

**Summary.** A prospective follow-up of a random sample of patients with insulin-dependent diabetes mellitus revealed a marked decompensation of carbohydrate metabolism in 98 % of the examinees, a high incidence of diabetic ketoacidosis, a long duration of temporary invalidity, and poor adherence of

patients to medical recommendations. Assessment of primary health care rendered to patients with type I diabetes at district outpatient clinics of Moscow demonstrated its poor efficacy and a necessity to improve the level of specialized diabetologic care.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.441-006.5-07:[616.831.41+616.432]-008.6-07

*А. Д. Макаров, Ю. М. Кеда, И. В. Крюкова, Н. П. Гончаров, С. С. Панкова, И. С. Комолов, Э. Н. Базарова, А. М. Артемова, С. Ю. Серпуховитин, Г. И. Козлов, Ю. Г. Янушевич*

## **СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С МНОГОУЗЛОВЫМ КОЛЛОИДНЫМ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ**

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

Несмотря на значительный интерес, проявляемый исследователями к многоузловому коллоидному эутиреоидному зобу, остаются неясными и спорными вопросы этиологии и некоторые моменты патогенеза этой формы тиреоидной патологии. Существует мнение, что основным патогенетическим механизмом возникновения как диффузного, так и узлового эутиреоидного зоба является стимуляция щитовидной железы тиреотропным гормоном (ТТГ) [17]. Однако имеющиеся данные об отсутствии повышенного уровня ТТГ при многоузловом эутиреоидном зобе [13, 18] свидетельствуют о возможности существования других механизмов регуляции роста ткани щитовидной железы. Так, имеются сообщения об автономном характере регуляции (независимом от ТТГ), возможно, местными факторами [7, 14, 15]. Было показано на культуре ткани щитовидной железы, что избыток йода в среде тормозит пролиферацию клеток, а повышенное содержание ТТГ не приводит к усилению роста. Это позволяет считать правомочной гипотезу о превалирующем влиянии низкой концентрации йода, а также его неравномерного распределения между активными и неактивными участками тиреоидной ткани на ростовую активность железы. Кроме того, В. Westergaard и соавт. показали в своих работах, что ТТГ не обладает митогенной активностью [20]. Полученные результаты позволили авторам предположить, что основным зобогенным фактором в этих случаях является интратиреоидный дефицит йода [21], который обуславливает рост тиреоидной ткани.

Многие исследователи рассматривают многоузловую эутиреоидный зоб как вариант аутоиммунного заболевания, в пользу которого говорит обнаружение тиреоростстимулирующей активности у больных с данной патологией [5, 19]. Другие авторы отрицают эту концепцию и ставят под сомнение существование тиреоростстимулирующей активности, поскольку методы ее выделения не исключают загрязнения материала иными ростовыми факторами [8]. В последние годы усиленный интерес проявляется к таким ростовым факторам, как инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИРФ-1) и эпидермальный фактор роста, их роли в патогенезе узлообразования. Частое обнаружение как диффузного, так и многоузлового эутиреоидного зоба у больных с акромегалией [21] дает воз-

можность предположить, что немаловажную роль в генезе многоузлового эутиреоидного зоба играют соматотропный гормон (СТГ) и ИРФ-1. В литературе отсутствуют сведения о состоянии секреции СТГ при многоузловом коллоидном эутиреоидном зобе.

Целью настоящего исследования являлась оценка функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при различных степенях многоузлового коллоидного эутиреоидного зоба.

### **Материалы и методы**

Обследовано 80 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом. Диагноз был поставлен на основании жалоб, объективных данных, ультразвукового исследования, результатов цитологического исследования и данных гормонального анализа. Степень увеличения щитовидной железы оценивали по классификации О. В. Николаева (1962).

С учетом степени увеличения щитовидной железы все пациенты были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 40 человек с многоузловым эутиреоидным зобом II степени, 2-ю группу — 30 человек с III степенью, 3-ю группу — 10 человек с IV степенью увеличения щитовидной железы.

