

но ориентироваться на изменение уровня АТрТТГ, неблагоприятная динамика которых через 6 мес лечения предопределяет высокий риск развития рецидива тиреотоксикоза, что требует возможного пересмотра дальнейшей терапевтической тактики у этих пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин А. А. Ультразвуковая морфометрия щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — Обнинск, 1995.
2. Фадеeva В. В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004.
3. Barrio R., Lopez-Carape M., Matinez-Badas I. et al. // Acta Paediatr. — 2005. — Vol. 94, N 11. — P. 1583—1589.
4. Bergman P., Auldust A. W., Cameron F. // J. Paediatr. Child Hlth. — 2001. — Vol. 37, N 2. — P. 176—182.
5. Boiko J., Leger J., Raux-Demay M. C. et al. // Arch. Pediatr. — 1998. — Vol. 5, N 7. — P. 722—730.
6. Dotsch J., Rascher W., Dorr H. G. // Paediatr. Drugs. — 2003. — Vol. 5, N 2. — P. 95—102.
7. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 98—102.
8. Glaser N. S., Styne D. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1719—1726.
9. Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Finkielstain G., Heinrich J. J. // Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 16, N 9. — P. 1249—1255.
10. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Sriplung H. // J. Med. Assoc. Thai. — 2006. — Vol. 89, N 7. — P. 967—973.
11. Krassas G. E. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 407—414.
12. Lasar L., Kalter-Leibovici O., Pertzalan A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3678—3682.
13. Leu S. W., Chi C. S., Shu S. G. // Acta Paediatr. Taiwan. — 2003. — Vol. 44, N 4. — P. 220—226.
14. Michelangeli V., Poon C., Taft J. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 2. — P. 119—124.
15. Mussa G. C., Corrias A., Silvestro L. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 2, N 4. — P. 537—541.
16. Read C. H. Jr., Tansey M. J., Menda Y. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4229—4233.
17. Rivkees S. A., Sklar C., Freemark M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3767—3776.
18. Rivkees S. A. // Curr. Drug Targets Immukne Endocr. Metabol. Disord. — 2001. — Vol. 1, N 3. — P. 255—264.
19. Sherman J., Thompson G. B., Lteif A. et al. // Surgery. — 2006. — Vol. 140, N 6. — P. 1056—1061.
20. Sugino K., Ito K., Mimura T. et al. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14, N 6. — P. 447—452.
21. Takasu N., Yamashiro K., Komiya I. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 10. — P. 891—896.
22. Xu F., Sullivan K., Houston R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 498—504.

Поступила 26.03.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-07:616.152.72

Т. П. Маклакова, Т. В. Аппельганс, В. Н. Зорина, О. Н. Бойко, А. В. Колбаско

## МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ДИФFUЗНОМ ЗОБЕ У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОГО АЛТАЯ

ГОУ ДПО Новокузнецкий институт усовершенствования врачей

*Изучен метаболизм железа у коренных жителей монголоидной расы с диффузным эутиреоидным зобом и гипотиреозом, проживающих на высоте 2000 и 500 м в районах Горного Алтая. У жителей высокогорья с зобом и гипотиреозом по сравнению со здоровыми людьми выявлены более низкие значения гемоглобина, железа сыворотки крови, но более высокие показатели лактоферрина, молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов) и билирубина. Это может носить приспособительный характер рационального использования кислорода организмом. Данное положение может подтверждаться отрицательной корреляцией показателей содержания железа в сыворотке крови с уровнем гормонов щитовидной железы и достоверными связями с металлопротеидами. У жителей села, расположенного на высоте 500 м, особых отличий в метаболизме железа среди лиц с повышенным и нормальным уровнем тиреотропного гормона не выявлено.*

