

дофамина в воздействии на секрецию тропных гормонов. Следовательно, реакция гипофизарных гормонов на наком может стать маркером состояния дофаминергической системы гипоталамуса.

У больных болезнью Иценко — Кушинга в стадии ремиссии происходит нормализация измененной секреции тропных гормонов адеиногипофиза и кортизола, что свидетельствует о восстановлении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений при болезни Иценко — Кушинга. У части больных даже в период ремиссии отмечается отсутствие ответа СТГ на наком, что говорит о сохранении сниженного резерва этого гормона и при устранении гиперкортицизма. У этих же больных имеет место нарушенная ночная секреция соматотропина, а в клинике — недостаточная прибавка роста, что указывает на возможно первичное изменение секреции СТГ при центральном гиперкортицизме и на гипоталамическую природу болезни Иценко — Кушинга у некоторых больных.

## Выводы

1. При болезни Иценко — Кушинга в активной стадии наблюдается снижение выброса АКТГ, кортизола, ТТГ, ПРЛ и повышение выброса ЛГ и отсутствие характерного для здоровых людей повышения уровня СТГ в ответ на введение дофаминергического препарата — накома, что свидетельствует о дисфункции центральной дофаминергической системы и дофаминергической регуляции при данной патологии.

2. В период ремиссии наблюдается нормализация секреции тропных гормонов гипофиза и кор-

тизола в пробе с накомом, что указывает на восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений при болезни Иценко — Кушинга после облучения протонным пучком. Восстановление секреции СТГ отмечается не у всех больных, что подтверждается отсутствием нормального ответа соматотропина в пробе с накомом у 26,32 % пациентов, находящихся в состоянии ремиссии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Сов. мед.— 1987.— № 4.— С. 39—41.
2. Gary S. W., Robert H. // Clin. endocr. Metab.— 1987.— Vol. 14, N 1.— P. 33—52.
3. Micoletti J., Piliponi P., Pedeli H. et al. // Acta endocr.— (Kbh). 1986.— Vol. 111, N 2.— P. 154—161.
4. Secretory Tumors of the Pituitary Gland / Eds P. M. Black et al.— New York, 1985.

Поступила 19.02.93

## 1. I. Sysoyeva, I. I. Dedov — DOPAMINERGIC REGULATION OF THE HYPOTHALAMOHYPHYSOADRENAL SYSTEM IN ICENKO-CUSHING'S DISEASE

**S u m m a r y.** Nineteen patients with Icenko-Cushing's disease aged 13 to 18 were examined during an active stage of the disease and during a remission after proton exposure of the hypophysis. Nine normal subjects were controls. Adenohypophyseal tropic hormones and hydrocortisone were radioimmunoassayed before and after administration of nakom, a dopaminergic agent. ACTH, hydrocortisone, TTH, parlolel secretion were found decreased and LH increased in patients with Icenko-Cushing's disease, and no STH increase characteristic of normal subjects was observed. During remission after proton therapy adenohypophyseal tropic hormones and hydrocortisone secretion normalized in response to nakom. Recovery of STH secretion was observed, but not in all patients, this being confirmed by the absence of a normal somatotropin response in nakom test in 26.32 % of patients.

© М. Э. БРОНШТЕЙН, Н. М. ЧИХЛАДЗЕ, 1994

УДК 616.453-008.61-021.3-07

М. Э. Бронштейн, Н. М. Чихладзе

## ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЬДОСТЕРОМ И АДРЕНАЛОВОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ

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

Ранее нами [4, 5], как и другими исследователями [8], было показано, что первичный гиперальдостеронизм (ГА) может быть обусловлен не только наличием автономно функционирующей аденомы коры надпочечника преимущественно из элементов клубочковой зоны, но и аденомой из элементов других зон коры, а также аденоматозом коры надпочечников, изолированной диффузной или очаговой гиперплазией одной из зон коры, а также диффузно-узелковой гиперплазией всех зон коры обоих надпочечников.

Боле того, нами установлено, что при опухолевом варианте ГА разнообразные патологические изменения имеют место и в коре надпочечника на стороне аденомы: атрофия коры и (или) гиперплазия клубочковой или всех ее зон.

В настоящей работе сделана попытка оценить доступными гистохимическими методами функциональное состояние различных типов альдостером, а также адrenaловой ткани больных с гиперпла-

стическими изменениями в коре без аденомы и с аденомой.

