

to reduction of hypophyseal TTH 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 утяжелявшаяся

в связи с постоперационным гипотиреозом, ассоциируется с низкой активностью ренина, гиперпролактинемией и гиперальдостеронемией, корректируемыми 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  $^{131}\text{I}$  щитовидной железой, снижения в плазме крови содержания тиреоидных гормонов трийодтиронина ( $\text{T}_3$ ) и тироксина ( $\text{T}_4$ ), 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 феохромоцитома, 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                                         | $\text{T}_3$ , нмоль/л | $\text{T}_4$ , нмоль/л | ТТГ, мМЕ/мл            |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Гипотиреоз субклинический с АГ ( $n=13$ )                             | $1,19 \pm 0,1$         | $79,3 \pm 8,6$         | $3,7 \pm 0,6^*$        |
| Гипотиреоз легкой и средней степени тяжести с АГ ( $n=15$ )           | $0,9 \pm 0,2^{**}$     | $49 \pm 9,6^{**}$      | $19,32 \pm 5,77^{***}$ |
| Гипотиреоз субклинический с нормальным АД ( $n=4$ )                   | $1,22 \pm 0,06$        | $60,2 \pm 0,8$         | $4,5 \pm 0,8^{**}$     |
| Гипотиреоз легкой и средней степени тяжести с нормальным АД ( $n=6$ ) | $0,76 \pm 0,09$        | $33,7 \pm 10,58^{***}$ | $12,96 \pm 4,01^{***}$ |

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



Гормональные и биохимические показатели в плазме крови больных в зависимости от основного заболевания и наличия АГ

| Диагноз                                       | Возраст<br>больных,<br>годы | АД диастолическое,<br>мм рт. ст. | А, пг/мл                 | Активность<br>ренина,<br>нг/мл/ч | ПРЛ,<br>мМЕ/л         | Калий,<br>ммоль/л      | Холестерин,<br>ммоль/л | Триглицериды,<br>ммоль/л |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| Гипотиреоз с АГ (n=28)                        | 38,6±1,9                    | 112±2,9**                        | 452,7±49,7* <sup>a</sup> | 0,52±0,2*                        | 449±47,1 <sup>b</sup> | 4,55±0,34 <sup>a</sup> | 6,44±0,35              | 2,11±0,32                |
| Гипотиреоз с нормальным АД (n=10)             | 35,3±3,9                    | 60,2±6,8                         | 319±74,1                 | 1,05±3,5                         | 507,5±91,9            | 4,15±0,4               | 5,9±2,04               | 2,15±1,03                |
| Пролактинсекретирующая аденома гипофиза (n=7) | 33,8±3,7                    | 106±6                            | 412±94,9 <sup>c</sup>    | 0,36±0,15                        | 3140±865 <sup>a</sup> | 4,66±0,2 <sup>a</sup>  | 4,66±0,32              | 0,74±0,14                |
| НРГБ с гиперальдостеронемией (n=11)           | 43,9±4,8                    | 116±7,8                          | 252,7±21,8               | 0,59±0,29                        | 193,2±24,7            | 3,9±0,48               | 5,0±0,64               | 1,94±0,16                |

Примечание. НРГБ — низкорениновая форма гипертензивной болезни. Достоверность различий между показателями у больных гипотиреозом и АГ и без АГ: одна звездочка  $p<0,05$ , две —  $p<0,01$ ; достоверность различий между показателями у больных гипотиреозом и АГ и пролактиномой и группой больных с НРГБ: а —  $p<0,05$ , б —  $p<0,02$ , в —  $p<0,001$ .

тинемии, повышенного уровня ПРЛ в плазме крови и признаков объемного образования в области «турецкого седла», выявляемых при ЯМР-томографии головного мозга.

У всех больных определяли в плазме крови активность ренина, А, ПРЛ в базальных условиях. Уровень А и ПРЛ исследовался повторно: у больных гипотиреозом и АГ через 4 нед лечения тиреоидными гормонами (тиреокOMB 0,5 г — 2 таблетки в сутки) и 10—14 дней лечения парлоделом (3,75—7,5 мг в сутки), у больных с пролактиномами и низкорениновой формой гипертензивной болезни после лечения парлоделом.

Активность ренина определяли реактивами SB-REN-2 французской фирмы «CIS biointernational», активность А — реактивами SB-ALDO-2 той же фирмы, ПРЛ — реактивами Prolactin [<sup>125</sup>I] финской фирмы «Spectria Farmos Diagnostica».

## Результаты и их обсуждение

В зависимости от выраженности клинических симптомов гипотиреоза и от результатов исследования тиреоидных гормонов в крови больные гипотиреозом были разделены на 2 группы: 13 больных с субклиническим и 15 больных с явным гипотиреозом (табл. 1). Диагноз субклинической формы гипотиреоза во всех случаях подтвержден патологическим ответом пробы с внутривенным введением тиреотропин-рилизинг-гормона.

