удаления инсулиномы статистически достоверная корреляция определяется между уровнем глюкозы и содержанием инсулина ($p < 0,05$) и между уровнем инсулина и содержанием С-пептида ($p < 0,05$).

Очень показательной для характеристики состояния углеводного обмена, как известно, является проба с голоданием. До операции получены типичные для ОГИ данные. Средние величины самого низкого уровня сахара крови были $1,72 \pm 0,28$ ммоль/л. Признаки глубокой гипогликемии появлялись в среднем через 7 ч после начала проведения пробы.

После удаления инсулиномы в сроки через 1 год и более показатели самого низкого уровня сахара в крови увеличились в 2 раза и достигли $3,48 \pm 0,13$ ммоль/л. Голод больные после удаления инсулиномы переносили так же, как и здоровые люди.

Результаты исследования уровня инсулина и С-пептида при проведении пробы с голоданием представлены в табл. 2. Как видно, до операции в момент наиболее низких показателей сахара крови при ОГИ вырабатывается большое количество инсулина и С-пептида. После удаления инсулиномы при такой же пробе с голоданием уровень инсулина и С-пептида значительно снижается и приближается к величинам, выявленным у здоровых лиц. Мы сравнивали полученные данные с показателями контрольной группы, состоящей из 11 человек в возрасте от 20 до 40 лет, не имевших заболеваний поджелудочной железы.

Уровень сахара при пробе с голоданием у больных после устранения гиперинсулинизма был более низким, чем в контрольной группе, хотя и находился в пределах нормальных величин, а уровень инсулина, не выходя за пределы нормы, превышал аналогичный показатель в контрольной группе здоровых людей.

Выводы

1. В характеристике углеводного обмена у больных с органическим гиперинсулинизмом целесообразно использовать пробу с двойной нагрузкой глюкозой.

2. Выраженные нарушения углеводного обмена у больных с ОГИ в отдаленные сроки после операции устраняются. Наступает клиническое выздоровление. В то же время при пробе

с голоданием средние величины уровня сахара в крови, инсулина и С-пептида не достигают соответствующих показателей в контрольной группе здоровых людей.

3. После удаления инсулиномы транзиторная гипергликемия сохраняется первые 2 нед после операционного периода. Нормализация показателей дневных колебаний уровня сахара происходит на 3-й неделе после устранения гиперинсулинизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубицкий А. Е., Кожара С. А., Лифшиц Ю. З., Мельник И. Ф. // Клин. хир.— 1987.— № 11.— С. 26—28.
2. Николаев О. В., Вейнберг Э. Г. Инсулома.— М., 1968.— С. 76—100; 152—180.
3. Шурыгин Д. Я., Попов С. Е. Пособие по клинической эндокринологии.— М., 1968.— С. 141—143.
4. Garcia Lopez J. M., De La Fuente A., To mé Ma A., Caberaz-Cerrato J. // Horm. Metab. Res.— 1987.— Vol. 19, N 4.— P. 160—163.
5. Hale P. J., Natrass M. // Clin. Endocr.— 1989.— Vol. 30, N 1.— P. 29—38.
6. Koivisto V., Yki-Järvinen H., Hartling S. G. et al. // J. clin. Endocr.— 1986.— Vol. 63, N 5.— P. 1117—1120.
7. Vao Chong-Zheng, Zeng-Xian-jin, Nin Zhan-po // Chin. med. J.— 1984.— Vol. 97, N 1.— P. 57—60.
8. Zeng-Xian-jin, Vao chong-Zheng, Zhong Shou xian et al. // Ibid.— 1983.— Vol. 96, N 8.— P. 575—582.

Поступила 21.02.92

V. M. Trofimov, V. I. Mazurov, V. F. Arkhipov, N. N. Klimko — SOME CARBOHYDRATE METABOLISM PARAMETERS IN THE PATIENTS PRIOR TO AND AFTER REMOVAL OF INSULINOMA

