый массой 7 г, при гистологическом исследовании – перестройка коркового слоя за счет скопления светлых клеток; правый массой 10 г, при исследовании выявлена аденоматозная гиперплазия с отдельными микроузелками из светлых клеток, расположенных в субкапсулярной зоне.

Заместительная гормональная терапия после выписки из клиники осуществлялась приемом кортизона ацетата перорально в дозе 50 мг/сут. В течение первых трех месяцев после операции изменился внешний вид, улучшилось самочувствие, нормализовалось АД. Уже через год после операции, считая себя здоровым, приступил к работе, связанной с существенной физической и эмоциональной нагрузкой. Кортизон-ацетат первые 4 года принимал регулярно в суточной дозе 25-50 мг, затем эпизодически, а через 7 лет после операции оказалось возможным отказаться от заместительной терапии. Были проанализированы данные обследования пациента через 16 лет после удаления обоих надпочечников: состояние удовлетворительное, эуортикоидное. АД 110/90-130/90 мм. рт.ст. Проведено также исследование суточной экскреции 17-ОКС и 17 КС, содержание кортизола и кортикостерона в плазме крови – “фоновое” и при пробе с 2 мг ДМЗ (табл.2).

Таблица 2

Показатели суточной экскреции 17-ОКС, 17-КС, кортизола и кортикостерона у больного через 7 лет после двусторонней супраренэктомии

Показатели	“Фон”		2 мг дексаметазона	
17-ОКС, мкмоль/сут	9,45		0	
17-КС, мкмоль/сут	10,0		26,2	
Кортизол, нмоль/л	в 9.00 110,4	в 9.00 2,9	в 9.00 13,8	в 21.00 0
Кортикостерон, нмоль/л	в 21.00 69,0	в 21.00 2,1	в 9.00 7,4	в 21.00 8,4

При компьютерной томографии – турецкое седло и гипофиз без патологических изменений. Область забрюшинного пространства соответствует топографическим особенностям после удаления обоих надпочечников. Пациент постоянно находится под динамическим наблюдением в клинике абдоминальной хирургии Военно-медицинской академии, в течение более 20 лет отмечается удовлетворительное состояние, расцениваемое как эуортикоидное, без приема гормональных препаратов. Работоспособность высокая, работает механиком плавдока.

Приведенное наблюдение наглядно демонстрирует возможность полного восстановления, по крайней мере клинически, глюко- и минералокортикоидной функции через несколько лет после удаления обоих надпочечников. Уровень определяемого кортизола и кортикостерона при этом заметно ниже принятой нормы. Вместе с тем введение дексаметазона в дозе 2 мг/сут приводит к “парадоксальному” повышению уровня плазменного кортикостерона практически до нормальных величин.

Значительный интерес представляет исследование в отдаленные сроки после устранения эндогенного гиперкортизолизма над-

почечниковых андрогенов. На рис.3 показано, что через 3 года и 10 лет после удаления обоих надпочечников концентрация ДНА св. при "фоновом" исследовании в среднем в 3 раза ниже нормы. Проведение дексаметазоновых проб существенно не изменяет ее. Интересно, что у пациентов через 3 года после удаления опухоли выявляется совершенно нормальный уровень ДНА св. и достоверное подавление его при пробах с ДМЗ. Следовательно, у больных этой группы можно предположить быструю (уже через 3 года) нормализацию механизмов продукции надпочечниковых андрогенов.