С целью оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы проведена стандартная проба с тиролиберином (ТРГ) 10 больным с многоузловым эутиреоидным зобом II степени, 6 больным с III степенью и 6 больным с IV степенью увеличения щитовидной железы, 7 здоровым женщинам контрольной группы. В ходе пробы определяли уровень ТТГ и СТГ в периферической крови.

ТРГ вводили натошак, в 8 ч, внутривенно, по 500 мкг, кровь для исследования брали через 30, 60 и 120 мин. Пробы с ТРГ проводились в первую фазу менструального цикла (7—9-й день) у лиц репродуктивного возраста.

Критерием оценки теста с ТРГ явилось изменение содержания ТТГ и СТГ в крови в указанных выше интервалах времени, т. е. оценивали максимальный ( $\Delta\text{max}$ ) подъем уровня исследуемых гормонов.

Содержание трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ) и СТГ в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом, ТТГ — иммунометрическим методом с помощью наборов Амерлайт ТСГ-60. Нормальные показатели:  $T_3$  — 1,17—2,18 нмоль/л,  $T_4$  — 62—141 нмоль/л, свободный  $T_4$  — 10—25 пмоль/л, ТТГ — 0,24—2,90 мкМЕ/мл, СТГ — 0—10 нг/мл.

Антитела к поверхностным антигенам аденогипофиза крысы в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом. Первичную суспензию клеток аденогипофиза крысы, полученную по методу, описанному ранее [2], иммобилизовали на предварительно обработанные 0,01 % раствором лизина плоскостонные 96-луночные планшеты («Nunc») в количестве 30 000—40 000 клеток на лунку. Клетки фиксировали глутаровым альдегидом, нейтрализовали глицином и свободные места в лунках блокировали 2 % бычьим сывороточным альбумином. 0,1 мл тестируемой сыворотки,

Группа	$T_3$ , нмоль/л	$T_4$ , нмоль/л	Свободный $T_4$ пмоль/л	ТТГ, мкМЕ/мл
1-я ( $n=40$ )	$1,47 \pm 0,08^r$	$114,98 \pm 3,15^r$	$16,5 \pm 0,66^r$	$0,94 \pm 0,06^r$
2-я ( $n=30$ )	$1,46 \pm 0,12^r$	$116,7 \pm 2,66^r$	$18,45 \pm 0,27^r$	$0,72 \pm 0,07^r$
3-я ( $n=10$ )	$1,89 \pm 0,19^{a, б, в}$	$135,26 \pm 2,18^{a, б, в}$	$27,35 \pm 1,10^{a, б, в}$	$0,08 \pm 0,003^{a, б, в}$
Контрольная ( $n=11$ )	$1,47 \pm 0,07^r$	$114,08 \pm 6,54^r$	$16,95 \pm 0,62^r$	$1,015 \pm 0,15^r$

Примечание. Достоверность различий  $p < 0,05$ : а — в сравнении с данными контрольной группы; б — в сравнении с данными 1-й группы; в — в сравнении с данными 2-й группы; г — в сравнении с показателями 3-й группы.

разведенной 1:100 в фосфатном буфере, содержащем 0,5 М NaCl, вносили в лунку и далее проводили анализ обычным методом [1]. Развившуюся окраску измеряли на медицинском фотометре «Сапфир» при 492 нм. В каждом опыте в качестве внутреннего стандарта использовали контрольные позитивные и негативные сыворотки. Коэффициент вариации внутри одного опыта составлял 12,8 %, между опытами 14,5 %.

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия  $t$  по Стьюденту, коэффициента корреляции  $r$ . Результаты приведены в виде  $M \pm m$ .

### Результаты и их обсуждение

При анализе уровня  $T_3$ , общего  $T_4$ , свободного  $T_4$  и ТТГ в сыворотке крови было отмечено, что у всех обследуемых 1-й и 2-й групп все показатели находились в пределах нормы. У больных с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом IV степени (3-я группа) базальный уровень  $T_3$ , общего  $T_4$  и свободного  $T_4$  был достоверно выше, а базальный уровень ТТГ ниже, чем у пациентов 1, 2-й и контрольной групп (см. таблицу). Однако и у лиц 3-й группы показатели общего  $T_4$  и  $T_3$  не выходили за пределы нормы.