Summary. Measurements of the daily fluctuations in the sugar blood levels, fasting test, the double glucose tolerance test, and measurements of the blood insulin and C peptide levels were carried out in 13 patients with organic hyperinsulinism prior to insulinoma removal and in the immediate and late periods after it. The double glucose tolerance test was for the first time used to study carbohydrate metabolism in patients with organic hyperinsulinism. The curve of this test in insulinoma patients was found to resemble that in health, though with lower levels and a more abrupt lowering of its end section. This feature may be used to define the origin of hyper insulinism. No correlation between the blood glucose, insulin, and C peptide levels was detectable before surgery in this patient population. After surgery the imbalance in these three parameters relationships is eliminated. Carbohydrate metabolism parameters normalized after the operation; the lowest blood sugar level was increased twofold in the fasting test. Transitory hyperglycemia persisted for two weeks after elimination of hyperinsulinism. Daily fluctuations in the blood sugar levels normalize during the third week after surgery.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.453-008.61-07+616.453-008.61-089

С. Ю. Серпуховитин, Ю. К. Трунин, С. Д. Арапова

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИКРОКОРТИКОТРОПИНОМ

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

За последние годы подходы к лечению болезни Иценко—Кушинга претерпели большие изменения. В настоящее время используются четыре основных метода: хирургические вмешательства на гипофизе, облучение гипофиза, удаление надпочечников, медикаментозная терапия.

Важным шагом явилось внедрение микрохи-

рургической техники для селективного удаления микроаденом гипофиза. Этот метод позволяет добиться полного выздоровления у 90 % больных с болезнью Иценко—Кушинга [3—6, 8].

В настоящее время в случаях выявления с помощью современных рентгенологических методов или магнитно-резонансной томографии микро-

Средние значения уровня гормонов в предоперационном периоде

Гормон	Норма	Группа	
		1-я	2-я
Кортизол (кровь), нмоль/л:			
утром	250—650	700,6±50,4	530,5±140,3
вечером	130—270	960,4±44,3	340,4±67,8
Кортизол (моча), мкг/сут	200—550	600±39,8	550,4±49,4
Дегидроэпиандростерона сульфат (моча), мкг/сут	250—700	904±96,2	720,3±34,2
АКТГ, пмоль/л	2,2—22	101,4±2,1	24,2±1,9
СТГ, нг/мл	7	4±2	6±1
ТТГ, мЕД/л	0,2—3,5	1,29±0,5	2,1±1,4
Пролактин, мЕД/л	50—300	290±90,0	260±40,0
ЛГ, ЕД/л	3,0—10	7±5	6,4±2,5
ФСГ, ЕД/л	1,0—10	5,5±2,3	4,9±3,4

аденомы гипофиза предпочтение должно отдаваться трансфеноидальному удалению опухоли гипофиза. Если же методы топической диагностики не дали результата, целесообразно воздержаться от операции, так как гиперплазия кортикотрофов может быть вызвана гиперактивностью нейрогипоталамических механизмов, контролирующих секрецию АКТГ. В подобных случаях даже гипофизэктомия не приведет к выздоровлению больного [1, 2, 7, 9, 10].

В настоящей работе анализируются результаты, полученные при лечении болезни Иценко—Кушинга методом трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза. Изучен уровень тропных гормонов до и после операции, а также корреляционная связь между рентгенологическими и интраоперационными находками. Мы приводим сведения о 10 больных с болезнью Иценко—Кушинга, вызванной аденомой гипофиза. Эти пациенты были оперированы в период с 1989 по 1991 г.

Материалы и методы

Находились под наблюдением 10 больных (9 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 18 до 30 лет. Средняя продолжительность заболевания равна 6 годам. Наиболее частыми симптомами заболевания были «лунообразное» лицо, стрии, повышение артериального давления, гирсутизм, утомляемость, диспластическое ожирение, остеопороз, гиперпигментация, аменорея, сахарный диабет, снижение либидо, изменения психики, головная боль, лакторея. Ни у одного из больных не было зрительных нарушений, связанных с опухолью гипофиза.

Из 10 больных 6 проводилось лечение до операции: 2 подвергались лучевой терапии на межучточно-гипофизарную

область за 1—1,5 года до операции; 2 — получали медикаментозную терапию (парлодел, хлодитан) в течение 6—10 мес и 2 — комбинированную терапию. Стойкой ремиссии ни у одного из этих больных получить не удалось.

Уровень гормонов в крови определяли в предоперационном периоде и через 6—10 дней после операции. Эти исследования включали определение экскреции свободного кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата с мочой, циркадного ритма уровня кортизола и АКТГ в крови. Все исследования проводили радиоиммунологическим методом. Для получения более точных результатов уровень свободного кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата в моче определяли в пересчете на 1 г креатинина. Кроме того, для изучения функции гипофиза исследовали уровень других тропных гормонов крови: СТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина.