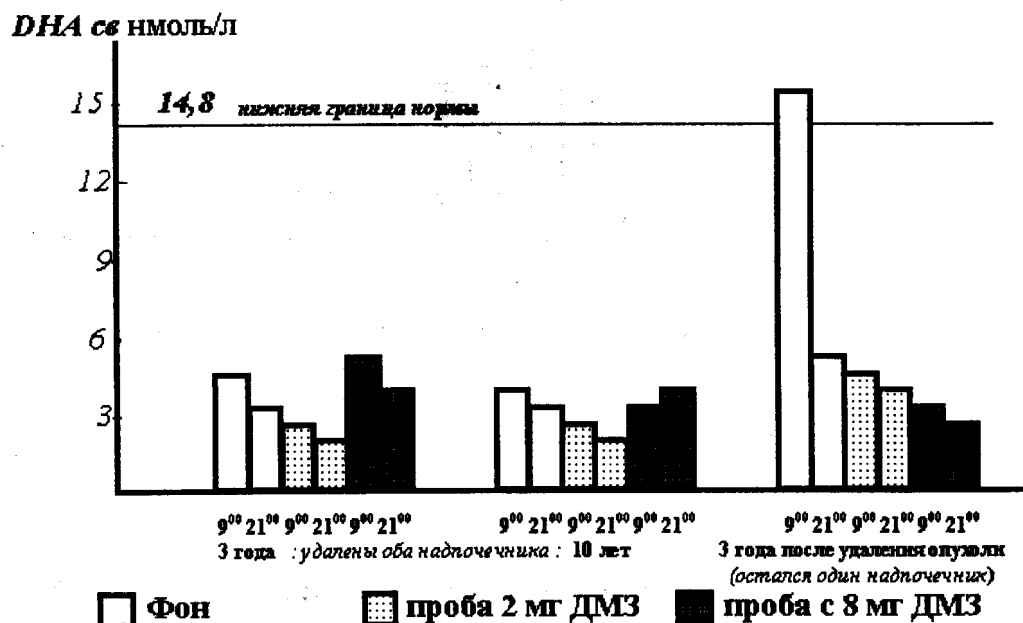


Рис.3. Уровень ДНА св через 3 года и 10 лет после супраренэктомии при фоновом исследовании и после дексаметазоновых проб.

Результаты определения ДНА-S в плазме пациентов всех групп представлены на рис.4. Обращает на себя внимание близкий к нормальному уровень этого гормона через 3 года после двусторонней супраренэктомии. Хотя его "фоновое" значение ($9.00 \pm 1370 \pm 810$ нмоль/л, $21.00 \pm 1607 \pm 958$ нмоль/л) и не достигает нижней границы нормы, но значительно превосходит уровень ДНА-S через 10 лет после удаления обоих надпочечников. Мы не исключаем роль возрастного фактора в формировании такого гормонального спектра через 10 лет после двусторонней супраренэктомии. Zumoff и соавт. [20] экспериментально показали уменьшение с возрастом концентрации ДНА и ДНА-S в плазме крови.

Обращает на себя внимание величина соотношения DHA-S/DNA св. , представленная в таблице 2 и графически на рис. 5

Данные, приведенные в таблице 2 и на рис.5, демонстрируют, что в относительно ранние сроки после удаления обоих надпочечников (через 3 года) в крови больных преобладает свободная фракция предшественников андрогенов – ДНА-S. Через 10 лет – свободный ДНА.

мерность характерна и для больных через 3 года после удаления опухоли.

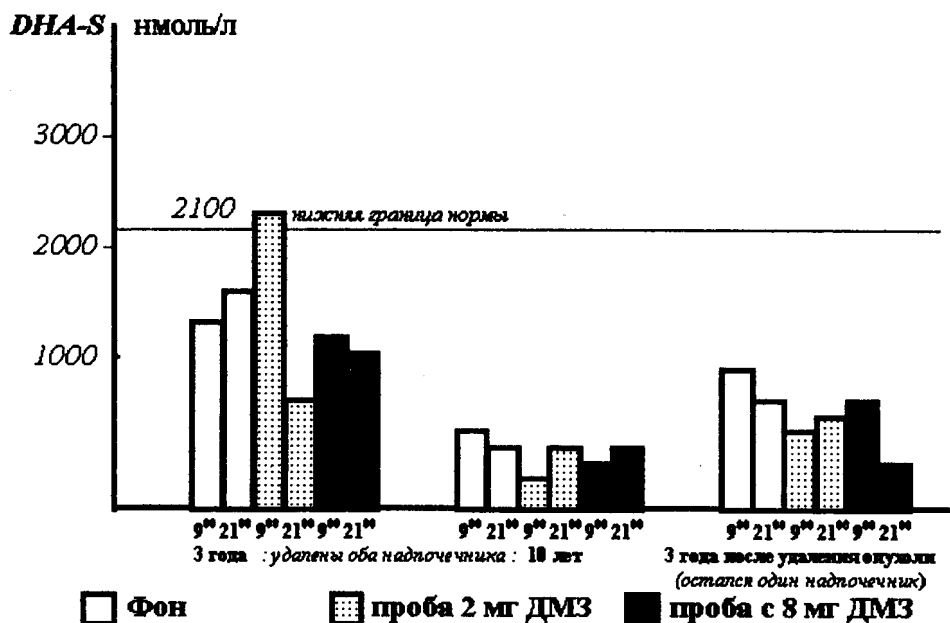


Рис.4.Уровень DHA-S в плазме крови у больных всех групп.