## Материалы и методы

Нами исследована адrenaловая ткань 30 больных (8 мужчин, 22 женщины) в возрасте от 30 до 52 лет, у которых на основании данных клинического обследования, включающего проведение функциональных проб со стимуляцией или супрессией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, установлен диагноз первичного опухолевого или неопухолевого низкоренинового варианта ГА. Всего исследовано 26 опухолей, из них 8 злокачественных или с признаками озлокачествления и 4 надпочечника от больных с неопухолевым вариантом ГА.

Тотчас после удаления фрагмент опухоли и адrenaловой ткани замораживали на металлическом блоке в сухом льду. На криостатных срезах гистохимически исследовали активность и характер распределения окислительных ферментов: 3 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -ОСД) по L. Bjersing [7], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) методом R. Wegman [9], НАДФ- и НАД-тетразолий редуктаз по упрощенной М. Берстоном [1] модификации метода M. Nachlas и соавт. (1958). Кроме того, определяли содержание и характер распределения липидов (общих, нейтральных, свободного и свя-

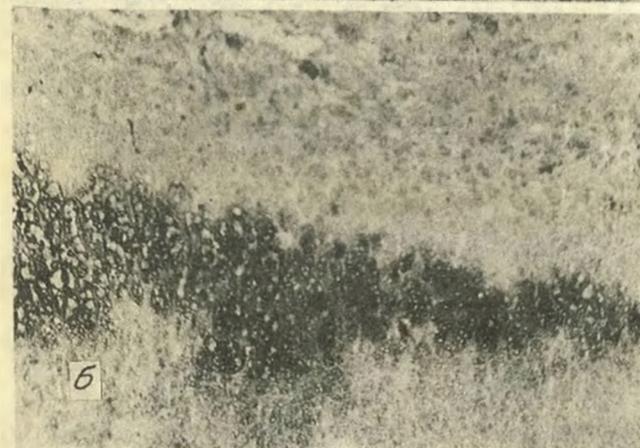
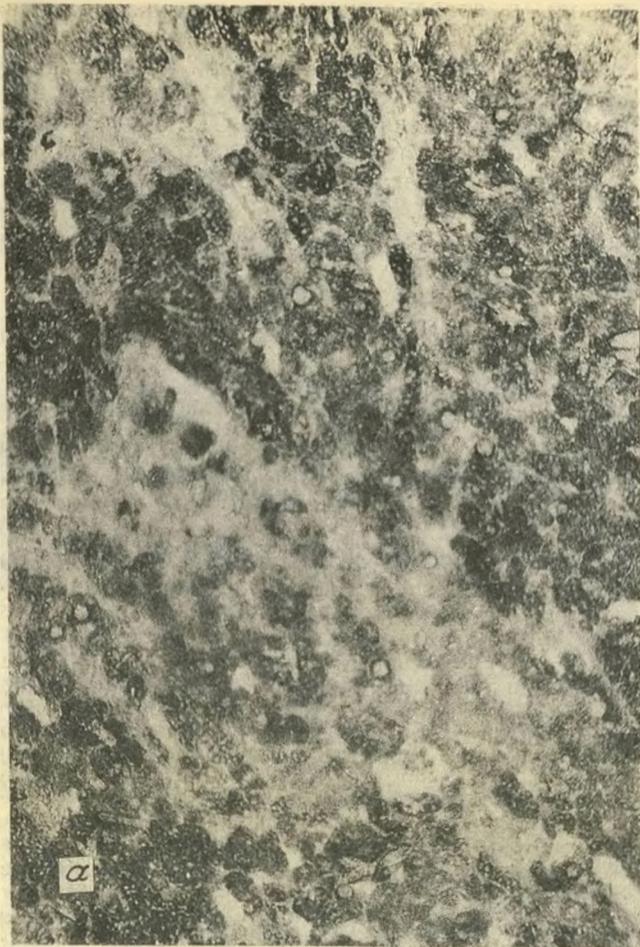


Рис. 1. Активность 3 $\beta$ -ОСД в альдостероме (а), в коре надпочечника (б) и при диффузно-узелковой гиперплазии коры надпочечника (в).  $\times 200$ .

а — наиболее высокая активность ферментов выявляется в оксифильных клетках с наименьшим содержанием липидов; б — самая высокая активность свойственна клеткам наружной части пучковой зоны; в — активность фермента повышена в элементах клубочковой и в элементах пучковой зоны: она тем выше, чем меньше липидов в клетках.