Всем 10 больным была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастным усилением и забрюшинного пространства. У 6 больных проведена ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) гипофиза.

Результаты и их обсуждение

Полученные показатели уровня гормонов в крови и моче у больных с болезнью Иценко—Кушинга были не всегда однозначны в предоперационном периоде, что заставило нас разделить больных на 2 основные группы. У больных с болезнью Иценко—Кушинга 1-й группы ($n=6$) наблюдались повышение уровня свободного кортизола в крови и моче, изменение суточного ритма содержания кортизола и нормальная реакция подавления при проведении большой дексаметазоновой пробы. Причем в этой группе оказались больные, ранее не лечившиеся или подвергшиеся только лучевой терапии. У больных 2-й группы ($n=4$) также отмечалось повышение уровня свободного кортизола в крови и моче, но наблюдались относительное сохранение суточного ритма содержания кортизола и «отрицательная» реакция при проведении большой дексаметазоновой пробы (табл. 1).

Как видно из табл. 1, для больных 2-й группы характерен более высокий уровень АКТГ в плазме по сравнению с больными 1-й группы. Из остальных тропных гормонов повышенным был уровень пролактина у 3 больных, из них у 2 была лакторея, причем уровень пролактина у них был повышен незначительно и составлял в среднем 200 мЕД/л. Отклонений от нормы содержание СТГ и ТТГ не имело. Отмечалось незначительное снижение уровня ЛГ у 2 больных, уровень ФСГ также был нормальным.

Таблица 2

Эффективность методов, используемых для топической диагностики аденомы гипофиза

Аденома	Рентгено-графия		КТ		ЯМРТ		Опера-ция
	+	—	+	—	+	—	
Микроаденома	0	0	6	1	6	0	8
Предполагае-мая микроаде-нома	0	0	1	0	0	0	0
Макроаденома	3	0	2	0	0	0	2
Всего...	3	0	9	1	6	0	10

Средние значения гормональных показателей после операции

Гормон	1-я группа		2-я группа	
	положительный результат	отрицательный результат	положительный результат	отрицательный результат
Кортизол (кровь), нмоль/л:				
утром	284,2±115	676,4	268,4±134,5	720,3±120
вечером	150,4±88,4	270	154,6±64	265,4±63
Кортизол (моча), мкг/сут	240±64	560	200,7±46	580±94,2
Дегидроэпандростерона сульфат (моча), мкг/сут	180,8±40,6	700,8	264,4±72	720±122,1
АКТГ, пмоль/л	3,2±2,5	24	2,4±1,6	26,8±5,7
СТГ, нг/мл	3,6±1,4	4	2,1±1,4	3,2±2,1
ТТГ, мЕД/л	2,4±1,1	2,5	2,0±1,4	3,1±1,1
Пролактин, мЕД/л	159±72,6	260,4	230±120	170±38
ЛГ, ЕД/л	5,4±2,9	7,6	4,9±2,4	9,4±2,7
ФСГ, ЕД/л	6,1±3,8	5,7	7,6±2,5	4,5±1,2

Рентгенологическое исследование черепа выявило изменения со стороны турецкого седла (незначительное увеличение последнего, а также наличие остеопороза спинки) только у 3 больных. Кроме того, у 2 больных выявлена двухконтурность дна турецкого седла.

Из 10 больных, которым была произведена КТ гипофиза с контрастным усилением, микроаденома была визуализирована у 7 больных. Это демонстрирует высокий процент разрешающей способности метода, так как у 6 больных на операции были обнаружены микроаденомы, по локализации совпадающие с томографическими находками. По плотности аденомы гипофиза распределились следующим образом: гиподенсивные у 3 больных, гиперденсивные у 2 и изоденсивные также у 2 больных. У 2 больных были обнаружены макроаденомы: у одного с инфрасellarным ростом, распространяющимся в основную пазуху, и у другого с латероселлярным ростом вправо, прорастая в кавернозный синус. У 1 больного данных, свидетельствующих об аденоме гипофиза, не было.

При КТ забрюшинного пространства во всех случаях обнаруживали гиперплазированные надпочечники без признаков опухоли.

При ЯМРТ гипофиза микроаденомы были обнаружены у всех 6 обследованных больных. Причем данные ЯМРТ и КТ не совпали у одного больного, однако интраоперационно подтверждена правильность заключения ЯМРТ, которая показала аденому справа, тогда как по данным КТ микроаденома располагалась центрально. Подобные результаты заставляют нас предположить, что проведение ЯМРТ у больных с болезнью Иценко—Кушинга является обязательным.