**Ключевые слова:** железо, гипотиреоз, высокогорье, адаптация.

*Iron metabolism was studied in the mongoloid natives who had diffuse euthyroid goiter and hypothyroidism and who lived at heights of 2000 and 500 m in the areas of Gornyi Altai. As compared with healthy individuals, high-altitude dwellers were found to have the lower serum levels of hemoglobin and iron, but the higher levels of young erythrocytes (reticulocytes) and bilirubin. This may be adaptive for efficient oxygen uptake. This assumption may be confirmed by the negative correlation of the serum iron values with the level of thyroid hormones and with significant associations of metalloproteins. In the dwellers of a village located at a height of 500 m, no special iron metabolic features were revealed among the persons with increased and normal TSH levels.*

**Key words:** iron, hypothyroidism, high-altitude, adaptation.

Заболевания щитовидной железы в настоящее время занимают ведущее место в структуре всех эндокринопатий. Прежде всего это объясняется широкой распространенностью диффузного зоба в йододефицитных районах России. Поскольку гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в процессах потребления энергии организмом человека, в синтезе белков, опосредованно влияют на другие железы внутренней секреции, метаболизм железа не может оставаться интактным при патологии щитовидной железы [5]. Чаще зоб выявляет-

ся на фоне нормальных значений тиреоидных гормонов (эутиреоз) и несколько реже проявляется гипотиреозом. В литературе представлены различные значения границ референтных интервалов для тиреотропного гормона (ТТГ). Имеются данные о верхней границе 4 мМЕ/л, а также 3 мМЕ/л и даже 1,5 мМЕ/л [8, 10]. В частности, существуют рекомендации для интерпретации результатов исследования в зависимости от базального уровня ТТГ: ниже 0,1 мМЕ/л — гипертиреоз, от 0,3 до 3,5 мМЕ/л — эутиреоидный диапазон; от 3,5 до 10 мМЕ/л —

верхняя граничная концентрация и уровень ТТГ выше 10 мМЕ/л — манифестный гипотиреоз [2]. Однако в литературе представлены и несколько иные границы данных интервалов: ниже 0,1 мМЕ/л — гипертиреоз (при повышенных концентрациях свободного  $T_3$  и свободного  $T_4$ ); от 0,1 до 0,4 мМЕ/л — ниже нормы с необходимостью исключения гипертиреоза; от 0,4 до 5 мМЕ/л — эутиреоидный диапазон; от 5 до 10 мМЕ/л — выше нормы — может быть латентная форма гипотиреоза [3].

Цель исследования — изучение метаболизма железа у коренных жителей Горного Алтая с диффузным зобом I—II степени, проживающих в различных климатических зонах.

### Материалы и методы

Проведено исследование более 90% коренных жителей нескольких сел, относящихся к монголоидной расе (теленгиты и алтай-кижи) и проживающих в условиях средовых и демографогенетических контрастов. Одно село (Балыктуоль) располагается в Улаганском районе Юго-Восточной зоны Горного Алтая на высоте 2000 м с суровыми климатическими условиями. Другие села (Кулада и Шашикман) находятся в Онгудайском районе Центральной зоны Горного Алтая на высоте 500 м с достаточно мягким климатом и нерезкими перепадами сезонных и суточных температур [6].