Из таблицы видно, что даже по базальному уровню ТТГ и свободного  $T_4$  прослеживается тенденция к гипертиреозу у больных с многоузловым зобом IV степени.

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная зависимость уровня ТТГ от величины объема щитовидной железы ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,05$ ).

После внутривенного введения 500 мкг ТРГ пациентам с многоузловым эутиреоидным зобом и здоровым лицам наблюдалось повышение содержания ТТГ в крови с максимумом на 30-й минуте и далее постепенное понижение уровня гормона на 60-й и 120-й минутах (рис. 1).

В контрольной группе уровень ТТГ на 30-й минуте пробы составил  $8,48 \pm 1,42$  мкМЕ/мл, у пациентов с многоузловым эутиреоидным зобом II степени —  $8,24 \pm 1,06$  мкМЕ/мл, у лиц с III степенью увеличения щитовидной железы —  $6,35 \pm 1,32$  мкМЕ/мл, у пациентов с многоузловым эутиреоидным зобом IV степени —  $0,24 \pm 0,002$  мкМЕ/мл.

Таким образом, выявлена четкая тенденция к снижению резерва гипофизарного ТТГ у больных с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом с увеличением размеров щитовидной железы. Иными словами, клиническое впечатление об эутиреоидном состоянии обследованных больных представляется недостаточно обоснован-

ным, особенно применительно к больным с многоузловым зобом IV степени, которых на основании пробы с ТРГ можно отнести к группе лиц со скрытым гипертиреозом.

Известно, что введение ТРГ увеличивает уровень СТГ при акромегалии [6, 11], депрессивных состояниях [12], почечной недостаточности [8], не влияя на его секрецию у здоровых людей [3, 10, 16]. По заключению терапевта у обследованных нами больных состояния, которые могли сопровождаться реакцией СТГ на стимуляцию ТРГ, отсутствовали.

При исследовании базального уровня СТГ у 22 больных с многоузловым эутиреоидным зобом содержание гормона в пределах нормы выявлено у 21 больной, у 1 больной уровень СТГ был повышен до 20 нг/мл. В результате теста с ТРГ было обнаружено 2 типа реакции СТГ: 1-й тип реакции (вернее, ее отсутствие) был выявлен у 12 (54 %) больных. При 2-м типе реакции СТГ после введения ТРГ наблюдалось повышение уровня СТГ ( $24,32 \pm 10,0$  нг/мл) к 30-й минуте с последующим снижением на 60-й и 120-й минутах (рис. 2). Данный тип реакции, характерный, в частности, для лиц с усиленной продукцией СТГ, наблюдался у 27,3 % больных. При 3-м типе — направление реакции СТГ было противоположным с минимальными значениями ( $2,67 \pm 1,13$  нг/мл) на 60-й минуте, далее отмечалось некоторое повышение содержания СТГ. 3-й тип реакции описывается нами не впервые. Аналогичная динамика уровня СТГ наблюдалась у лиц с диффузным нетоксическим зо-

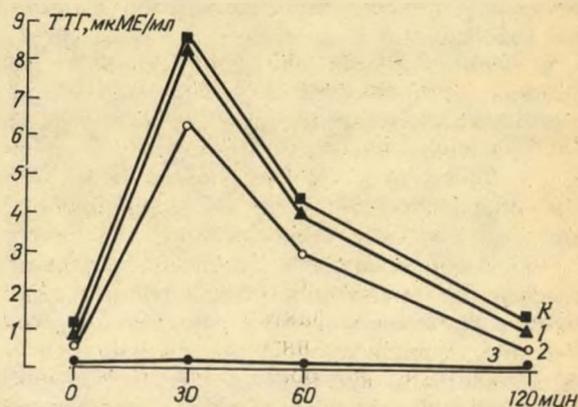


Рис. 1. Реакция ТТГ в ответ на стимуляцию ТРГ у пациентов с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом II—IV степени.

К — контрольная группа, 1—3 — группы больных.

