

**«ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА И ИХ ВКЛАДА В
РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И
СМЕРТНОСТИ»**

Руководитель темы

Гринева Е.Н.

Ответственный исполнитель

Цой У.А.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы, директор института

эндокринологии, д.м.н., профессор Е.Н. Гринева

Ответственный исполнитель, в.н.с. института

эндокринологии, к.м.н. У.А. Цой

Исполнители темы:

Директор института молекулярной биологии и генетики, к.м.н. А.А. Костарева

Зав. НИЛ Патоморфологии, д.м.н. Л. Б. Митрофанова

Зав. НИЛ электрофизиологии кровообращения, к.м.н. Т.В. Трешкур

Зав. НИО клинической физиологии кровообращения к.м.н. А.В. Козленок

Старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и лечения артериальной гипертензии, д.м.н. Ю.В. Свиряев

Зав. НИЛ сосудистых осложнений сахарного диабета Института эндокринологии, д.м.н. А.Ю. Бабенко

Ст.н.с. Института эндокринологии, к.м.н. А.Б. Далматова

Зав. Центральной клинико-диагностической лабораторией Е. Ю. Васильева

Ведущий научный сотрудник НИО клинической физиологии
кровообращения д.м.н. А. В. Березина

Научный сотрудник НИЛ патогенеза и лечения артериальной гипертензии
Л.С. Коростовцева

Младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и лечения артериальной гипертензии А.П. Семенов

Врач ПАО П.А.Рязанов

Младший научный сотрудник НИЛ Патоморфологии О.В. Бещук

Цель работы: изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей опухолей гипофиза, а также особенностей поражения сердечно-сосудистой системы при этих заболеваниях.

Объектом исследования являются взрослые пациенты с гормонально-активными (продуцирующими гормон роста, адренкортикотропный гормон, пролактин) и гормонально неактивными опухолями гипофиза.

В ходе работы разработана и внедрена методика совместного проведения кардиопульмонального теста и стрессЭХОКГ для ранней диагностики поражения миокарда при акромегалии, начато обследование пациентов, выполнено 3 исследования.

С целью изучения частоты нарушений дыхания во сне (НДС) у пациентов с активной акромегалией, уточнения факторов, влияющих на индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), а также, для выявления особенностей обструктивного апноэ во сне (ОАС) у больных акромегалией в сравнении с пациентами с ОАС без акромегалии было обследовано 50 пациентов с активной акромегалией и создано две группы контроля. Первая группа контроля не отличалась по индексу массы тела от исследуемой группы. Вторая группа контроля не отличалась по индексу апноэ-гипопноэ (ИАГ) от больных акромегалией. Всем пациентам было выполнено полисомнографическое исследование. НДС были обнаружены у 40 (80%) пациентов. Во всех случаях было выявлено обструктивное апноэ. По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие взаимосвязей между ИАГ и полом ($r_s = -0,44$, $p < 0,002$) (у мужчин ИАГ был выше), ИМТ ($r_s =$

0,48, $p < 0,0005$), длительностью заболевания ($r_s = 0,34$, $p < 0,03$) и ИФР-1 ($r_s = 0,30$, $p < 0,04$). Не было выявлено корреляции между ИАГ и возрастом, максимальным размером аденомы и уровнем ГР. При сравнении с первой контрольной группой в группе больных акромегалией медиана ИАГ была значимо выше [16 (1-92) и 4,7 (0-31,3) эпизодов в час сна; $p < 0,001$]. При сравнении со второй контрольной группой медиана ИМТ была значимо выше в контрольной группе (29,2 (19,9-44,3) и 35 (24-56) кг/м², $p < 0,001$). Таким образом, по нашим данным, частота выявления НДС среди больных активной акромегалией составила 80%, преобладали обструктивные нарушения. Была выявлена положительная взаимосвязь между тяжестью НДС и ИМТ, длительностью акромегалии и уровнем ИФР-1. По сравнению с контролем, у пациентов с акромегалией сходные по тяжести НДС развивались при меньшем ИМТ, а при сопоставимом ИМТ у больных с активной акромегалией выявлялись более тяжелые НДС. Результаты нашей работы подтверждают необходимость раннего обследования всех пациентов с активной акромегалией с целью диагностики НДС, учитывая тот факт, что наличие ОАС увеличивает риск сердечно-сосудистых и метаболических нарушений.

Для изучения маркеров электрической нестабильности миокарда обследовано 20 пациентов с активной акромегалией. Желудочковые нарушения ритма выявлены более чем у половины пациентов, однако, в большинстве случаев они не отличались от ЖА, характерных для здоровых лиц. Среди пациентов с патологическим количеством ЖА ППЖ по результатам СУ ЭКГ были зарегистрированы только в случаях ЖА высоких градаций, что может служить указанием на вероятный неблагоприятный прогноз. Полученные данные подтверждают возможность применения СУ ЭКГ у больных акромегалией для выявления пациентов с высоким риском развития неблагоприятных ЖА.

Для оценки эффективности модификаций теста с инсулиновой гипогликемией в диагностике недостаточности передней доли гипофиза было обследовано 52

пациента. Были получены данные о том, что рекомендация по снижению дозы инсулина до 0,05ед/кг при высокой вероятности вторичной надпочечниковой недостаточности не оправдана и должна оставаться 0,1ед/кг.

Выполнена оценка роли расчета индекса антигена Ki-67 в прогнозировании клинического течения аденом гипофиза. Проанализированы данные 117пациентов, прооперированных по поводу различных аденом гипофиза. Согласно полученным данным не было выявлено корреляций между инвазивным ростом аденом гипофиза и индексом Ki-67. Индекс Ki-67 был выше, хотя и не достоверно, в группе пациентов, у которых развился рецидив аденомы меньше чем через 2 года.