занного холестерина). Для выявления общих липидов криостатные срезы фиксировали в растворе 12% формалина и окрашивали смесью суданов III и IV и спиртовым раствором судана черного В по общепринятой методике. Для выявления нейтральных липидов использовали окраску замороженных срезов нильским голубым по Кейну [2, 3]. Холестерин и его эфиры выявляли с помощью дигитониновой реакции с исследованием продуктов реакции в поляризованном свете [3].

Исследованные ферменты либо связаны с синтезом стероидных гормонов, либо участвуют в выработке энергии, необходимой для осуществления специфических функций стероидпродуцирующих клеток. Холестерин является общим предшественником стероидов. В стероидпродуцирующих клетках он входит в состав цитоплазматических липидных капель, откуда он мобилизуется по мере надобности с помощью специфических ферментов.

### Результаты и их обсуждение

На основании морфологических исследований [4, 5] адреналовой ткани больных с артериаль-

ной гипертонией и низкорениновым ГА нами выделено 5 морфологических вариантов этой патологии: 1) с аденомой коры надпочечника в сочетании с атрофией окружающей ее коры; 2) с аденомой в сочетании с гиперплазией элементов клубочковой и (или) пучковой и сетчатой зон коры; 3) с аденоматозом коры; 4) с изолированной диффузной или очаговой гиперплазией клубочковой зоны; 5) с узелковой, диффузно-узелковой или диффузной гиперплазией клубочковой зоны коры. Среди опухолей выявлено 3 типа строения: из элементов клубочковой зоны, из элементов пучковой зоны и смешанного строения (из элементов 2 или всех зон коры).

Наиболее богаты липидами клетки опухолей из элементов пучковой зоны (II типа) или со значительной примесью элементов этой зоны (III тип). Они, как правило, «нафаршированы» липидами,

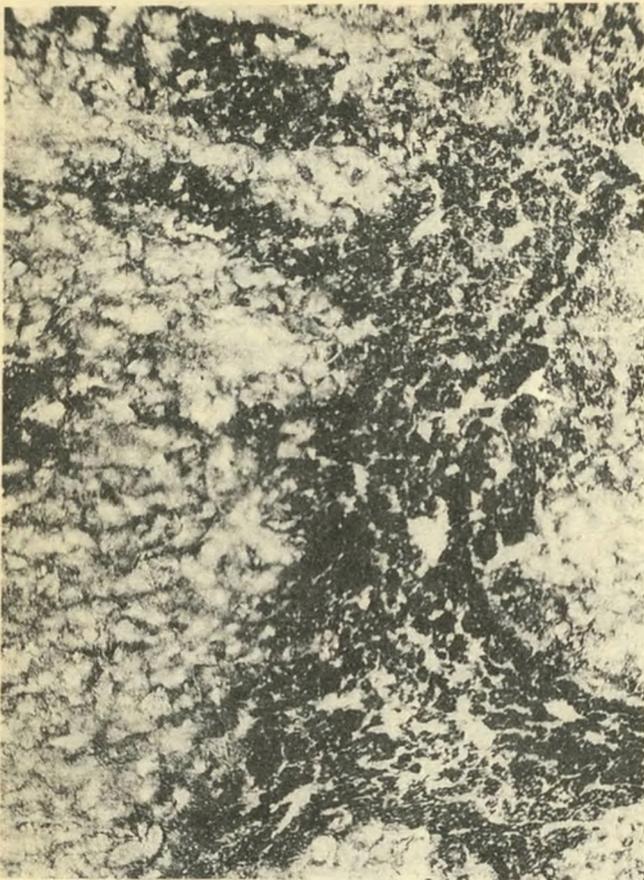


Рис. 2. Активность НАД-тетразолий редуктазы в злокачественной альдостероме.  $\times 200$ .

Самая высокая активность в опухолевых клетках с наименьшим содержанием цитоплазматических липидов.

главным образом нейтральными. Клетки альдостером I типа (из элементов клубочковой зоны), хотя и содержат большие количества липидов, придающие этим опухолям охряно-желтый цвет, все же по сравнению с клетками опухолей II типа содержат их несколько меньше. Наименьшее количество липидов в клетках, сходных с клетками сетчатой зоны, и в опухолевых клетках с оксифильной цитоплазмой, формирующих структуры любого типа.

