

**«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, адренокортикотропный гормон, пролактин) и гормонально неактивными опухолями гипофиза.

В ходе работы разработана и внедрена методика совместного проведения кардиопульмонального теста и стрессЭХОКГ для ранней диагностике 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)  $\text{кг}/\text{м}^2$ ,  $p<0,001$ ). 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 117 пациентов, 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 аденоэктомия. 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 случаях 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., Свириев 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 акромегалии // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова.-2013.-№3(20).- С. 14-19.

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. 25<sup>th</sup> European Congress of Pathology (31August-4September 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. 16<sup>th</sup> Congress of the European Neuro Endocrine Association (10-13 September, 2014 Sofia, Bulgaria)

Natalya Gussaova, 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 5<sup>th</sup> 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. 16<sup>th</sup> 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