Оценена экспрессия рецепторов к соматостатину 1-5 типов и допаминовых рецепторов 1,2,5 в 41 опухоли гипофиза, в том числе в 30 ГР-продуцирующих опухолях. Выявлено, что подавляющее большинство этих опухолей экспрессируют рецепторы к соматостатину 2 типа и допамину 2 типа.

Для изучения роли совместной катетеризации пещеристых и нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого синдрома Кушинга было включено 5 пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга. По результатам МРТ гипофиза с контрастированием у 3 из них была выявлена микроаденома гипофиза (3мм, 4 мм и 5 мм), у 2 пациентов данных за образование гипофиза получено не было. Всем пациентам была выполнена катетеризация пещеристых и нижних каменистых синусов с селективным забором крови на АКТГ и пролактин. В последующем все пациентам была выполнена трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия. Соотношение уровней АКТГ в образцах крови из пещеристых синусов (ПС) к периферии (П) (АКТГ ПС/П) более 2, свидетельствующее о болезни Кушинга, было получено в 100% случаев. Что касается соотношения уровней АКТГ в крови из нижних каменистых синусов к периферии, то у 3 пациентов оно было более 2, и совпало с результатами катетеризации кавернозных синусов. В 2 случаев диагностически значи-

мого повышения уровня АКТГ в крови из нижних петрозных синусов не было, соотношение АКТГ в крови из нижних петрозных синусов к периферии было менее 2 (0,42-0,75). Интраоперационно микроаденома была обнаружена у всех пациентов. У 4 пациентов по результатам иммуногистохимического исследования послеоперационного материала была подтверждена экспрессия клетками АКТГ, в послеоперационном периоде у всех пациентов отмечался гипо- или эукортицизм. Латерализация кортикотропиномы по результатам катетеризации кавернозных и нижних петрозных синусов совпала с интраоперационными данными и результатами МРТ гипофиза с контрастированием у 3 пациентов. Согласно полученным нами данным, совместная катетеризация пещеристых и нижних каменистых синусов имеет преимущества в дифференциальной диагностике центральной и эктопической форм АКТГ-зависимого гиперкортицизма, так как позволяет правильно установить источник гиперпродукции АКТГ в тех случаях, когда результаты катетеризации нижних каменистых синусов не подтверждают центральное происхождение. Латерализация опухоли была успешна в 60% случаев, что, вероятно, связано с анатомическими особенностями венозной системы головного мозга, которые следует учитывать в интерпретации результатов.

Статьи

1. Цой У.А. Современные принципы лечения акромегалии // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова.-2013.-№1(18).- С. 75-85
2. Цой У.А. Медикаментозные методы лечения опухолей гипофиза: агонисты дофамина// Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова.-2013.-№3(20).- С. 26-36.
3. Бабенко А.Ю., Далматова А.Б. Рациональное использование стимуляционных тестов в диагностике гипопитуитаризма// Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова.-2013.-№3(20).- С. 5-13
4. Гринева Е.Н. Заболевания гипофиза и бетеменность // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова.-2013.-№3(20).- С. 14-19.
5. Ваулина Д.А., Свиряев Ю.В., Цой У.А., Коростовцева Л.С., Семенов А.П., Непран В.И., Кравченко С.В., Конради А.О. Синдром апноэ во сне при акроме-

галии: случайный попутчик или постоянный спутник?//Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова.-2013.-№4(21).-С.99-105

6. L.Mitrofanova, U. Tsoy, P.Ryazanov, O.Beshchuk, V. Cherebillo, E. Grineva
Ki-67 antigen in pituitary adenomas: Role in the tumour behavior prognosis// Virchows Archiv.- 2013.- Vol.463, № 2. – P.112

7. Цой У.А., Коростовцева Л.С., Свиряев Ю.В., Семенов А.П., Ваулина Д.А., Кравченко С.О., Конради А.О., Гринева Е.Н. Распространенность нарушений дыхания во сне у больных с впервые выявленной акромегалией // Альманах клинической медицины.- 2014.- №32.- С. 36-42

Устные выступления

1. 25th European Congress of Pathology (31 August-4 September 2013, Lisbon)
L.Mitrofanova, U. Tsoy, P.Ryazanov, O.Beshchuk, V. Cherebillo, E. Grineva
Ki-67 antigen in pituitary adenomas: Role in the tumour behavior prognosis

2. 16th Congress of the European Neuro Endocrine Association (10-13 September, 2014 Sofia, Bulgaria)

Natalya Gussanova, Alexander Savello, Vladislav Cherebillo, Uliana Tsoi, Elena Grineva

Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the preoperative evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome

Стендовые доклады

1. The 5th World Congress on Sleep Medicine (Valencia, Spain 28-02 October)
Semenov A.P., Korostovtseva L.S., Vaulina D.A., Kravchenko S.O., Tsoy U.A., Sviryaev Yu.V., Zvartau N.E., Grineva E.N., Konradi A.O.
Occurrence of sleep disordered breathing in acromegaly

2. 16th Congress of the European Neuro Endocrine Association (10-13 September, 2014 Sofia, Bulgaria)

U. Tsoy, L. Korostovtseva, Y. Sviryaev, A. Semenov, D. Vaulina, S. Kravchenko, A. Konradi., E.Grineva

Prevalence of hypertension in patients with active acromegaly and sleep apnea