

2. Расстройства МКО при СД проявлялись снижением ИПК у 42% и снижением эластичности сосудистой стенки у 27% детей.

3. Отклонения в когнитивной сфере имели более 74% и в эмоциональной — 50% детей с СД.

4. Снижение объема механической памяти диагностировано у 59% пациентов с СД, логичности мышления — у 54%, снижение уровня внимания — у 30% и смысловой памяти — у 21% детей.

5. Эмоциональные расстройства были представлены в виде тревожной симптоматики у 50% детей, депрессивного синдрома — у 32%, высокого уровня агрессивности — у 25% детей с СД.

6. Психоневрологический синдром при СД проявляется в основном наличием различных поведенческих девиаций (33%).

7. Частота и тяжесть энцефалопатии (снижение уровня познавательных функций, увеличение уровня эмоциональных процессов, показатель ИПК и эластичности церебральных сосудов) зависели от длительности и степени декомпенсации СД. У детей с декомпенсированным СД проявля-

ния ДЭП встречались достоверно чаще и были тяжелее, чем у детей с компенсированным и субкомпенсированным СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антропов Ю. Ф. // Рус. психиатр. журн. — 2004. — № 2. — С. 42–45.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2002.
3. Елисеев О. П. Практикум по психологии личности. — СПб., 2001.
4. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2004. — № 3. — С. 80–84.
5. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. — М., 2002.
6. Скоромец А. А., Баранцевич Е. Р., Петрова Н. Н., Мельникова Е. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2002. — № 3. — С. 30–32.
7. Столяренко Л. Д. Основы психологии. — М., 1999.
8. Яськова Л. А. Оптимизация обучения и развития детей с ММД. Диагностика и компенсация минимальных мозговых дисфункций: Метод. руководство. — М., 1997.
9. Dunger D. B. // *Asta Paediatr.* — 1998. — Suppl. 425. — P. 25–29.

Поступила 04.07.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 615.357:577.175.344].015.21.03:616.154:577.175.53]-008.61

Е. И. Марова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, С. Д. Арапова

ВЛИЯНИЕ ДЕСМОПРЕССИНА НА ПРОДУКЦИЮ КОРТИКОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

С целью изучения влияния десмопрессина (ДМ), агониста вазопрессина (ВП), непосредственно на кору надпочечников нами был исследован секреторный ответ гипофиза и всех трех зон коры надпочечников у больных с различными формами гиперкортицизма в активной стадии: АКТГ-зависимая болезнь Иценко—Кушинга, эктопический АКТГ-зависимый синдром и кортикостерома. Ответ на введение десмопрессина оценивали по уровню АКТГ, кортизола (Корт), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) и альдостерона (Альд) через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения. Наблюдали несколько вариантов ответа кортикостероидов на введение ДМ: 1. Повышение уровня АКТГ и вслед за этим повышение концентрации либо всех исследуемых стероидов, либо одного из стероидов, либо двух стероидов в разных сочетаниях. 2. Повышение концентрации стероидов в разных сочетаниях независимо от реакции АКТГ на введение ДМ. Таким образом, обнаружены больные гиперкортицизмом, кора надпочечников которых отвечает на введение ДМ повышением синтеза и секреции глюкокортикоидов (Корт), минералокортикоидов (Альд) и надпочечниковых андрогенов (ДГЭАС). Наши данные позволяют предполагать в коре надпочечников больных наличие "эктопических" рецепторов к ВП.

Ключевые слова: десмопрессин, кортикостероиды, гиперкортицизм.

To investigate the direct effect of desmopressin (DP), a vasopressin agonist, on the adrenal cortex, the authors studied a response of the pituitary and all three adrenal cortical areas in patients with different forms of hypercorticism (active stage): ACTH-dependent Itsenko-Cushing syndrome, ectopic ACTH-dependent syndrome, corticosteroma. The levels of ACTH, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and aldosterone were used to assess a response to DP 15, 30, 60, 90, and 120 minutes after administration. There were several types of a response of corticosteroids to DP: 1) an increase in the level of ACTH and, subsequently, in the concentration of either all test steroids, one of the steroids, or two steroids in different combinations; 2) an elevation of the concentration of steroids in different combinations irrespective the response of ACTH to DP.