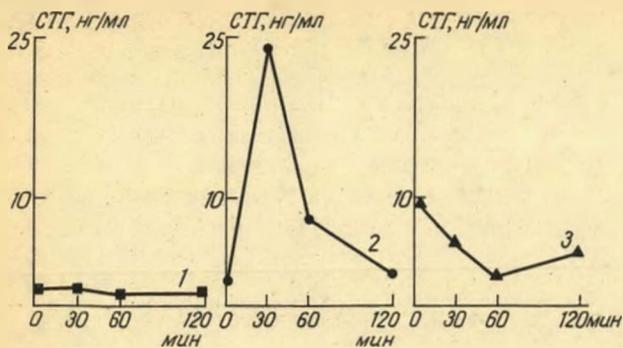


Рис. 2. Типы реакции СТГ (1—3) на введение ТРГ у пациентов с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом.

бом [4]. Мы считаем целесообразным привлечь внимание к существованию данной формы реакции, поскольку ее механизм в настоящее время не поддается рациональному объяснению. У пациентов с 3-м типом реакции базальный уровень СТГ был достоверно выше ( $9,72 \pm 2,17$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), чем у лиц с 1-м и 2-м типами реакции ( $1,47 \pm 0,45$  и  $2,26 \pm 1,62$  нг/мл соответственно). При анализе базального уровня  $T_3$ ,  $T_4$  и максимального ( $\Delta_{max}$ ) подъема уровня ТТГ на введение ТРГ у лиц с 1—3-м типом реакций СТГ достоверных различий не обнаружено.

Учитывая найденные нами изменения в реакции соматотрофов на введение ТРГ у значительного числа обследованных больных, мы попытались выяснить причину этого феномена, определяя присутствие аутоантител к гипофизарным клеткам в сыворотке крови лиц с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом. Антигеном для этих исследований служили первичные культуры клеток гипофиза крысы. Среди пациентов со 2-м и 3-м типами реакции СТГ антитела выявлены у 50 %, в то время как среди лиц с 1-м типом реакции СТГ — только у 1 (8 %) пациента ( $p < 0,05$ ). Полное объяснение данного феномена представляется весьма затруднительным, поскольку причина ответа СТГ на введение ТРГ до конца неясна. Однако на основании полученных данных можно говорить о вероятной заинтересованности гормона роста в качестве фактора в патогенезе многоузлового коллоидного эутиреоидного зоба. Частое выявление антител к клеткам гипофиза у лиц со 2-м и 3-м типами реакций СТГ на стимуляцию ТРГ свидетельствует о том, что нарушения в состоянии соматотрофов имеют, возможно, аутоиммунный генез.

## Выводы

1. У больных с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом прослеживается четкая тенденция к снижению резерва гипофизарного ТТГ по мере увеличения размеров щитовидной железы. Иными словами, клиническое впечатление об эутиреоидном статусе обследованных больных представляется недостаточно обоснованным, особенно применительно к лицам с многоузловым зобом IV степени, которых на основании пробы с ТРГ можно отнести к группе лиц со скрытым гипертиреозом.

2. У больных с многоузловым эутиреоидным зобом могут наблюдаться 3 типа реакции СТГ на стимуляцию ТРГ: у 54 % — нормальный ответ (1-й тип), у 27 % — гиперергический выброс СТГ (2-й тип) и у 19 % — парадоксальное снижение уровня СТГ (3-й тип). При наличии патологической реакции СТГ на стимуляцию ТРГ у 50 % этих пациентов выявлены антитела к клеткам гипофиза, что достоверно превышает их встречаемость при нормальной реакции. Эти данные могут указывать на гетерогенность ростстимулирующих влияний при многоузловом зобе.