В высокогорье врачом-эндокринологом обследованы 484 человека (292 женщины и 192 мужчины). У 60 человек с диффузным зобом I—II степени было проведено лабораторное исследование обмена железа. Среди обследованных 80% составляли женщины, средний возраст 36 лет (от 15 до 53 лет). В низкогорье обследованием было охвачено 513 человек (194 мужчины и 319 женщин). Метаболизм железа изучен у 35 человек с диффузным зобом I—II степени. Среди обследованных 87% составляли женщины, средний возраст 38 лет (от 17 до 62 лет). Поскольку общепринятые нормы лабораторных параметров разработаны, как правило, для европейского населения, в своем исследовании мы использовали данные контрольных групп (здоровые жители), сопоставимые по полу, возрасту и этнической принадлежности (26 человек в высокогорье и 23 в низкогорье). Проведено комплексное клиническое обследование пациентов с пальпаторно-визуальной оценкой щитовидной железы (классификация ВОЗ, 1994) и стандартной методикой УЗИ. В высокогорье у пациентов с диффузным зобом I—II степени средние значения объема щитовидной железы составили  $22,5 \pm 1,4$  мл и в контроле  $11,2 \pm 0,8$  мл. В низкогорье у пациентов с зобом средние значения объема щитовидной железы были  $25,7 \pm 2,2$  мл против  $12,6 \pm 1,4$  мл контроля. Уровень ТТГ, тироксина и трийодтиронина определяли методом иммуноферментного анализа системами Вектор-Бест. Для оценки основных этапов феррокинетики были изучены следующие параметры: сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС), латентная железосвязывающая способность сыворотки крови (ЛЖСС); производили расчет коэффици-

ента насыщения трансферрина (КНТ), уровня гемоглобина, количества ретикулоцитов и билирубина. Также был исследован белок лактоферрин, участвующий во внеклеточном транспорте железа и регуляции его абсорбции, и белок  $\alpha_2$ -фракции глобулинов — гаптоглобин, основной функцией которого является связывание свободного гемоглобина, образующегося при внутрисосудистом гемолизе в плазме. Концентрацию лактоферрина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, содержание гаптоглобина — иммунотурбидиметрией, билирубина и железа — соответствующими биохимическими методами с использованием сертифицированных тест-систем (SpinReact, Испания). Показатели гемоглобина определяли фотометрическим гемоглобинцианидным методом, а ретикулоцитов — суправитальной покраской с бриллиантовым и крезоловым синим с последующей микроскопией при увеличении  $10 \cdot 90$  с масляной иммерсией. Показатели сывороточного железа и ОЖСС исследовали колориметрическим методом. Математический анализ данных проводили с использованием программы StatSoft Statistica 6.0. Параметры, приводимые в работе, имеют следующие обозначения:  $M$  — среднее,  $m$  — ошибка средней,  $n$  — объем анализируемой выборки,  $p$  — достигнутый уровень значимости. Проверку нормальности распределения признаков проводили с использованием гистограмм, критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Корреляционный анализ осуществляли с использованием Пирсона и составлением критерия корреляционной матрицы.

### Результаты и их обсуждение

При анализе исследования было установлено, что среди жителей высокогорья гипотиреоз встречается реже, чем среди жителей низкогорья. В высокогорном селе Балыктуоль из обследованных 485 человек гормоны щитовидной железы были определены у 72% осмотренных жителей с диффузным зобом (355 человек). Концентрация ТТГ выше 4,0 мМЕ/л в высокогорье выявлена у 6 человек, что составило 18,6% обследованных. В низкогорных селах Кулада и Шашикман были осмотрены 513 человек, а гормоны щитовидной железы определены у 56% осмотренных с зобом I—II степени (274 человека) и концентрация ТТГ выше 4 мМЕ/л выявлена у 28,5% (табл. 1).

Для последующего анализа все обследованные лица были поделены соответственно на 3 подгруп-

Таблица 1

Распределение значений ТТГ сыворотки крови у коренных жителей Горного Алтая в зависимости от условий проживания (в %)

Местность	Уровень ТТГ, мМЕ/л		
	выше 4, $n = 28$	от 2,5 до 4, $n = 27$	ниже 2,5, $n = 49$
Высокогорье	18,6*	28,5	52,9
Низкогорье	28,5*	31,0	40,5

Примечание. \* — данные различия достоверны, критерий  $\chi^2$ ,  $t = 11,97$ ,  $p = 0,03$ .