Thus, there are patients with hypercorticism whose adrenals respond to DP by the higher synthesis and secretion of glucocorticoids (cortisol), mineralocorticoids (aldosterone), and adrenal androgens (dehydroepiandrosterone sulfate). The findings suggest that there are "ectopic" receptors to vasopressin in the adrenal cortex of patients.

Key words: desmopressin, corticosteroids, hypercorticism.

Известно, что клинические симптомы синдрома Кушинга определяются повышенной секрецией гормонов коры надпочечников и прежде всего — кортизола. Наиболее часто встречается АКТГ-зависимая форма — повышение продукции АКТГ обусловлено опухолью гипофиза (болезнь Иценко—Кушинга, БИК) или внегипофизарной опухолью (эктопический синдром, ЭКГ). Реже обнару-

живается независимая от АКТГ форма — опухоль или микроузловая гиперплазия коры надпочечников (синдром Кушинга) [1]. Распространенность синдрома Кушинга с односторонней аденомой — 2 случая на 1 млн в год. БИК встречается в 3 раза чаще, чем первичное поражение надпочечников: 5–6 случаев на 1 млн в год, а вместе с ЭКГ — около 9–10 случаев на 1 млн в год. Имеются существен-

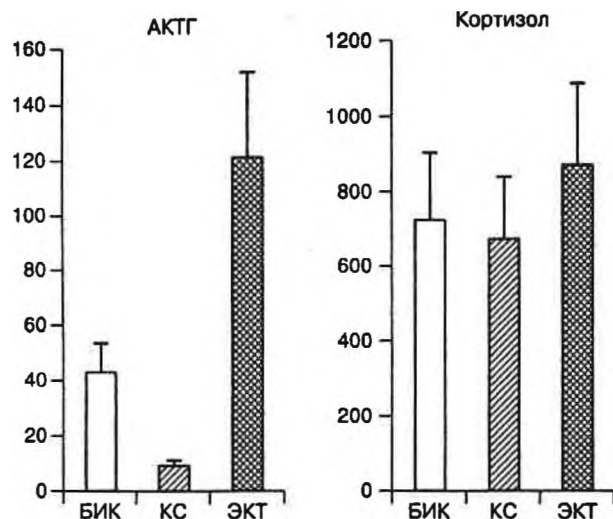


Рис. 1. Среднесуточное содержание АКТГ и Корт у больных гиперкортицизмом (медиана $\pm$ ξ).

По оси ординат: содержание АКТГ (в пг/мл).

ные половые различия: у женщин аденомы надпочечников встречаются в 4 раза чаще, чем у мужчин [12].

Вазопрессин (ВП) наряду с кортиколиберином является важным регулятором секреции АКТГ гипофизом: присоединение кортиколиберина (КРГ) и ВП к соответствующим рецепторам на кортикотрофах (R1 для КРГ и V3 для ВП) стимулирует синтез проопиомеланокортина (ПОМК), предшественника АКТГ [2]. Кроме того, обнаружено и прямое действие ВП непосредственно на кору надпочечников при опухолевом процессе в ней благодаря активации так называемых эктопических рецепторов [8].

Однако до сих пор неизвестно, активируются ли такие рецепторы в гиперплазированных надпочечниках у больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга.

Настоящая работа посвящена изучению влияния десмопрессина (ДМ), агониста ВП, непосредственно на кору надпочечников человека и, в частности, на каждую из трех ее функциональных зон. С этой целью мы исследовали ответ гипофиза (по уровню АКТГ) на клубочковую, сетчатую и пучковую зоны коры надпочечников (соответственно по уровню альдостерона (Альд), кортизола (Корт) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) на введение ДМ у больных с различными формами гиперкортицизма.