По данным ультразвукового и скинтиграфического исследований щитовидной железы у 12 больных после односторонней резекции щитовидной железы железистая ткань на стороне операции отсутствовала, у 13 визуализировался небольшой участок ткани, у 3 больных, перенесших дву-

стороннюю субтотальную резекцию, железистая ткань, отсутствовала с обеих сторон.

Повышенный уровень ПРЛ в плазме крови (485—1062 мМЕ/л) обнаружен у 7 из 16 больных с синдромом гиперпролактинемии (рис. 1).

АГ, по данным анамнеза, у большинства больных развивалась в течение первого полугодия или года после операции. На момент обследования у всех этих больных определялись низкая активность ренина, гиперальдостеронемия с нормальным уровнем калия в плазме крови (табл. 2). Аналогичные отношения в системе ренин — альдостерон описываются, как известно, у больных с низкорениновой формой гипертензивной болезни, первичным или псевдопервичным гиперальдостеронизмом. Две последние формы АГ исключены у обследованных нами больных по результатам компьютерной томографии надпочечников. Первая из них составила группу сравнения.

Возникает вопрос, является ли определяемая у больных гипотиреозом и АГ сочетанная гиперпродукция А и ПРЛ следствием разных или одного общего для обоих гормонов звена регуляции? В первом случае было бы логично предположить независимое сосуществование двух нозологических форм: гипотиреоза и низкорениновой формы гипертензивной болезни, протекающей с гиперальдостеронемией. Получение данных в подтверждение общего для обоих гормонов механизма нарушения регуляции следовало бы считать достаточно убедительным доводом в пользу обсуждаемой в литературе концепции гипотиреотической АГ.

Для решения этой задачи больным гипотиреозом и АГ было проведено лечение: препаратами тиреоидных гормонов, недостаток которых рассматривается в качестве этиологического фактора гипотиреотической гипертензии, и агонистом дофаминергических рецепторов — парлоделом с целью восстановления или уменьшения предполагаемого дефицита дофаминергической активности (рис. 2).

При лечении тиреокOMBом гипотензивный эффект развивался на 5—6-й день приема препарата и сохранялся весь период наблюдения — 2,5—3 нед (см. рис. 2). К этому времени у всех больных снижался до нормального уровня А в плазме крови (до  $179,16\pm19,23$  пг/мл;  $p<0,001$ ) и ПРЛ (до  $170,8\pm16,7$  мМЕ/л;  $p<0,001$ ) у больных с исходной гиперпролактинемией. При мо-

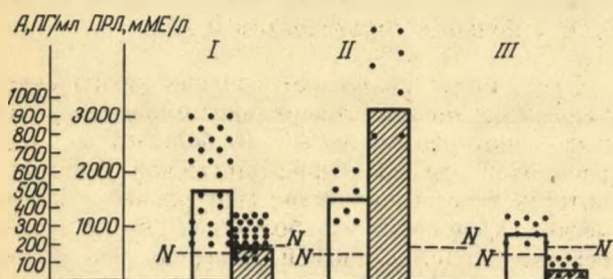


Рис. 1. Содержание А (светлые столбики) и ПРЛ (заштрихованные столбики) в плазме крови у больных гипотиреозом и АГ (I), пролактинсекретирующей аденомой гипофиза (II) и с низкорениновой формой гипертензивной болезни с гиперальдостеронемией (III).

N — норма. Точки — индивидуальный разброс данных.



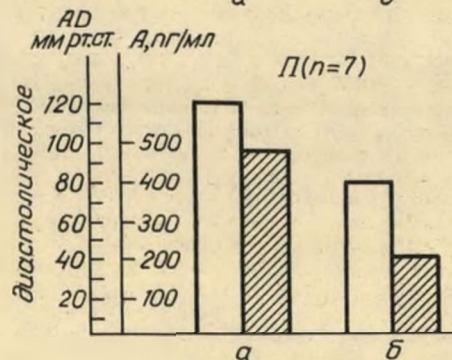
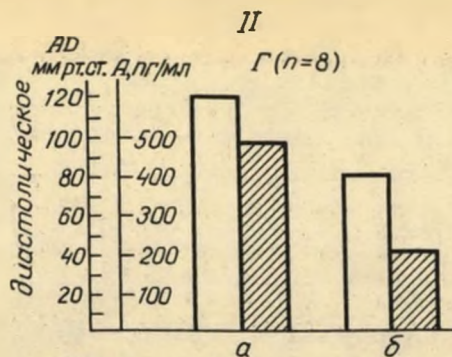
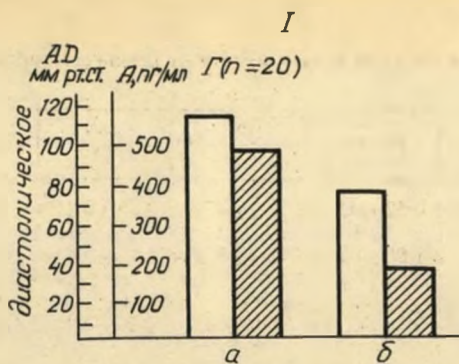