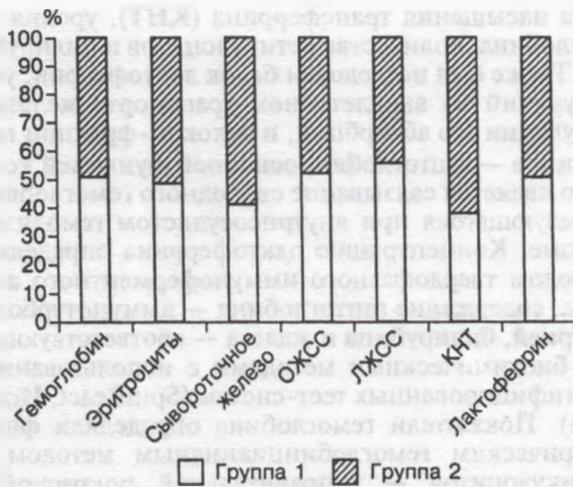


Рис. 1. Объемная нормированная диаграмма "железистого комплекса" жителей высокогорья (группы 1 и 2).

пы в зависимости от уровня ТТГ: группы 1 и 1а — жители высокогорья и низкогорья с уровнем ТТГ выше 4 мМЕ/л; группы 2 и 2а — с уровнем ТТГ от 2,5 до 4 мМЕ/л и группы 3 и 3а — жители высокогорья и низкогорья с уровнем ТТГ ниже 2,5 мМЕ/л, при этом лица со значениями ТТГ меньше 0,1 мМЕ/л из дальнейшего анализа исключались. Средние значения ТТГ в группе 1 составили ( $M \pm m$ ):  $8,15 \pm 0,84$  мМЕ/л, а в группе 1а:  $9,18 \pm 2,34$  мМЕ/л. При этом уровни тироксина и трийодтиронина в изученных группах не имели отличий и находились в пределах нормы.

В ходе исследования установлено, что у жителей высокогорья с гипотиреозом (группа 1; уровень ТТГ выше 4 мМЕ/л) количество гемоглобина было достоверно ниже, чем у здоровых и лиц с уровнем ТТГ ниже 2,5 мМЕ/л (группа 3). Снижение уровня

сывороточного железа, повышение ОЖСС и вследствие этого снижение коэффициента насыщения трансферрина ниже 15–16% является обязательным диагностическим критерием железодефицитного состояния. Указанных изменений в обмене железа достаточно для установления латентного железодефицита, как предстadium железодефицитной анемии, а при выявлении уровня гемоглобина у женщин ниже 120 г/л и у мужчин ниже 130 г/л для установления истинной железодефицитной анемии [7]. По нашим данным, у жителей высокогорья в группе 1 коэффициент насыщения трансферрина был равен 14,8%, однако в группе 2 — 24,4% (рис. 1).

В группе 2 (уровень ТТГ от 2,5 до 4 мМЕ/л) выявлено значимое снижение сывороточного железа по сравнению с контролем, в группе 3 — достоверное повышение билирубина и повышение гаптоглобина по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

У жителей низкогорья с зобом (группы 1а, 2а, 3а) также установлено статистически значимое снижение гемоглобина по сравнению со здоровыми. Кроме того, в группе 2а было выявлено снижение лактоферрина по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3).

При сопоставлении параметров феррокинетики в соответствующих группах изученных районов у жителей высокогорья выявлено достоверное снижение гемоглобина в группах 1 и 2 по сравнению с 1а и 2а, но в группе 3 отмечена тенденция к повышению гемоглобина по сравнению с группой 3а. В группе 1 повышен билирубин по сравнению с группой 1а. Установлено значительное снижение сывороточного железа в группе 2 по сравнению с группой 2а, но в группе 2 отмечено повышение лактоферрина по сравнению с группой 2а (рис. 2).