Материалы и методы

Были обследованы 3 группы больных гиперкортицизмом в активной фазе заболевания: 20 человек с БИК (13 женщин и 7 мужчин), 7 человек с АКТГ-эктопированным синдромом (4 женщины и 3 мужчин), 8 человек с кортикостеромой (5 женщин и 3 мужчин). У всех больных анализировали суточный ритм выброса АКТГ и кортизола (взятие крови в 8 и 23 ч) и высчитывали среднесуточное содержание в крови этих гормонов. Пробу с ДМ проводили утром натощак. Отбор крови производили до и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после внутривенного вве-

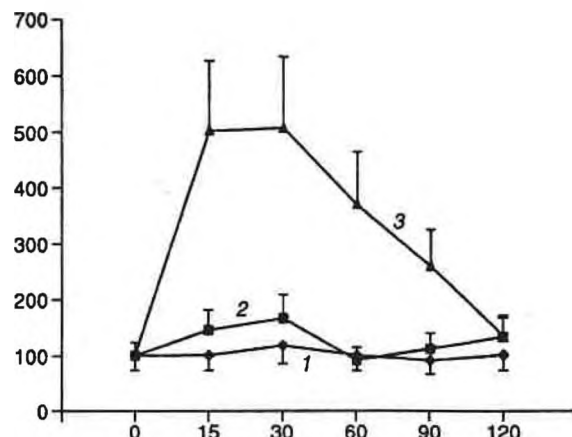


Рис. 2. Динамика содержания АКТГ в плазме больных гиперкортицизмом в ответ на введение ДМ (медиана $\pm$ ξ).

По оси ординат — АКТГ (в %); по оси абсцисс — время после введения десмопрессина (в мин). 1 — КС; 2 — ЭКТ; 3 — БИК.

дения ДМ. В образцах проводили определение АКТГ, Корт, ДГЭАС и Альд.

Содержание АКТГ в пробах крови определяли коммерческим набором фирмы "CIS-bio International" (Франция), содержание Корт — с помощью автоматического анализатора "Vitros ECI" (Великобритания), содержание Альд и ДГЭАС — с помощью радиоиммунологических наборов, стандартизированных ВОЗ [6].

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica ("Statsoft. Inc", 1999).

Результаты и их обсуждение

Как и следовало ожидать, среднесуточное содержание Корт у всех обследованных больных независимо от формы патологии было практически одинаково (различия не достоверны), суточный ритм его выброса в кровь отсутствовал. В то же время среднесуточное содержание АКТГ значительно ($p < 0,001$) отличалось (медиана $\pm$ ξ): 42,9 $\pm$ 33,9 пг/мл у больных БИК, 9,2 $\pm$ 5,2 пг/мл у больных с КС, 121,0 $\pm$ 164,2 пг/мл — у больных с ЭКТ (рис. 1).

Возрастание содержания АКТГ в ответ на введение ДМ у всех больных БИК было практически одинаково и достигало у разных больных 5–10-кратного увеличения исходного уровня с максимальным выбросом на 15–30-й минуте и постепен-

Количество пациентов, имеющих различные варианты ответа коры надпочечников на введение ДМ

Вариант ответа	Количество больных		
	БИК	с КС	с ЭКТ
ДМ $\rightarrow$ АКТГ $\rightarrow$ $\uparrow$ Корт + ДГЭАС + Альд	6	-	-
ДМ $\rightarrow$ АКТГ $\rightarrow$ $\uparrow$ Корт	5	-	-
ДМ $\rightarrow$ АКТГ $\rightarrow$ $\uparrow$ Корт + ДГЭАС и/или Альд	4	-	-
ДМ $\rightarrow$ $\uparrow$ Альд или ДГЭАС	2*	3	4*
Нет реакции	3*	5	3*

Примечание. $\uparrow$ — повышение уровня гормона; * — для пациентов с БИК и ЭКТ реакция АКТГ зарегистрирована.

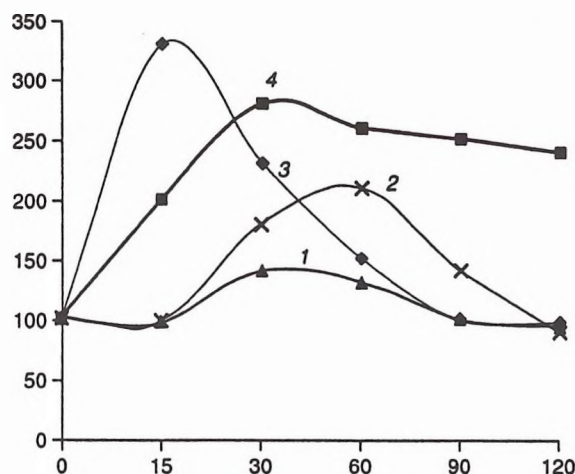


Рис. 3. Вариант 1 ответа коры надпочечников на введение ДМ (БИК — больная У.).