ЯМРТ надпочечников по результатам ничуть не уступала КТ. В табл. 2 приведены результаты топографической диагностики образований турецкого седла.

У всех 10 больных было проведено оперативное лечение: у 2 с макроаденомами — трансфеноидальная аденомэктомия и у 8 с микроаденомами — трансфеноидальная селективная аденомэктомия.

У 2 больных с макроаденомами поиски и удаление опухоли особых затруднений не вызвали. В обоих случаях опухоли были мягкой консистенции, легко удаляемые отсосом и ложечкой.

Таким образом, интраоперационно мы не нашли

подтверждения полученным при КТ признакам прорастания опухоли инфраселлярно и в кавернозный синус.

Иначе обстояло дело с хирургическим удалением микроаденом. Основные трудности встретились нам именно при поиске опухоли. Хотя большинство микроаденом располагалось поверхностно в аденогипофизе, тем не менее некоторые находились глубоко в гипофизе и при поиске их приходилось рассекать ткань последнего на несколько частей. При визуальном контроле фактическую помощь оказывало то, что ткань опухоли в каждом случае была более белой, чем окружающая нормальная ткань железы и, кроме того, по консистенции более мягкой. Диаметр удаляемых микроаденом составлял от 3 до 8 мм, как по данным КТ и ЯМРТ, так и по оперативным находкам. Ни одному больному не было выполнено тотальной или гемигипофизэктомии.

У 4 больных интраоперационно микроаденомы идентифицированы в правой части аденогипофиза, что соответствовало данным дооперационной диагностики. У 2 больных микроаденомы обнаружены в левой части железы и у 1 больного в центральной части, что также соответствовало предполагаемому топическому диагнозу.

Кроме того, у 1 больной микроаденома, располагавшаяся на границе адено- и нейрогипофиза и визуальное практически не отличимая от последнего, была обнаружена только после четырехкратной микродиссекции аденогипофиза.

Все удаленные микроаденомы были верифицированы при гистологическом обследовании как кортикотропиномы. Таким образом, опухоли были найдены во время операции у всех 10 больных.

Летальных исходов во время операции или в ближайшем послеоперационном периоде не было.

Из осложнений нам встретились следующие: у одной больной развилась послеоперационная ликворея, которая была купирована консервативными мероприятиями, у другого — несахарный диабет, продолжавшийся 9 мес после операции.

Неврологических нарушений, связанных с операцией, не было ни у одного больного.

Уровень гормонов определяли через 6—10 дней после операции. Выявлено, что в 1-й группе больных ремиссия достигнута у 5, а во 2-й — у 2. Всего полная ремиссия, по данным клинического развития и содержанию гормонов,

достигнута у 7 (70 %) больных, из оставшихся 3 больных у 2 отмечалось улучшение общего состояния, но уровень гормонов оставался повышенным и у 1 больного в последующем была обнаружена кортиколиберинпродуцирующая опухоль легкого. В табл. 3 приведены результаты гормональных исследований у больных обеих групп после операции.

Выводы

1. При болезни Иценко—Кушинга в диагностический комплекс в обязательном порядке должны быть включены КТ и ЯМРТ гипофиза.

2. Методом выбора лечения при болезни Иценко—Кушинга, вызванной аденомой гипофиза, должна стать операция, а именно транс-сфеноидальная аденомэктомия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова И. Н., Тяпина Р. С. // Вопр. нейрохир.— 1987.— № 3.— С. 52—60.
2. Коновалов А. Н., Федоров С. Н., Соколов А. Ф. и др. // Там же.— 1984.— № 3.— С. 3—9.
3. Марова Е. И., Бухман А. И., Кирпатовская Л. Е. и др. // Пробл. эндокринол.— 1986.— № 6.— С. 66—71.
4. Трунин Ю. К., Фаллер Т. О., Снигирева Р. Я. и др. // Вопр. нейрохир.— 1989.— № 5.— С. 18—21.