Рис. 2. Динамика артериального давления (АД; светлые столбики) и уровня А (заштрихованные столбики) при лечении тиреоксомом (I) и парлоделом (II) больных гипотиреозом (Г), пролактиномами (П) и с низкорениновой формой гипертонической болезни (НРГБ).

а — до лечения; б — после лечения.

нотерапии парлоделом в этой группе больных эффект был аналогичным: гипотензивный и снижение уровня А (до  $201 \pm 16,35$  пг/мл;  $p < 0,001$ ; см. рис. 2) и ПРЛ в плазме крови (ПРЛ до  $169,1 \pm 9,49$  мМЕ/л;  $p < 0,01$ ).

Гипотензивный эффект тиреоксима у больных гипотиреозом и АГ, сопровождающийся снижением в плазме крови уровня ПРЛ и А, подтверждает предположение об особой форме АГ, этиологически связанной с гипофункцией щитовидной железы, а по патогенезу обусловленной гиперальдостеронемией.

Сходство эффектов тиреоидных гормонов с эффектом агониста дофаминергических рецепторов — парлодела позволяет обсуждать в качестве механизма, индуцирующего гиперальдостеронизм, нарушение регуляторных отношений в системе гипоталамус — передняя доля гипофиза — щитовидная железа — кора надпочечников. Начальным звеном этих нарушений является недостаточная секреция тиреоидных гормонов, индуцирующая повышение секреции тиреолиберина, стимулирующего в свою очередь выделение ТТГ и ПРЛ. Последний, как известно, является стимулятором стероидного синтеза. Коррекция гиперальдостеронизма и АГ при лечении парлоделом свидетельствует о начальном дефиците дофаминергической активности у больных гипотиреозом и АГ.

У больных с гипертонической болезнью с низкой активностью ренина и гиперальдостеронемией (общими с гипотиреозидной АГ признаками) при лечении парлоделом гипотензивного эффекта не наблюдалось (см. рис. 2), уровень ПРЛ ( $203,5 \pm 19,7$  мМЕ/л) и А ( $258,4 \pm 17,6$  пг/мл) достаточно не изменялся.

У больных с пролактинсекретирующей аденомой передней доли гипофиза и по снижению АД (см. рис. 2) и по снижению в плазме крови уровня А (до  $218 \pm 11,6$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) и ПРЛ (до  $328,8 \pm 89,7$  мМЕ/л;  $p < 0,01$ ) эффект при лечении парлоделом был сходным с таковым у больных гипотиреозом и АГ.

Эти данные позволяют сделать заключение о разных механизмах гиперальдостеронизма у больных гипотиреозом и АГ и больных с низкорениновой формой гипертонической болезни и патогенетическом сходстве (при разных этиологических факторах) с больными с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза. На основании полученных данных следует предположить, что гиперальдостеронизм, имеющая непосредственное отношение к развитию АГ при гипотиреозе, является заключительным звеном гуморальных нарушений в системе гипоталамус (тиреолиберин—дофамин) — гипофиз (ТТГ—ПРЛ) — кора надпочечников (А).



Выводы

1. У всех больных АГ, хронологически связанной с постоперационным гипотиреозом 2—4-летней давности, определяются низкая активность ренина, гиперальдостеронемия, и у 1/3 больных — гиперпролактинемия.

2. Гипотензивный эффект при заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов у больных гипотиреозом и АГ сопровождается снижением в плазме крови уровня ПРЛ и А. Аналогичный эффект развивается при лечении агонистом дофаминергических рецепторов — парлоделом.

3. Развитие АГ при первичном гипотиреозе обусловлено гиперальдостеронемией, развивающейся вследствие дефицита дофаминергической активности и повышенной секреции тиреолиберина, индуцируемых недостатком тиреоидных гормонов.

4. Различие действия парлодела на уровень АД, содержание ПРЛ и А в плазме крови у больных с низкорениновой формой гипертонической болезни и у больных гипотиреозом и АГ свидетельствует о разном патогенезе двух обсуждаемых форм АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ромашкан Н. В. Посттиреоидная гипертензия: Дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1974.  
2. Славина Л. С. Сердце при эндокринных заболеваниях.— М., 1979.