Здесь и на рис. 4–8 по оси ординат — ответ (в %); по оси абсцисс — время после введения ДМ (в мин). 1 — ДГЭАС; 2 — Альд; 3 — АКТГ × 3; 4 — Корт.

ным снижением к 90–120-й минуте. Вместе с тем не наблюдалось значительного повышения уровня АКТГ в ответ на введение ДМ у больных с КС и ЭКТ (рис. 2). При ЭКТ максимальное повышение уровня АКТГ достигает 1,5 раза, тогда как у больных с КС кортикотрофы не реагируют на введение ДМ.

Повышение концентрации стероидов более 30% от исходного уровня считалось значимым [10, 14]. У обследованных больных было обнаружено несколько вариантов ответа кортикостероидов на введение ДМ (см. таблицу).

Как видно из таблицы, у большинства больных БИК повышение уровня АКТГ в ответ на введение ДМ стимулирует ответ коры надпочечников тем или иным образом (15 человек из 20), тогда как отличительной особенностью реакции коры надпочечников у больных с КС и ЭКТ является ответ непосредственно на введение ДМ (6 человек из 14) без выброса АКТГ.

Вариант 1 (рис. 3). Введение ДМ больным БИК стимулирует значительный выброс АКТГ на 15-й минуте после введения. Повышение уровня АКТГ в этом временном интервале достигает 500–900%.

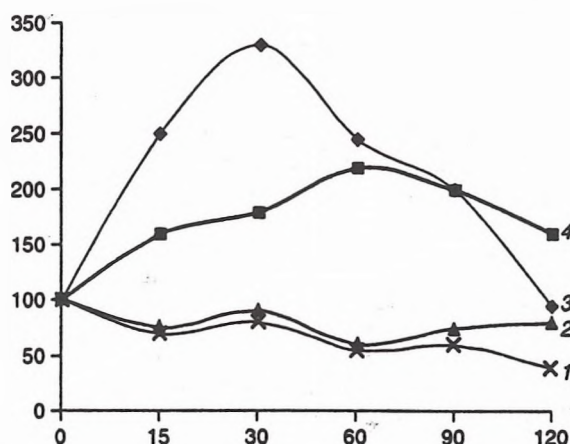


Рис. 4. Вариант 2 ответа коры надпочечников на введение ДМ (БИК — больная К.).

1 — Альд; 2 — ДГЭАС; 3 — АКТГ × 2; 4 — Корт.

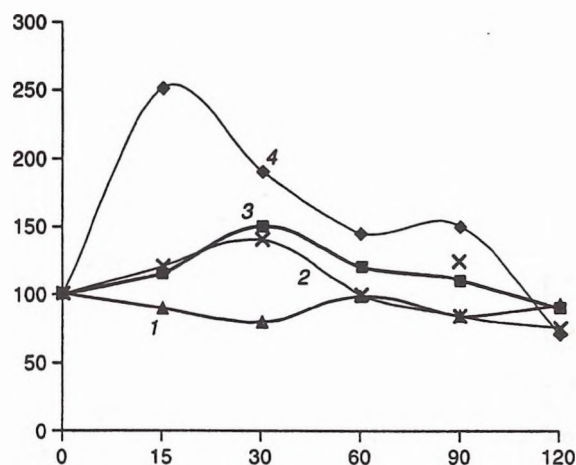


Рис. 5. Вариант 3 ответа коры надпочечников на введение ДМ (БИК — больная П.).

1 — ДГЭАС; 2 — Альд; 3 — Корт; 4 — АКТГ.

Следует отметить, что в данной подгруппе больных ответ АКТГ на ДМ был наиболее выражен. В ответ на повышение содержания АКТГ возрастает концентрация Корт, ДГЭАС и Альд в крови больных БИК: соответственно на 87–180, 115–130 и 80–120%. Максимальный выброс кортикостероидов в кровь наблюдается через 15–30 мин после повышения уровня АКТГ.