Таблица 2

Показатели метаболизма железа у жителей высокогорья при зобе с различным уровнем ТТГ сыворотки крови

Показатель	Здоровые (n = 26)	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 14)	Группа 3 (n = 37)
Гемоглобин, г/л	$125,7 \pm 2,23^*$	$110,0 \pm 6,3^{***}$	$113,0 \pm 5,9$	$127,0 \pm 4,2^{**}$
Ретикулоциты, %	$0,73 \pm 0,07$	$0,79 \pm 0,10$	$0,83 \pm 0,11$	$0,86 \pm 0,06$
Железо, мкмоль/л	$17,4 \pm 1,9^*$	$14,9 \pm 2,01$	$10,3 \pm 1,24^*$	$13,5 \pm 1,28$
Билирубин, мкмоль/л	$5,65 \pm 0,62^*$	$7,97 \pm 1,02$	$7,40 \pm 1,16$	$8,57 \pm 0,28^*$
Гаптоглобин, г/л	$2,60 \pm 0,15^*$	$2,52 \pm 0,19$	$2,49 \pm 0,19$	$2,21 \pm 0,08^*$
Лактоферрин, мкг/мл	$1,27 \pm 0,05$	$1,41 \pm 0,15$	$1,44 \pm 0,15$	$1,28 \pm 0,06$

Примечание. \* — достоверные отличия здоровых от больных с зобом; \*\* — достоверные различия между пациентами с гипотиреозидным и эутиреозидным диапазонами ТТГ,  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Показатели метаболизма железа у жителей низкогорья при зобе с различным уровнем ТТГ сыворотки крови

Показатель	Здоровые (n = 23)	Группа 1а (n = 10)	Группа 2а (n = 13)	Группа 3а (n = 12)
Гемоглобин, г/л	$143,1 \pm 2,4^*$	$128,3 \pm 6,2^*$	$127,9 \pm 4,5^*$	$121,2 \pm 6,2^*$
Ретикулоциты, %	$0,52 \pm 0,05$	$0,54 \pm 0,10$	$0,62 \pm 0,08$	$0,49 \pm 0,06$
Железо, мкмоль/л	$16,9 \pm 0,7$	$17,3 \pm 2,9$	$17,7 \pm 0,9$	$15,5 \pm 1,7$
Билирубин, мкмоль/л	$6,11 \pm 0,79$	$4,00 \pm 1,11$	$7,05 \pm 1,83$	$7,67 \pm 1,71$
Гаптоглобин, г/л	$2,49 \pm 0,18$	$2,81 \pm 0,29$	$2,38 \pm 0,18$	$2,10 \pm 0,16$
Лактоферрин, мкг/мл	$1,25 \pm 0,07^*$	$0,97 \pm 0,22$	$0,79 \pm 0,09^*$	$1,28 \pm 0,27$

Примечание. \* — отличия статистически достоверны, критерий Стьюдента,  $p < 0,05$ .