Основную массу выявляемых в них липидов составляет эстерифицированный холестерин и в меньшей степени — свободный холестерин. Большие количества этих липидов выявляются и в спонгиозитах наружных частей пучковой зоны коры; но только в опухолях и при гиперпластических вариантах ГА высокое содержание этих биологически активных липидов сочетается с высокой активностью исследованных нами ферментов, участвующих прямо или косвенно в процессах стероидогенеза. В остальных случаях между содержанием холестерина и особенно его эфиров и активностью ферментов стероидогенеза существует обратная зависимость.

Для клеток клубочковой и сетчатой зон, а также для оксифильных клеток пучковой зоны надпочечников, содержащих альдостерому, и при неопуховом варианте ГА характерно присутствие разнообразных количеств липидов, главным образом типа свободного холестерина, содержание которого коррелировало с активностью исследо-

ванных ферментов: оно тем выше, чем ниже активность соответствующих ферментов, и наоборот.

**3 $\beta$ -ОСД.** В опухолях любого типа строения активность 3 $\beta$ -ОСД намного выше активности этого фермента в соответствующих зонах коры. Наиболее высокая активность этого фермента определялась в опухолевых клетках с наиболее выраженной оксифилией цитоплазмы, т. е. в клетках с наименьшим содержанием липидов, хотя и в клетках, переполненных липидами, она была достаточно высокой (рис. 1, а).

Активность 3 $\beta$ -ОСД в коре надпочечников всех обследованных больных, как и в коре здоровых людей и больных с болезнью Иценко — Кушинга, обнаруживается в клетках и клубочковой, и пучковой зон (рис. 1, б). Самая высокая активность обычно свойственна клеткам наружных частей пучковой зоны (см. рис. 1, б), несмотря на высокое содержание в них липидов, главным образом эстерифицированного холестерина. По мере приближения пучковой зоны к сетчатой активность этого фермента снижается. В клетках сетчатой зоны она вообще не определяется, за исключением редких краевых клеток зоны (пограничных с мозговым слоем) и клеток, свободно лежащих в мозговом слое. В клубочковой зоне отдельные клетки в пределах одной структуры (клубочка) различались между собой по активности этого фермента: она была тем выше, чем меньше липидных капель содержала клетка. Обнаружена еще одна закономерность: самая высокая активность фермента присуща структурам этой зоны, наиболее удаленным от пучковой зоны, т. е. расположенным преимущественно под капсулой органа. Обращало на себя также внимание, что активность фермента в зонах, где она определяется, зависит от характера патологических изменений в коре. Так, в случаях неопуховых форм ГА, т. е. при диффузной и диффузно-узелковой гиперплазии элементов коры активность 3 $\beta$ -ОСД была повышена и в клубочковой, и (или) в пучковой зонах в зависимости от того, какая зона вовлечена в патологический процесс (рис. 1, в). Напротив, если гиперплазия элементов коры сопутствует опухолевому процессу, гиперплазированные элементы соответствующих зон не обладают повышенной активностью 3 $\beta$ -ОСД (см. рис. 1, б). Можно было отметить даже некоторую тенденцию к ее снижению. В клетках очагов аденоматоза активность фермента намного выше, чем в окружающих их клетках коры. Она вполне сопоставима с активностью в аналогичных опухолевых клетках.

**НАД-тетразолий редуктаза.** Для опухолевых клеток альдостером любого типа строения характерна высокая ее активность, особенно для клеток с оксифильной, содержащей мало липидных включений, цитоплазмой (рис. 2). Активность этого фермента определяется и во всех зонах коры, но, несмотря на атрофические изменения, функциональная активность клеток сохраняется высокой. Наиболее высокая активность характерна для клеток сетчатой и клубочковой зон. Во всех зонах сохраняется обратная зависимость между активностью фермента и содержанием цитоплазматических липидов: она тем выше, чем меньше липидных капель в клетке. Повышение ее активности в соответствующих зонах отмечается при неопуховых формах ГА. Гиперплазия элемен-