© А. А. ИВЛЕВ, Н. П. ГОНЧАРОВ, 1993

УДК 616.43/45-07:616.152.26-073.916

А. А. Ивлев, Н. П. Гончаров

ИЗОТОПНЫЙ СОСТАВ УГЛЕРОДА ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Биохимическая лаборатория гормонального анализа (зав.— проф. Н. П. Гончаров) Эндокринологического научного центра (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Весьма скудные экспериментальные данные об изотопном составе углерода органов и тканей человека [14, 16] свидетельствуют о наличии небольших различий между ними в содержании тяжелого изотопа ^{13}C *. Установлено также, что изотопный состав углерода животных организмов, включая человека, отражает изотопный состав углерода их диеты [11, 12, 15, 17]. Обнаружение изотопных различий углерода биохимических фракций, отдельных метаболитов и их фрагментов, выделенных из биомассы организмов разного уровня организации [1, 2, 12 и др.], привело к выводу, что живая клетка способна разделять изотопы. Была предпринята эмпирическая попытка использовать это обстоятельство

* Принято содержание изотопа ^{13}C в углеродсодержащих образцах измерять в единицах $\delta^{13}\text{C}$, представляющих нормированную разность отношений изотопных концентраций ^{13}C и ^{12}C в образце и стандарте относительно стандарта, т. е.

$$\delta^{13}\text{C} \text{ ‰} = \frac{[^{13}\text{C}/^{12}\text{C}]_{\text{обр}} - [^{13}\text{C}/^{12}\text{C}]_{\text{ст}}}{[^{13}\text{C}/^{12}\text{C}]_{\text{ст}}} \cdot 10^3.$$

В качестве общепринятого международного стандарта используется углерод карбоната кальция окаменелости Belemnite Americana формации Пи — Ди (Юж. Каролина, США), в котором отношение концентраций ^{13}C и ^{12}C составляет $1123 \cdot 10^{-5}$ [10].

5. Федоров С. Н. // Там же.— С. 3—7.
6. Boggan J. E., Tyrrel J. B., Wilson C. B. // J. Neurosurg.— 1983.— Vol. 59.— P. 195—200.
7. Chandler W. F., Schteingart D. E. // Clin. Neurosurg.— 1986.— Vol. 33.— P. 553—562.
8. Hardy J. // Canad. J. Neurol.— 1982.— Sci. 9.— P. 375—380.
9. Leavens Milam E. // Cancer Bull.— 1987.— Vol. 39, N 6.— P. 311—317.
10. Oldfield E. H., Chrousos G. P., Schulte H. M. et al. // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 312.— P. 100—103.

Поступила 21.02.92

S. Yu. Serpukhovitin, Yu. K. Trunin, S. D. Arapova —
DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF MICROCOR-
TICOTROPINOMAS

Summary. Microsurgical selective removal of hypophyseal adenomas is more and more frequently used in the treatment of Icenko-Cushing's disease of late. This permits complete cure of approximately 90 % of the patients. Ten patients with this disease, induced by corticotropinoma, were observed. The hormonal methods, as well as computer-aided tomography and NMR tomography, were used to diagnose the condition. A high resolving power of these methods for the diagnosis of this disease is noteworthy. The authors describe the method for microadenoma detection during the operation and present the data of hormonal studies after selective adenomectomy. They emphasize that in cases when clinical data are supported by the hormonal and x-ray findings that confirm the presence of a microcorticotropinoma in Icenko-Cushing's disease transsphenoidal adenomectomy must be the method of choice for the treatment of such patients.

для медицинской диагностики и найти различие в изотопном составе углерода здоровой ткани и ткани, пораженной злокачественной опухолью у человека [14]. Однако статистически значимых различий обнаружить не удалось.

Выявление основных особенностей механизма изотопного фракционирования углерода в живой клетке [4, 5] стимулировало новые попытки исследовать изотопные характеристики человека и их связь с состоянием организма [6, 7]. Было найдено, что изотопный состав углерода волос человека не остается постоянным, а испытывает аperiодические колебания с амплитудой $4-6 \text{ ‰}$ через неравные промежутки времени — от 10 дней до 3 нед. Установлено, что амплитуда колебаний зависит от состояния организма испытуемого. В одном из случаев [7] было обнаружено резкое обогащение углерода волос изотопом ^{13}C , коррелировавшее с ухудшением его состояния с последующим восстановлением изотопного состава углерода до нормального уровня. Эти изменения нашли адекватное объяснение в соответствии с предложенным ранее механизмом клеточного фракционирования изотопов углерода [4, 5].

В настоящей работе мы попытались в рамках упомянутого механизма найти связь между изотопными характеристиками человека и изменением