Общеизвестно, что насыщение гемоглобина кислородом зависит от его парциального давления в среде. Данный недостаток в условиях высокогорья, вероятно, восполняется усилением интенсивности эритропоэза и, возможно, происходит подключение механизмов "шунтового" кровотока [7]. Об этом свидетельствует выявленная во всех группах и контроле тенденция к большему числу ретикулоцитов у жителей высокогорья по сравнению с жителями низкогогорья. При более высоких концентрациях ТТГ (группа 1) выявлено значимое снижение гемоглобина у жителей высокогорья по сравнению с контролем. Данный факт может быть связан с дефицитом железа, так как содержание сывороточного железа у обследованных лиц несколько ниже, чем в контроле. Косвенные признаки позволяют предполагать также усиленное разрушение эритроцитов в группах 1 и 2, что подтверждается тенденцией к снижению количества зрелых эритроцитов: в контроле —  $4,40 \pm 0,10 \cdot 10^{12}/л$ , в группе 1 —  $4,25 \pm 0,17 \cdot 10^{12}/л$  и в группе 2 —  $4,14 \pm 0,11 \cdot 10^{12}/л$ . Также об этом свидетельствует выявленное нами повышение ретикулоцитов, билирубина, лактоферрина и снижение гаптоглобина в этих группах по сравнению с контрольной. Следует обратить внимание на тенденцию к увеличению лактоферрина в данных группах (наряду со снижением сывороточного железа). Возможно, это связано с особенностями метаболизма при хронических инфекционных заболеваниях у данных пациентов [1, 4]. Исходя из имеющихся лабораторных данных, можно предположить наличие перераспределительного механизма утилизации железа ускоренной элиминацией эритроцитов из циркуляции, однако для окончательного утверждения необходимы дополнительные исследования. Вместе с тем имеются сведения о диагностическом значении определения экспрессии лактоферрина у больных с зобом. Так, A. Kondi-Pafiti и соавт. (2000) получили данные о диагностическом значении экспрессии рецепторов к лактоферрину для морфологической идентификации природы зоба [9]. В процессе корреляционного анализа в группе 1 выявлены достоверные связи сывороточного железа с гормонами щитовидной железы (сывороточное железо и  $T_3$ ,  $r = -0,74$ ; сывороточное железо и  $T_4$ ,  $r = -0,62$ ; сывороточное железо и ТТГ,  $r = -0,68$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, в этой группе уровни гемоглобина и эритроцитов имеют прямую достоверную корреляцию с концентрацией сывороточного железа,  $r = 0,74$  (сывороточное железо и эритроциты) и  $r = 0,62$  (сывороточное железо и гемоглобин), а также выявлена положительная корреляция между лактоферрином и ТТГ,  $r = 0,64$  ( $p = 0,06$ ).

В низкогогорье у лиц с гипотиреозом (группа 1) корреляционные связи между гормонами и сыво-

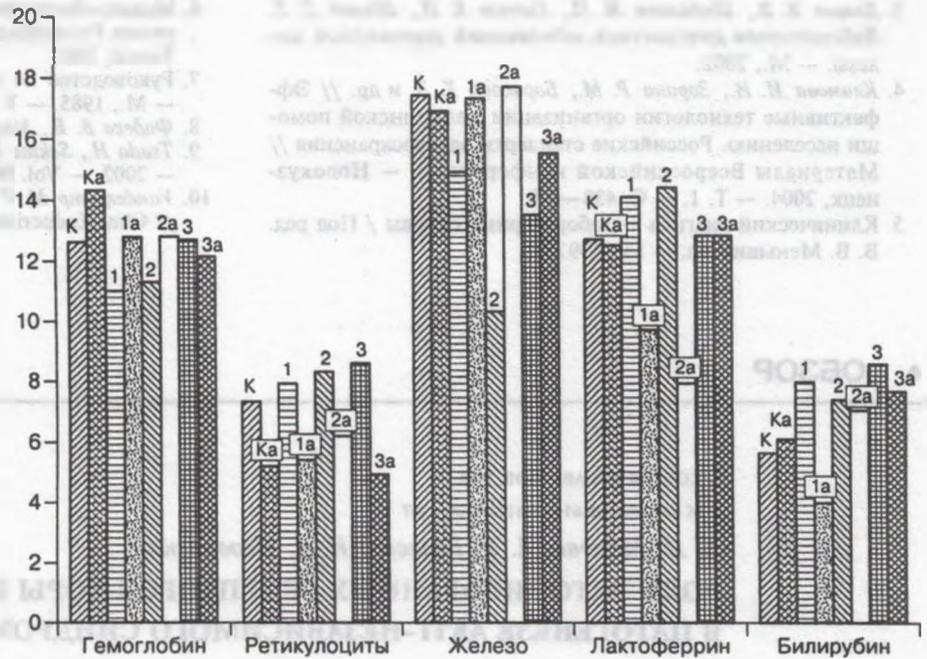


Рис. 2. Параметры железистого комплекса между сравниваемыми группами в высокогорье и низкогогорье.