Таблица 3

Соотношение DHA-S / DHA св. в плазме крови больных после устранения эндогенного гиперкортизолизма

Этапы исследования	3 года после удаления обоих надпочечников	10 лет после удаления обоих надпочечников	3 года после удаления опухоли
фон 9.00	205,1	82,5	66,0
фон 21.00	361,7	85,2	118,0
2 мг ДМЗ 9.00	459,5	44,7	75,8
2 мг ДМЗ 21.00	173,8	104,0	102,6
8 мг ДМЗ 9.00	151,3	68,9	135,4
8 мг ДМЗ 21.00	201,9	73,8	96,0

Таким образом, исследование некоторых этапов стероидогенеза в отдаленные сроки после оперативного устранения эндогенного гиперкортизолизма показывает, что уже через 3 года после удаления обоих надпочечников и в дальнейшем отмечается заметная эндогенная глюко- и минералокортикоидная активность. Последняя, определяемая по уровню кортикостерона в крови, особенно выражена на фоне проведения дексаметазоновых проб. "Парадоксальность" обнаруженной реакции требует продолжения исследований в этом направлении.

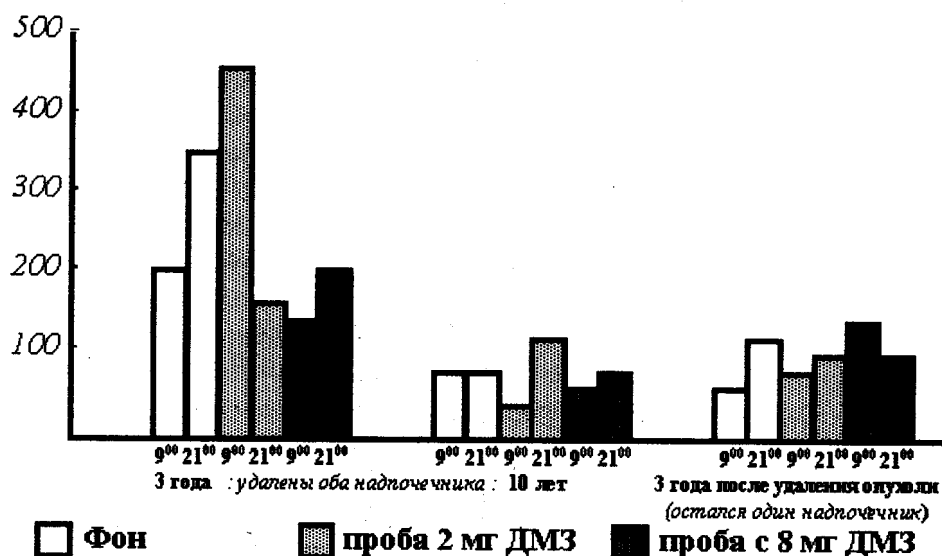
DHA-S/DHA св.

Рис.5. Соотношение DHA-S/DHA св. у больных после супраренэктомии.

Впервые отмечена достаточно высокая продукция предшественников андрогенов надпочечникового происхождения, особенно DHA св. через 3 года после удаления кортизол-продуцирующей опухоли. Характер реакции на дексаметазон у таких больных близок к нормальному.

Представляется вероятным, что восстановление стероидогенеза, и прежде всего, у больных без обоих надпочечников, обусловлено центральной стимуляцией aberrантной надпочечниковой ткани. Еще в 1966 году G.P.Kozak и соавт. [16], а позднее R.C.Urbancic и J.M.Georg [19] показали, что такая ткань, часто обнаруживаемая у новорожденных, впоследствии атрофируется, но иногда сохраняется, располагаясь в околопочечной клетчатке, в области мочевыводящих путей, мошонки, широкой маточной связки, влагалища, в средостении. Она встречается, как правило, в виде сочетания коркового вещества надпочечников с мозговым, либо только в виде коры. А.М.Уголев и О.С.Радбиль [8] указывает на исследования С.А. Булгакова (1981), который при перфузии изолированного абдоминального комплекса в эксперименте определял заметный уровень альдостерона, тестостерона и прогестерона. М.А.Жуковский и соавт. [4] отмечали, что aberrантные надпочечниковые образования могут даже стать источником избыточной секреции глюкокортикоидов, а также трансформироваться в гормонально-активное новообразование.