Вариант 2 (рис. 4). Введение ДМ больным БИК стимулирует значительный выброс АКТГ (300–560% от исходного уровня) на 15-й минуте после введения. В ответ на повышение содержания АКТГ возрастает концентрация только Корт в крови больных БИК (на 65–120%). Содержание Альд и ДГЭАС при этом не изменяется.

Вариант 3. Введение ДМ больным БИК стимулирует значительный выброс АКТГ (100–560% от исходного уровня) на 15-й минуте после введения. В ответ на повышение содержания АКТГ возрастает одновременно либо концентрация Корт и Альд (на 78%; рис. 5), либо концентрация Корт и ДГЭАС (на 85–90%) (рис. 6). Концентрация соответственно ДГЭАС и Альд практически не изменяется.

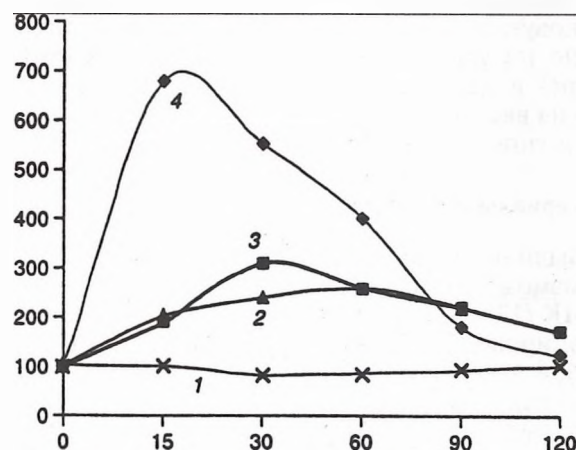


Рис. 6. Вариант 3 ответа коры надпочечников на введение ДМ (БИК — больная З.).

1 — Альд; 2 — ДГЭАС; 3 — Корт; 4 — АКТГ.

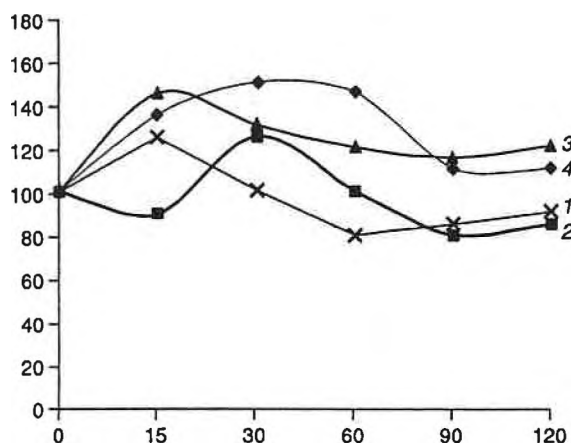


Рис. 7. Вариант 4 ответа коры надпочечников на введение ДМ (ЭКГ — больной Ф.).

1 — Альд; 2 — Корт; 3 — ДГЭАС; 4 — АКТГ.

Вариант 4. Этот вариант ответа коры надпочечников был обнаружен у больных со всеми исследуемыми вариантами гиперкортицизма. Введение ДМ приводит к повышению секреции Альд и ДГЭАС в разных комбинациях. Следует отметить, что у всех больных, кроме больных БИК, не наблюдалось повышения концентрации Корт: у последних это повышение являлось ответом на стимуляцию выброса АКТГ (рис. 7, 8).

У больных с этим вариантом ответа наблюдается и повышение уровня АКТГ одновременно с усилением выброса либо Альд, либо ДГЭАС, либо Альд и ДГЭАС одновременно уже на 15-й минуте. Степень повышения практически одинакова для всех гормонов — до 160% начиная с 15-й минуты; вместе с тем содержание Корт у этих больных не изменялось.

Вариант 5. Кортикотрофы гипофиза и кора надпочечников у большинства больных с КС (у 5 из 7 человек) и почти половины больных с ЭКТ (3 из 7 человек) не отвечают на введение ДМ.

Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование выявило значительные индивидуальные особенности в характере секреторного ответа кортикостероидов на введение ДМ во всех исследуемых группах больных.