3. В патогенезе многоузлового коллоидного эутиреоидного зоба, возможно, играет роль СТГ в качестве ростового гормона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горскова В. А., Кедя Ю. М., Крюкова И. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 6. — С. 8—11.
2. Кожолов И. Г., Морозова Л. Г., Фазекаш И. и др. // Бюл. эксперим. биол. — 1978. — № 2. — С. 215—217.
3. Пронин В. С., Френкель Т. М. // Пробл. эндокринологии. — 1983. — № 2. — С. 44—51.
4. Сурков С. И. Патогенетические механизмы развития диффузного нетоксического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
5. Drexhage H. A., Bollazzo G. F., Doniach D. et al. // Lancet. — 1980. — Vol. 2. — P. 287—281.
6. Faglia G., Beck Peccoz P., Canti-Pugliesi F. // Free Thyroid Hormones / Ed. R. Ekins. — Amsterdam, 1978. — P. 221—232.
7. Gärtner R., Greil W., Demhartner R. // Molec. cell. Endocr. — 1985. — Vol. 142. — P. 145—155.
8. Gärtner R. // Aktuel. Endokr. — 1989. — Bd 2. — S. 185—188.
9. Gonzales-Barcena D., Kastin H. J., Schalch D. S. et al. // J. clin. Endocr. — 1973. — Vol. 36. — P. 117—119.
10. Hanev K., Sasaki A., Mouri T., Yoshinaga K. // Acta endocr. (Kbh.). — 1980. — Vol. 95. — P. 298—307.
11. Lever E. G., Trosser A., Smith C. // Clin. Endocr. — 1987. — Vol. 26. — P. 521—530.
12. Maeda K., Ohgo S., Chihara K. // J. clin. Endocr. — 1975. — Vol. 40. — P. 501—503.
13. Medeiros-Neto G. A., Halpern A., Cozzi Z. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 63. — P. 644—650.
14. Patel Y. C., Pharoah P. O. D., Hornabrook R. W., Hetzel B. S. // Ibid. — 1973. — Vol. 37. — P. 783—788.
15. Pisirev M. A. // J. endocr. Invest. — 1985. — Vol. 8. — P. 475—484.
16. Snyder P. J., Utiger R. D. // J. clin. Endocr. — 1972. — Vol. 34. — P. 380—385.
17. Studer H., Riek M. M., Greer M. A. // Endocrinology. — Vol. 1. / Ed. L. J. De Groot. — New York, 1979. — P. 489—499.
18. Studer H., Gebel F. // The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text / Eds S. H. Ungbar, L. E. Braverman. — 5-th Ed. — Philadelphia, 1986. — P. 698—704.
19. Van der Gaag R. D., Drexhage H. A., Wiersinga W. M. et al. // J. clin. Endocr. — 1985. — Vol. 60. — P. 972—979.
20. Westermarck B., Karlsson F. A., Walinder O. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1979. — Vol. 76. — P. 2022—2026.
21. Westermarck K., Lundquist M., Hacker G. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1987. — Vol. 115. — P. 252—255.

Поступила 23.04.93

A. D. Makarov, Yu. M. Keda, I. V. Kryukova, N. P. Goncharov, S. S. Pankova, I. S. Komov, E. N. Bazarova, A. M. Artyomova, S. Yu. Serpukhovitin, G. I. Kozlov, Yu. G. Yanushevich — THE HYPOTHALAMO-PHYSEAL SYSTEM IN PATIENTS WITH MULTINODULAR COLLOID EUTHYROID GOITER

Summary. Eighty patients with multinodular colloid euthyroid goiter were examined. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) test was carried out in 22 patients and 7 healthy women. The results of the test indicate a clear-cut tendency

to reduction of hypophyseal TRH reserve in patients with multinodular euthyroid goiter with enlarged thyroid. In other words, clinical diagnosis of an euthyroid condition in the examinees appears to be groundless, particularly in patients with stage IV multinodular euthyroid goiter who may be

referred to latent hyperthyrosis group on the basis of TRH test results. Three types of STH reaction were revealed by TRH test in these patients. The authors put forward a hypothesis on STH contribution as a growth factor to the pathogenesis of multinodular colloid euthyroid goiter.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.441-008.64-08:616.12-008.331.1]-089.168.1]-07:616.154:577.175.328

С. Е. Устинова, В. Б. Мычка, Г. А. Герасимов

## СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРОЛАКТИН — АЛЬДОСТЕРОН У БОЛЬНЫХ С ПОСТОПЕРАЦИОННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Отдел артериальной гипертонии КНЦ РАМН, Москва

Выяснение вопроса о возможной патогенетической связи гипотиреоза и артериальной гипертонии (АГ) актуально для клиники в связи с двумя известными наблюдениями: нормализацией артериального давления у таких больных на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами [3, 8] и гипотензивным эффектом тиреоидных препаратов у некоторых больных с эссенциальной гипертонией [15]. АГ, по данным разных авторов, выявляется у 10—50 % больных гипотиреозом [2, 6, 18].