Таким образом, данные гормональных исследований и клинические наблюдения свидетельствуют, что через несколько лет после оперативного устранения эндогенного гиперкортизолизма даже у больных без обоих надпочечников возможна и показана коррекция стероидной терапии вплоть до ее отмены. Такая коррекция,

безусловно, должна быть этапной, строго индивидуальной, ее следует проводить в специализированных эндокринных стационарах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.Г., Нечай А.И. (ред) Синдром Иценко-Кушинга. – Л., 1988. – С. 51-71.
2. Вавилов А.Г., Трофимов В.М., Демко А.Е // II Всероссийский съезд эндокринологов: Тез. докл. – Челябинск, 1991. – С.224.
3. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., Воронцов В.И. и др. // Материалы 1-го Всеросс. симпозиума. – СПб., 1992. – С.8-13
4. Жуковский М.А. Керцман В.И., Зайратьянц В.Б. // Клин. мед. – 1969. – №8. – С.19-25.
5. Ильина О.И. Отдаленные результаты реабилитации больных после двусторонней тотальной адреналэктомии по поводу болезни Иценко-Кушинга / Автореф. канд. дисс. – М. – 1978. – 22 с.
6. Казеев К.Н., Куратёв Л.В., Базарова Э.Н., Серпуховитин С.Ю. Узловые вопросы хирургического лечения болезни Иценко-Кушинга. Хирургия надпочечников // Материалы 1-го Всеросс. симпозиума. – СПб., 1992, – С.21-22.
7. Трофимов В.М., Вавилов А.Г., Вишневская Е.В., Шустов С.Б. // Международный симпозиум "Физиология гипофизарно-адренокортикальной системы": Тез. докл. – Л. 1990. – С.191-192.
8. Штифс А.К., Галвиныш А.В., Круминя Г.А. // Вопр. эндокринол. – Тарту, 1984. – С.208-209.
9. Уголев А.М., Радбиль О.С. Гормоны пищеварительного тракта. – М., 1995. – С.73.
10. Bergan A., Haugen H.N., Flatmark A. // Acta chir. Scand. – 1978. – V.144, №1. – P.13-15.
11. Burnett A.N. et al. // J.Urol. – 1973. – V.109, №3. – P. 321-324.
12. Chalmers R.A., Mashiter K., Loplín M.F. // Lancet. –1981. – V.2, № 8257. – P. 1196-1199.
13. Cronin C., Igoe D., Duffy M.J., Cunnigogham S.K., McKenna T.J. // Clin. Endocrinol. – 1990. – V.33. – P. 27-33.
14. Ernest J., Ekman H. // Acta Endocrinol. – 1972. – V.69. Suppl.160. – P. 1-41.
15. Funder J.W // Clin. Endocr. – 1996. – V.45, №6. – P. 651-656.
16. Kozak G.P. et al. // Ann. Intern. Med. – 1966. – V.64, №4. – P. 778-785.
17. Kubota K. et al // Clin. Endocrinol. – 1996 – V.44, №1. – P. 111-116.
18. Tourniaire J. et al. // Lyon med. – 1975. – V. 233, № 8. – P. 799-804.
19. Urbanic R.C., Georg I.M. // Medician (Baltimore). – 1981. – V.60, №1. – P. 14-24.
20. Zumoff B. et al. // J.Clin.Endocr. Metab. – 1980. – V. 57. – P. 330-333.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И БОНЕФОСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОСТНЫХ ОСТЕОЛИТИЧЕСКИХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*П.Ю. Поляков, Н.А. Ларионова, О.А. Быченков,
В.Г. Моськин, Г.А. Сташук*
МОНИКИ

Несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных опухолей основных локализаций, у части больных развиваются отдаленные метастазы с поражением различных костей скелета. Частота метастатического поражения костей при злокачественных опухолях различной локализации неодинакова, но в целом оно наступает достаточно часто, в среднем достигая по сводным стати-