Способность ВП и его аналогов стимулировать выброс АКТГ в кровь позволила использовать пробу с введением ДМ в качестве теста при дифференциальной диагностике больных с БИК и с ЭКТ. Большинство авторов свидетельствуют, что после введения ДМ повышение АКТГ регистрируется на 15–30-й минуте, а повышение Корт — на 30–45-й минуте [9]. Различия между больными БИК и ЭКТ наблюдаются в степени такого повышения: для БИК характерно значительное повышение уровня АКТГ (на 60–100%), тогда как для ЭКТ это повышение не превышает 30% [13]. Наши данные полностью подтвердили результаты других авторов. Повышение уровня АКТГ у больных БИК достигало 5–10-кратного уровня, у больных с ЭКТ — 1,5-кратного, а у больных с КС не зарегистрировано повышения уровня АКТГ.

К настоящему времени известно, что стероидогенез в коре надпочечников зависит от влияния не только АКТГ, но и многих циркулирующих в крови и образующихся в тканях биологически активных веществ: нейропептидов, нейротрансмиттеров, цитокинов и т. д. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что в числе этих веществ находится и ВП, который стимулирует синтез Альд в надпочечниковых клетках крыс [5] и Альд и Корт в надпочечниковых клетках быков [3] посредством активации V1-рецепторов, причем рецепторы наиболее компактно представлены в сетчатой и в меньшей степени в клубочковой и пучковой зонах [5]. К прямому воздействию ВП при перфузии изолированных надпочечников собак были более чувствительны клетки пучковой зоны, чем клубочковой [14]. Необходимо также указать и на способность ВП усиливать внутринадпочечниковый кровоток и тем самым активировать секрецию Корт [11].

В течение длительного времени не были раскрыты механизмы, обеспечивающие повышенную продукцию Корт при СК в условиях практически полного подавления продукции АКТГ аденогипофизом. И только в последние годы в ткани опухоли или гиперплазированной коре надпочечников были обнаружены необычные мембранные рецепторы, получившие название "эктопические гормональные рецепторы". Они связываются с целым рядом гормонально-активных соединений, которые и активируют повышение синтеза и секреции Корт и, возможно, усиливают пролиферацию. При этом избыточно продуцируемый Корт не оказывает ингибирующего влияния на их продукцию. Знание конкретного механизма реализации биологического эффекта через эктопические рецепторы открывает принципиально новые возможности консервативного лечения СК и БИК. Например, при участии GIP в активации стероидогенеза можно использовать блокаторы его образования, а в случае участия ЛГ — пролонгированные производные люлиберина, блокирующие выработку гонадотропинов.

Возможно, появление в опухолях активно функционирующих эктопических рецепторов является общебиологическим феноменом, т. е. гормонпродуцирующие опухоли функционируют не автономно.

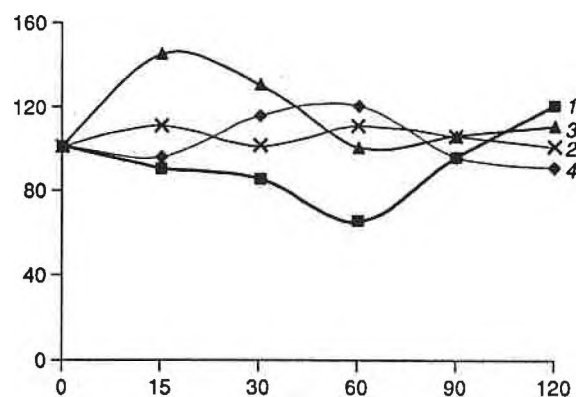


Рис. 8. Вариант 4 ответа коры надпочечников на введение ДМ (СК — больная Г.).

1 — Корт; 2 — Альд; 3 — ДГЭАС; 4 — АКТГ.

но, а находятся под влиянием различных биологически активных соединений, реализующих свое действие через соответствующие эктопические рецепторы.

У больных с различными формами синдрома Кушинга обнаружено повышение синтеза как Корт, так и Альд, и андрогенов на фоне введения ВП без повышения секреции АКТГ [7], если предполагать наличие в коре надпочечников человека эктопированных V1-рецепторов. Однако число исследований, посвященных синтезу и секреции различных кортикостероидов, чрезвычайно мало.