3. Старкова Н. Т., Эгарт Ф. М., Артамонова Т. М., Назаров А. Н. // Клин. мед.— 1986.— № 8.— С. 27—30.  
4. Устинова С. Е. Низкорениновая форма гипертонической болезни: Клинические особенности, морфофункциональное состояние системы гипофиз — кора надпочечников — почки, вопросы лечения: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.  
5. Askew R. D., Ramsden D. B. // Hormone Res.— 1984.— Vol. 20.— P. 269—276.  
6. Bouhnik J., Galen F.-X., Clauser E. et al. // Endocrinology.— 1981.— Vol. 108.— P. 647—650.  
7. Boyd R., Denton A., Coghlan J. P. et al. // Biochem. Soc. Trans.— 1988.— Vol. 16, N 5.— P. 887—888.  
8. Brown R. T. et al. // Clin. Endocr.— 1988.— Vol. 30, N 6.— P. 635—638.  
9. Carlson H. E., Savoi C. T., Krugman L. G. et al. // J. clin. Endocr.— 1978.— Vol. 47.— P. 275—287.  
10. Eldridge I. C., Lyman grover I. R. // Hormone Res.— 1984.— Vol. 20.— P. 252—260.  
11. Kamberi I. A., Mical R. C., Porter I. C. et al. // J. Endocr.— 1971.— Vol. 88.— P. 1012—1020.  
12. Lichtenstein L., Colwell I. A., Levine I. H. // International Congress on Endocrinology, 5-th: Proceedings.— Hamburg, 1976.— P. 86.  
13. Melmed S., Marada A., Sokol M. et al. // J. Endocr.— 1979.— Vol. 105.— P. 334—341.  
14. Mena F., Clapp C., Aguayo D. et al. // Ibid.— 1989.— Vol. 125.— P. 1814—1820.  
15. Menof P. // S. Afr. med. J.— 1950.— Vol. 24.— P. 172—180.  
16. Ogihara T., Jamamoto T., Miyai K., Kumuhara J. // Endocr. Jap.— 1973.— Vol. 20.— P. 433—438.  
17. Saito L., Kunihiko I., Sarufa T. // Hypertension.— 1983.— Vol. 5.— P. 112.  
18. Streeten G. H., Anderson T. Jr., Howland R., Chiang H. // Ibid.— 1988.— Vol. 11.— N 1.— P. 78—83.  
19. Strong C. G., Northcut R. C., Sheps S. G. // Hypertension / Eds I. F. Genest et al.— New York, 1977.— P. 640—660.

Поступила 25.11.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.89-008.1-02:616.89-008.442.32

Г. И. Козлов, С. Ю. Калинин, Б. Ю. Слонимский

НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ТРАНССЕКСУАЛИЗМОМ

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

Транссексуализм — ТС (эонизм, сексуально-эстетическая инверсия, психический гермафродитизм) — нарушение половой самоидентификации, которое заключается в несоответствии чувства своей половой принадлежности характеру наружных половых органов [1].

Частота заболевания среди мужчин колеблется от 1 [8] до 35 [9] случаев на 100 000 населения, среди женщин — от 0,67 [9] до 12 [9] на 100 000 населения. В настоящее время предложено несколько теорий, объясняющих возникновение данного заболевания [5, 7], разработаны методы лечения [2, 6], однако, до сих пор отсутствуют объективные критерии диагностики как мужского, так и женского ТС. Непонимание со стороны близких, дисгармония между паспортным полом и половым самосознанием способствуют возникновению депрессивных состояний, суицидальных попыток. Поэтому радикальным методом помощи является проведение хирургических операций по смене пола, с последующей гормональной терапией.

Вопрос об операции решается всегда строго индивидуально совместными усилиями психиатра и эндокринолога. При этом учитываются анамнез и психический статус. Последнее необходимо,

чтобы исключить сверхценные идеи, эндогенные процессы (шизофрения), которые могут сопровождаться аутоидентификацией в другом поле [4].

Следовательно, отбор больных на операцию основан на достаточно субъективных данных, что не исключает просчеты, которые могут быть двоякого рода: 1) ошибка в оценке психического статуса больного; 2) дифференциальная диагностика между гомосексуализмом и ТС.

Встречаются случаи, когда мужчины-гомосексуалисты пытаются сменить пол для придания своим половым отношениям легального характера или для «укрепления» связи с партнером. При этом они достаточно легко могут симулировать (при доступе к соответствующей литературе) все характерные жалобы, ссылаясь на изменение полового самосознания с детства.

Добившись операции по смене пола, гомосексуалист часто теряет своих прежних партнеров, так как для мужского гомосексуального мира он перестает существовать, «растеряв» мужские атрибуты. Это приводит к срывам, дезадаптации, необоснованной апелляции к врачам. В конечном итоге группа таких больных, взятая изолированно, будет создавать картину нецелесообразности хирургической коррекции пола при ТС, в то время