1, 1a, 2, 2a, 3, 3a — сравниваемые группы, K, Ka — контрольные группы

роточным железом не обнаружены, но в группе 3a выявлена зависимость между ТТГ и ОЖСС —  $r = -0,63$ , а также между ЛЖСС и ТТГ —  $r = -0,56$  (достоверность  $p < 0,04$ ). Возможно, при достаточном количестве кислорода и адекватной реабсорбции железа у жителей низкогогорья для компенсации обменных процессов используется депонированное железо, поэтому концентрация сывороточного железа остается стабильной.

## Выводы

1. У жителей высокогорья с диффузным зобом и гипотиреозом выявлены более низкие значения гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа, гаптоглобина и более высокие значения ретикулоцитов, билирубина и лактоферрина по сравнению со здоровыми лицами. Это может носить адаптационный характер для более рационального использования кислорода организмом.

2. В высокогорье установлены отрицательные корреляции сывороточного железа с концентрацией ТТГ и уровнем гормонов щитовидной железы и лактоферрином.

3. Жители низкогогорья с гипотиреозидным зобом не имеют особых отличий в показателях метаболизма железа от пациентов с эутиреоидным зобом и здоровых.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Апельганс Т. В., Маклакова Т. П., Климова И. И. // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты: Материалы Всероссийской конф. — Новосибирск, 2004. — С. 100.
2. Дедов И. И., Трошин Е. А., Юшков П. В., Александрова Г. Ф. Диагностика и лечение диффузного зоба. — М., 2001.

3. Долгов В. В., Шабалова И. П., Гитель Е. П., Шилин Д. Е. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 2002.
4. Климова И. И., Зорина Р. М., Борисова К. З. и др. // Эффективные технологии организации медицинской помощи населению. Российские стандарты здравоохранения // Материалы Всероссийской конференции. — Новокузнецк, 2004. — Т. 1. — С. 438—440.
5. Клинический диагноз — лабораторные основы / Под ред. В. В. Меньшикова. — М., 1997.
6. Медико-биологические последствия техногенного загрязнения Республики Алтай / Под ред. Н. Н. Ильинских. — Томск, 2003.
7. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. — М., 1985. — Т. 1.
8. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз. — М., 2004.
9. Tsuda H., Sekine K., Fujita K., Ligo M. // Biochem. Cell. Biol. — 2002. — Vol. 80, N 1. — P. 131—136.
10. Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 55—68.

Поступила 26.01.07

## ◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.61-092:612.451.014.467

Е. И. Марова, А. В. Беляева, И. А. Иловайская

РОЛЬ ЭКТОПИРОВАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ  
В ПАТОГЕНЕЗЕ АКТГ-НЕЗАВИСИМОГО СИНДРОМА КУШИНГА

ГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

АКТГ-независимый синдром Кушинга может выявляться при односторонней доброкачественной или злокачественной опухоли коры надпочечника, при двусторонней крупноузловой либо двусторонней мелкоузловой гиперплазии надпочечников. Механизмы гиперпродукции кортизола корой надпочечников в отсутствие стимулирующего действия АКТГ до конца неясны. Ранее предполагалось, что причиной гиперкортизолеми в этих случаях является приобретение корой надпочечников автономности от АКТГ, однако этот механизм доказан только для мелкоузловой гиперплазии надпочечников, при которой вследствие мутации клетки коры надпочечников постоянно находятся в активном состоянии вне зависимости от регулирующего действия АКТГ.

Оказалось, что причиной гиперкортизолеми может быть появление на поверхности клеток коры надпочечника одного или нескольких рецепторов, нехарактерных для данного вида ткани (так называемых эктопированных, например,  $\beta$ -адренорецепторов, рецепторов к ЛГ и т. п.) или аномальных рецепторов (присущих для данной ткани, но обычно мало участвующих в ее функции). Связывание эндогенного лиганда с соответствующим эктопированным рецептором приводит к запуску внутриклеточных каскадов стероидогенеза и чрезмерной, независимой от АКТГ, функциональной активности клеток коры надпочечников. Повышенная функция клеток коры надпочечников чаще всего проявляется гиперкортизолемией и/или гиперандрогенемией с развитием явного или латентного/субклинического синдрома Кушинга. Имеются данные о том, что эктопированные рецепторы запускают и пролиферативные процессы, приводящие к формированию двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечников, аденомы и редко карциномы надпочечника [26].