Абсолютное большинство обследованных нами больных БИК отвечали на введение ДМ повышением секреции АКТГ и вслед за ним повышением концентрации Корт в крови (15 человек из 20), что свидетельствует о том, что чувствительность коры надпочечников к влиянию АКТГ у таких больных сохранена, так же, как и нормальные взаимоотношения гипофиза и коры надпочечников. У 6 больных БИК АКТГ сохраняет свое влияние на все три зоны, у 4 — на две зоны (либо клубочковую/пучковую, либо пучковую/сетчатую), у 5 — только на пучковую зону. У 2 больных БИК ДМ, одновременно с активацией выброса АКТГ из гипофиза, действовал непосредственно на кору надпочечников, стимулируя в одном случае только выброс ДГЭАС, в другом — ДГЭАС и Альд.

У больных с ЭКТ не обнаружено повышения секреции ДГЭАС и Альд после увеличения концентрации АКТГ в крови в отличие от Корт. Однако кора надпочечников отвечала непосредственно на введение ДМ стимуляцией выброса Альд (1 больной), ДГЭАС (1 больной) или одновременно Альд и ДГЭАС (2 больных).

Среди больных с СК обнаружено 3 больных с выраженным ответом коры надпочечников на введение ДМ, у одного из них регистрировалось увеличение выброса Альд, у других — Альд и ДГЭАС. Все больные с СК не отвечали на введение ДМ ни повышением выброса АКТГ, ни повышением выброса Корт.

Полученные нами результаты предполагают наличие экспрессии генов рецепторов к ДМ (эктопированных рецепторов, возможно, V1 и/или V2 [15]) в двух зонах коры надпочечников, независимо от этиологии заболевания: у 5 больных — в клубочковой зоне (стимуляция секреции Альд), у 7 больных — в сетчатой зоне (стимуляция выброса ДГЭАС). В пучковой зоне, по-видимому, не происходит экспрессии таких рецепторов, поскольку ни в одном случае не наблюдалось повышения концентрации

Корт в крови под влиянием непосредственно ДМ. Увеличение секреции Корт регистрировалось только после повышения концентрации АКТГ в крови и, следовательно, при стимуляции синтеза кортизола АКТГ.

Таким образом, проба с введением ДМ выявила значительную гетерогенность и вариабельность всех видов гиперкортицизма. Механизмы, приводящие к состоянию гиперкортицизма, даже среди одной нозологической формы могут быть различны [4, 10].

Выводы

1. Тест с ДМ может служить достаточно надежным показателем при дифференциальной диагностики различных форм гиперкортицизма: БК, ЭКТ и СК.

2. Получены доказательства прямого активирующего действия ДМ на стероидогенез в коре надпочечников у больных с опухолью надпочечника (КС), которое, по-видимому, реализуется через эктопические рецепторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
2. Bertagna X. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1994. — Vol. 23. — P. 467—485.
3. Bird I. M., Nicol M., Williams B. C. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 5. — P. 109—116.
4. Cavagnini F., Pecori G. F. // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 2001. — Vol. 62, N 2. — P. 168—172.
5. Gallo-Payet N., Guillon G. // *Horm. Metab. Res.* — 1998. — Vol. 30. — P. 360—367.
6. Goncharov N., Kolesnilova G., Vorontsov V. et al. // *Proc. 6-th Symposium on the Analysis of Steroids.* — Szeged, 1996. — P. 407—425.
7. LaCroix A., Tremblay J., Touyz R. M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2414—2422.
8. LaCroix A., N'Diaye N., Tremblay J. et al. // *Endocr. Rev.* — 2001. — Vol. 22, N 1. — P. 75—110.
9. Losa M., Mortini P., Dylgieri S. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 2001. — Vol. 55, N 1. — P. 60—68.
10. Mune N., Murase H., Yamakita N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5706—5713.
11. Nussdorfer G. G. // *Pharmacol. Rev.* — 1996. — Vol. 48. — P. 495—530.
12. Ross N. S. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1994. — Vol. 23. — P. 539—546.
13. Sakai Y., Horiba N., Tozawa F. et al. // *Endocr. J.* — 1997. — Vol. 44, N 5. — P. 687—695.
14. Schneider E. G. // *Am. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 255, N 5. — P. 806—811.
15. Tsacaris S., Tsigos C., Vasilou V. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 1646—1653.

Поступила 18.07.05