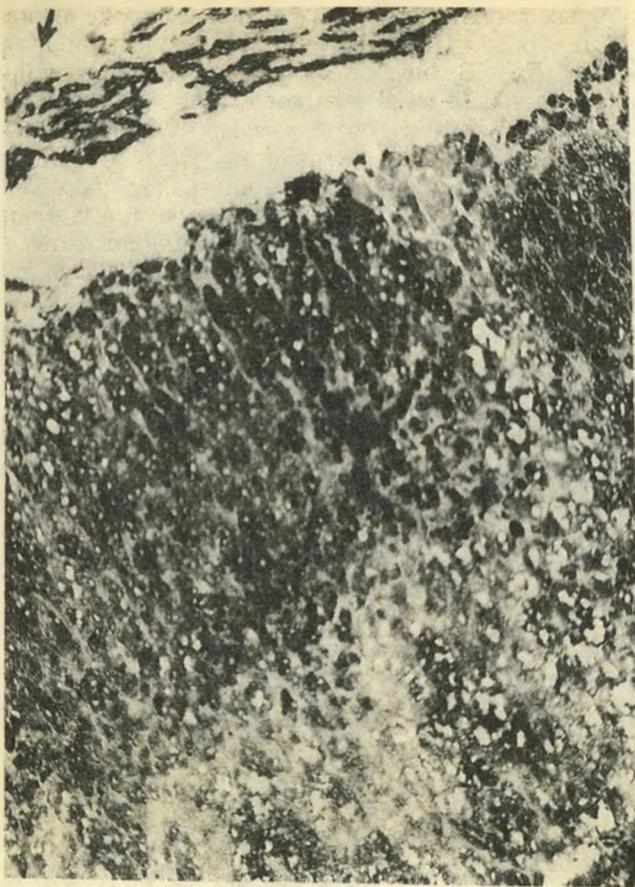


Рис. 3. Активность Г-6-ФД при диффузной гиперплазии коры надпочечников.  $\times 200$ .

Самая высокая активность определяется в клубочковых элементах новообразованной коры (стрелка) и в клетках основной коры с наименьшим содержанием цитоплазматических липидов

тов коры, сочетающаяся с альдостеромой, не сопровождается повышением ферментативной активности. Напротив, как и для  $3\beta$ -ОСД, наблюдается тенденция к снижению активности НАД-тетразолий редуктазы в этих случаях.

**НАДФ-тетразолий редуктаза и Г-6-ФД.** Активность этих ферментов сходна между собой, как и характер их распределения. В нормальных условиях она такая же, как активность НАД-тетразолий редуктазы в соответствующих зонах или несколько выше. В условиях изучаемой патологии эти ферменты ведут себя так же, как и активность НАД-редуктазы, но общая их активность в этих случаях может быть несколько ниже, чем активность НАД-тетразолий редуктазы (рис. 3).

**$\alpha$ -Нафтилацетатэстераза.** Эта эстераза, выявляющаяся при использовании в качестве субстрата  $\alpha$ -нафтилацетата, в физиологических условиях и при болезни Иценко — Кушинга определяется только в клубочковой зоне. Активность ее в клетках этой зоны высокая. Несколько более низкая активность определяется и в части клеток наружных частей пучковой зоны коры, пограничной с клубочковой зоной, в так называемых гибридных клетках. Определение этого фермента стало большим подспорьем в верификации опухолей, гистогенетически связанных с клубочковой зоной или «гибридными» клетками. Среди опухолей из элементов пучковой зоны и смешанного типа строения более половины содержали клетки с разно-

образной активностью этого фермента, что свидетельствует о принадлежности опухолевых клеток к категории гибридных. Таким образом, этот фермент является маркером для клеток клубочковой зоны и клеток, гистогенетически связанных с ней.

Необходимо подчеркнуть, что все гистохимические особенности, описанные для альдостером, характерны и для злокачественных их вариантов (см. рис. 2) за тем лишь исключением, что активность исследованных ферментов в значительной части клеток злокачественных опухолей выше, чем в клетках доброкачественных альдостером, а содержание в них цитоплазматических липидов, напротив, ниже. Аналогичные данные получены М. Beskid и соавт. [6].

Нами была сделана попытка сопоставить содержание в крови альдостерона у обследованных больных с характером роста опухоли (доброкачественные и злокачественные) и функциональной активностью опухолевых клеток по данным проведенных гистохимических исследований. Обращал на себя внимание наиболее высокий уровень альдостерона в плазме крови у больных со злокачественной опухолью [4]. По данным гистохимических исследований именно эти опухоли обладают наиболее высокой функциональной активностью, которая обусловлена присутствием в них большого числа клеток, и наиболее высокой активностью ферментов, причастных к процессу стероидогенеза.

## Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что альдостеромы вне зависимости от типа строения обладают высокой функциональной активностью, что согласуется с клинико-биохимическими проявлениями заболевания [5]. Выявлена явная тенденция к усилению функциональной активности злокачественных вариантов альдостером, что подтверждается как данными гистохимических исследований, так и показателями концентрации альдостерона в крови. Интересен, на наш взгляд, факт о том, что атрофические изменения в коре не сопровождаются снижением функциональной активности адреналовой ткани, и такого рода атрофические изменения не отражаются на потребности в заместительной гормонотерапии после адреналэктомии (односторонней или частичной резекции).

Вместе с тем гиперпластические изменения в коре, прилежащей к аденоме, не дают избытка гормонов в крови, поскольку функциональная активность адреналовых клеток по данным гистохимических исследований в этих случаях несколько ниже, чем при неопухолевых вариантах.

Гиперальдостеронизм неопухолевого варианта обусловлен гиперпродукцией альдостерона за счет как увеличения числа клеток, т. е. гиперпластических изменений в коре, так и повышения функциональной активности адреналовых клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берстон М. Гистохимия ферментов.— М., 1965.
2. Кисели Д. Практическая микротехника и гистохимия.— Будапешт, 1962.
3. Пирс Э. Гистохимия: Теоретическая и прикладная.— М., 1962.

4. Чихладзе Н. М., Бронштейн М. Э., Казеев К. Н. // Кардиология.— 1987.— № 8.— С. 21—24.
5. Шхвацабая И. К., Бронштейн М. Э., Чихладзе Н. М. и др. // Cor et vasa.— 1985.— N 2/3.— С. 102—108.
6. Beskid M., Borewicz J., Kobushevsko-Forina M., Kwiatkowska J. // Endokrinologie.— 1978.— Bd 72, N 1.— С. 57—65.
7. Bjersing L. // Histochemie.— 1967.— Bd 10.— S. 295—304.
8. Ferris J. B., Beevers D. G., Brown J. J. // Amer. Heart J.— 1978.— Vol. 95.— P. 375—388.
9. Wegman R., Gerzely G. // Ann. Histochem.— 1961.— Vol. 6.— P. 111—115.

Поступила 26.03.92

*M. E. Bronstein, N. M. Chikhladze* — HISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ALDOSTEROMAS AND ADRENAL TISSUE OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERALDOSTERONISM

**Summary.** The authors analyze the data of histochemical examinations of 30 patients with tumorous and nontu-

morous forms of low-renin hyperaldosteronism, as well as the findings of clinical and hormonal examinations of these patients. The activities of enzymes involved in steroidogenesis (3- $\beta$ -HSD, NAD and NADP tetrazoleum reductases, G-6-PD) were measured, as were levels and distribution patterns of lipids involved in steroidogenesis (free and bound cholesterol, etc.). A high functional activity of aldosteromas of any structure was proved, and a trend to increase of steroidogenic activity of malignant aldosteromas demonstrated. Atrophic changes in the cortex adjacent to aldosteroma were found to involve no reduction of adrenal tissue functional activity. In contrast to this, hyperplastic changes in the cortex adjacent to adenoma were characterized by a lower level of functional activity as against adrenal tissue activity in nontumorous hyperaldosteronism. The authors come to a conclusion that adrenocortical elements hyperplasia associated with some aldosteromas does not participate in aldosterone hyperproduction whereas hyperaldosteronism in nontumorous variants is caused by cortical cell hyperplasia and hormone hyperproduction.

## ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Е. А. СЫЧЕВА, Ц. С. ХЕЙН, 1994

УДК 616.4-008.64-06:616.441-002-092:812.017.1

*Е. А. Сычева, Ц. С. Хейн*

### СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Поликлиника № 70 (главный врач Н. М. Неустроева) Главного медицинского управления, Москва

Терапевты, в том числе ревматологи, часто забывают о том, что многие аутоиммунные заболевания сочетаются с эндокринной патологией, в частности с патологией щитовидной железы.

Эти случаи, по классификации Н. Smith и А. Steinberg относятся к 5-му классу — классу Е аутоиммунных заболеваний, в который входят состояния, проявляющиеся несколькими аутоиммунными заболеваниями как органоспецифическими, так и органонеспецифическими [1].

В литературе описаны случаи сочетаний эндокринных заболеваний с неэндокринными аутоиммунными. Отмечено, что наиболее часто они встречаются у женщин молодого возраста, что связывают с X-хромосомой [2].