В большинстве случаев клинические проявления синдрома Кушинга, вызванного патологией рецепторов, не имеют каких-либо характерных особенностей, по которым его можно заподозрить. При этом заболевание может протекать как в тяжелой [2, 10, 29], так и в субклинической/латентной форме [7, 14, 27, 46]. Выявить причину гиперкортицизма можно при проведении специальных проб и/или при изучении ткани удаленного надпочечника культуральными, иммуногистохимическими, молекулярно-генетическими методами. Открытие нового патогенетического механизма гиперкортицизма представляет несомненный научный интерес.

В настоящее время известно, что один или несколько эктопированных или аномальных рецепторов коры надпочечников обнаружены в подавляющем большинстве случаев крупноузловой двусторонней гиперплазии надпочечников и примерно в 1/3 случаев односторонней кортикостеромы.

Физиологические рецепторы коры надпочечников и их роль  
в регуляции стероидогенеза в надпочечниках

В физиологических условиях в клетках коры надпочечников АКТГ связывается с G-протеинсопряженным мембранным рецептором меланокортина 2-го типа и вызывает короткий (быстрый) и пролонгированный (хронический) специфические ответы. Активация внутриклеточного каскада аденилатциклаза/цАМФ/цАМФ-зависимая протеинкиназа приводит к фосфорилированию протеинов, которые регулируют ранние и поздние этапы стероидогенеза. Короткий ответ на связывание АКТГ со своим рецептором развивается в течение нескольких минут и заключается в запуске синтеза кортизола из свободного холестерина. Пролонгированный ответ формируется в течение нескольких часов и включает в себя регуляцию транскрипции большинства генов, кодирующих стероидогенные ферменты.

В настоящее время известно, что выработка кортикостероидов модулируется не только АКТГ, но и многими системными гормонами, локальными пептидными гормонами, нейротрансмиттерами, ионами и цитокинами. Например, *in vitro* антидиуретический гормон (АДГ) значимо стимулирует выработку альдостерона (250%) и кортизола (60—260%) через V1-АДГ-рецепторы, которые обнаружены у человека преимущественно в сетчатой и в меньшей степени в клубочковой и пучковой зонах коры надпочечников [3]. V2-АДГ-рецепторы также обнаружены в коре надпочечников человека, однако их стимуляция десмопрессином не приводит к повышению синтеза кортизола [3]. V3-АДГ-рецепторы обнаружены в хромаффинных (но не адреналокортикальных) клетках, и АДГ может вызывать выброс катехоламинов из мозгового слоя надпочечников. Таким образом, АДГ способен напрямую участвовать в регуляции выработки кортикостероидов (хотя и не существует клинических данных о снижении уровня кортикостероидов при несахарном диабете) [31].

Описан целый ряд клинических случаев АКТГ-независимого синдрома Кушинга, связанного с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников или односторонней аденомой надпочечника, при котором выявлено повышение уровня кортизола после введения пациенту препаратов лизин- или аргинин-вазопрессина [36, 45]. Следует отметить, что у пациентов с отчетливой реакцией на экзогенно введенный АДГ не у всех повышался уровень кортизола после водной нагрузки, что в таких случаях ставит под сомнение роль физиологических колебаний вазопрессина в качестве основной причины синдрома Кушинга [26].

Катехоламины регулируют секрецию кортизола и альдостерона у многих животных через  $\beta_1$ -адренергические рецепторы, од-