В литературе обсуждаются два возможных механизма становления АГ при гипотиреозе: наличие объемного фактора и повышенная симпатическая активность. С наибольшим постоянством у таких больных выявляется подавление активности ренина [1—3, 18], в части случаев определяется повышенное содержание норадреналина в плазме крови и повышенная экскреция его с мочой [8]. Гиперпролактинемия, нередко наблюдаемая при гипотиреозе, гиперальдостеронемия, выявляемая в ряде случаев у больных гипотиреозом и АГ [1, 10, 19] представляют особый интерес в связи с известными данными об общем для обоих гормонов ингибирующем факторе — дофаминергической активности гипоталамуса [5, 7, 9—15].

Учитывая общий дофаминергический механизм регуляции пролактина (ПРЛ) и альдостерона (А), логично предположить, что сочетанная гиперпродукция обоих гормонов может быть следствием дефицита дофаминергической активности.

Согласно собственным предварительным наблюдениям [4], АГ, развившаяся или утяжелившаяся

в связи с постоперационным гипотиреозом, ассоциируется с низкой активностью ренина, гиперпролактинемией и гиперальдостеронемией, корригируемыми агонистом дофаминергических рецепторов — парлоделом.

Целью настоящей работы явилось исследование взаимоотношений в системе ПРЛ — А у больных АГ, развившейся после резекции щитовидной железы.

### Материал и методы

В исследование включены три группы больных.

На амбулаторном этапе обследованы 28 женщин, оперированных за 2—4 года до настоящего обследования по поводу диффузного или узлового эутиреоидного зоба III—IV степени. Из амбулаторной карты больного известно, что в период, предшествовавший операции, у всех включенных в исследование больных артериальное давление было нормальным.

Семь больных с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза выбраны в качестве группы сравнения по общему с гипотиреозом синдрому гиперпролактинемии.

Больные с низкорениновой формой гипертонической болезни и гиперальдостеронемией (11 человек) включены в исследование в связи с гиперальдостеронемией без сопутствующей гиперпролактинемии.

Диагноз гипотиреоза устанавливался на основании клинических симптомов, уменьшения поглощения <sup>131</sup>I щитовидной железой, снижения в плазме крови содержания тиреоидных гормонов трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>), повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Больным с синдромом гиперпролактинемии проводилась рентгенокомпьютерная или ЯМР-томография головного мозга с целью исключения аденомы передней доли гипофиза.

Дифференциальная диагностика АГ проводилась по принятой в Институте кардиологии методике. Исключены были феохромоцитомы, синдром Конна, псевдопервичный гиперальдостеронизм, реноваскулярная гипертония, а также болезни почек.

Диагноз пролактинсекретирующей аденомы гипофиза ставился при наличии клинических симптомов гиперпролактинемии.

Таблица 1

Распределение обследованных больных гипотиреозом по степени тяжести заболевания и в зависимости от уровня артериального давления (АД)

Гипотиреоз, клиническая форма	Т <sub>3</sub> , нмоль/л	Т <sub>4</sub> , нмоль/л	ТТГ, мМЕ/мл
Гипотиреоз субклинический с АГ (n=13)	1,19±0,1	79,3±8,6	3,7±0,6*
Гипотиреоз легкой и средней степени тяжести с АГ (n=15)	0,9±0,2**	49±9,6**	19,32±5,77***
Гипотиреоз субклинический с нормальным АД (n=4)	1,22±0,06	60,2±0,8	4,5±0,8**
Гипотиреоз легкой и средней степени тяжести с нормальным АД (n=6)	0,76±0,09	33,7±10,58***	12,96±4,01***

Примечание. Звездочками отмечена достоверность различия с показателями у здоровых лиц: одна —  $p < 0,05$ , две —  $p < 0,02$ , три —  $p < 0,001$ .