Приводим собственное наблюдение за больной с болезнью Шегрена в сочетании с патологией щитовидной железы.

Больная Ш., 1951 года рождения, в детстве перенесла скарлатину, ветряную оспу, коклюш, инфекционный паротит, отмечались аллергические реакции на пенициллин. В анамнезе операция по поводу новообразования роговицы. Наследственность: у матери ИБС, у отца язвенная болезнь желудка, сестра-близнец здорова. Имеет 2 здоровых детей.

Больной считает себя с 1982 г., когда после охлаждения впервые развился двусторонний паротит. Диагностировали эпидемический паротит, лимфаденит и лечили полуспиртовыми компрессами. Состояние улучшалось. В дальнейшем — 3—6 раз в году обострялся паротит, после чего сохранялось небольшое увеличение околоушных желез. С 1982 г. — быстрое разрушение зубов (пришеечный кариес), повышенная чувствительность кистей и стоп к холоду, периодически сухость во рту. С 1985 г. постоянно значительное увеличение околоушных желез, почти постоянный стоматит, «заеды». В 1985 г. после ангины развились артрит левого коленного сустава, слабость, потливость, сердцебиение, колющие боли в области сердца. Предполагали ревматизм, назначили пенициллин, на фоне лечения которым развилась крапивница. Примерно в это же время стали беспокоить запоры, повышенная сонливость.

В нашу поликлинику обратилась в 1986 г. с жалобами на припухлость и болезненность при жевании в области околоушных желез, слабость, повышенную потливость, зябкость кистей и стоп, запоры, сонливость, сухость во рту, отечность языка, снижение работоспособности. При осмотре: нормального телосложения, удовлетворительного питания. Кожа инстая. Кисти и стопы холодные и влажные. Лицо асимметрично за счет увеличения околоушных желез (правая 6,0×5,5 см,

левая 5,5×5,7 см), которые были болезненны при пальпации. Из протоков выделялась мутная слюна. Слизистая оболочка ярко-розового цвета, свободной слюны мало. «Заеды» в углах рта, охриплость голоса. Пришеечные кариесы. Язык утолщенный, с отпечатками зубов по краям. Суставы без видимых изменений. Гипермобильность межфаланговых суставов рук и лучезапястных суставов. Легкие — везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца в пределах нормы. Пульс 88—92 в минуту. Тоны сердца приглушены, синусовая тахикардия. Короткий систолический шум у верхушки и в точке Боткина. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий. Печень не увеличена. Легкая болезненность по ходу толстой кишки. Диффузное неравномерное увеличение щитовидной железы I—II степени. Общие анализы крови, мочи — в пределах нормы.

В биохимических анализах крови повышение уровня серуммуконда — 0,38 ед. (норма 0,18—0,21 ед.), изменение содержания белковых фракций: альбумины — 52,7% (норма 55—60%), глобулины:  $\alpha_1$  2,2% (норма 3—6,8%),  $\alpha_2$  7,7% (норма 5,8—8,9%),  $\beta$  8,1% (норма 11—13%),  $\gamma$  29,4% (норма 15,5—22%), СРБ +++ , гликемия 3,3 ммоль/л.

Рентгеноскопия грудной клетки — без патологии. Рентгенограммы кистей и коленных суставов — незначительный остеопороз. ЭКГ без патологических изменений. Заключение ЛОР — субатрофический ринофарингит. Заключение окулиста — хронический блефароконъюнктивит.

Диагноз поликлиники — болезнь Шегрена (рецидивирующий паренхиматозный паротит, гипергаммаглобулинемия, прогрессирующий кариес, артриты, синдром Рейно, хронический блефароконъюнктивит) был подтвержден Институтом ревматологии, куда больная была направлена для уточнения диагноза и лечения.

Получала глюконат кальция, аскорбиновую кислоту, метипред, хлорбутин. Состояние значительно улучшилось: уменьшились размеры околоушных желез, уменьшилась зябкость рук и ног, почти исчезла сухость во рту, но сохранялась слабость, сонливость, язык «мешал» во рту. С этими жалобами после выписки из Института ревматологии была направлена к эндокринологу. С учетом анамнеза, незначительного увеличения щитовидной железы и наличия жалоб больной проведены гормональное исследование и анализ на наличие антител к тиреоглобулину:  $T_3$  — 0,52 нмоль/мл (норма 1,17—2,18 нмоль/л),  $T_4$  — 14,62 нмоль/л (норма