

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1.2001  
Том 47

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Эндокринологический  
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"  
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,  
выборочно публикуются журналом  
"Neuroscience and Behavioral Physiology"

Журнал включен в следующие  
информационные издания: *Biological  
Abstracts; Biotechnology Research Abstracts;  
Chemical Abstracts; Excerpta Medica; Index  
Medicus; International Aerospace Abstracts;  
Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's  
International Periodical Directory*

С 1995 г. журнал является членом  
Европейской ассоциации научных  
редакторов (EASE)

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ

101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8  
Издательство "Медицина"  
Тел. (095) 924-12-41

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*  
Научные редакторы *Е. И. Адамская,*  
*М. Б. Анциферов, А. Н. Тюльпаков*

#### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40  
Факс (095) 928-60-03

Ответственность за достоверность информации,  
содержащейся в рекламных материалах, несут  
рекламодатели

Редактор *Н. К. Гришина*  
Переводчик *И. Б. Обухова*  
Художественный редактор *М. Б. Белякова*  
Корректор *А. М. Шувалова*

Сдано в набор 11.10.2000.  
Подписано в печать 08.11.2000.  
Формат 60 × 88<sup>1/8</sup>  
Печать офсетная  
Печ. л. 6,00 + 0,50 п. л. цв. вкл.  
Усл. печ. л. 6,37.  
Усл. кр.-отт. 9,07.  
Уч.-изд. л. 8,44.  
Заказ 2224.

Ордена Трудового Красного Знамени  
издательство "Медицина", Москва, 101000,  
Петроверигский пер., 6/8

E-mail: [meditsina@iname.com](mailto:meditsina@iname.com)  
WWW страница: [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)

Отпечатано в ОАО типографии  
"Внешторгиздат"

ЛР N 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого  
издания не может быть занесена в память  
компьютера либо воспроизведена любым  
способом без предварительного письменного  
разрешения издателя.

Индекс 71462  
для индивидуальных подписчиков

Индекс 71463  
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9680. Пробл. эндокринологии. Т. 47. 2001. № 1. 1—48.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2001

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 47

январь—февраль

1 • 2001

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)  
АНЦИФЕРОВ М. Б.  
БАБИЧЕВ В. Н.  
БУЛАТОВ А. А.  
ВЕТШЕВ П. С.  
ГЕРАСИМОВ Г. А.  
ДЕДОВ И. И.  
ДРЕВАЛЬ А. В.  
ЕФИМОВ А. С.  
КАНДРОР В. И.  
КАСАТКИНА Э. П.  
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)  
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.  
МЕНЬШИКОВ В. В.  
ПАНКОВ Ю. А.  
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)  
ПОТЕМКИН В. В.  
СТАРКОВА Н. Т.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)  
АКМАЕВ И. Г. (Москва)  
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)  
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)  
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)  
ДАНИС Ю. К. (Каунас)  
ЗЕЛИНСКИЙ Б. А. (Винница)  
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)  
КАЛИНИН А. П. (Москва)  
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)  
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)  
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)  
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)  
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)  
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)  
УГРЮМОВ М. В. (Москва)  
ХЕЛДС А. О. (Рига)  
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)  
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

## СОДЕРЖАНИЕ

### Клиническая эндокринология

- Дворяшина И. В., Rogozina I. A., Korobitsyn A. A.* Особенности метаболического синдрома при впервые выявленном нарушении толерантности к глюкозе на фоне ишемической болезни сердца . . . . . 3
- Синяченко О. В., Казаков В. Н., Зяблицева М. В., Егудина Е. Д., Файнерман В. Б., Якубенко Е. Д.* Динамическая межфазная тензиометрия мочи как метод ранней диагностики диабетической нефропатии . . . . . 7
- Морозова Т. П.* Опыт применения сиюфора (метформина) у больных с нарушением углеводного и жирового обмена . . . . . 9
- Мельниченко Г. А., Бобров А. Е., Романцова Т. И., Павлова М. Г., Самсонова Л. С., Беляничикова М. А., Пятницкий Н. Ю.* Клиническое состояние и поведение больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом на фоне терапии селективными агонистами дофамина . . . . . 11
- Вакс В. В., Кадашев Б. А., Касумова С. Ю., Марова Е. И.* Отдаленные результаты послеоперационного лечения при "неактивных" аденомах гипофиза . . . . . 16
- Тюльпак А. Н., Калинин Н. Ю., Калинин С. Ю., Рожинская Л. Я., Платонова Н. М., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Петеркова В. А., Петер М., Зиппель В.* Клиническая, гормональная и молекулярногенетическая характеристика больных с недостаточностью P450c17 (17 $\alpha$ -гидроксилаза/17,20-лиаза) . . . . . 20
- Гребнева О. П., Анчикова Л. И.* Влияние дисбиоза кишечника на степень йодной недостаточности детей с эндемическим зобом . . . . . 26

### В помощь практическому врачу

- Калинин А. П., Куликов Л. К.* Хирургические доступы к надпочечникам (лекция) . . . . . 28

### Заметки из практики

- Дзеранова Л. К., Bronstein M. E., Marova E. I., Vorontsov A. V., Pishchulin A. A., Rozhinskaya L. Ya., Sazonova N. I., Ershova E. V.* О полной форме синдрома тестикулярной феминизации с дисгерминомой в одном из яичек в сочетании с пролактиномой . . . . . 30

### Экспериментальная эндокринология

- Бulygina V. V., Maslova L. N., Markel A. L.* Функции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы в онтогенезе у крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией . . . . . 34
- Cherkasova O. P., Fedorov V. I.* Одновременное исследование содержания кортикостерона и 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках и плазме крови при остром стрессе. . . . . 37

### Обзор

- Meiramov G. G., Konert K.-D., Meiramova A. G.* О диабетогенном действии ксантуреновой кислоты . . . . . 39

### Юбилеи

- Дедов И. И. (к 60-летию со дня рождения) . . . . . 44
- Исламбеков Р. К. (к 75-летию со дня рождения) . . . . . 45
- Зельцер М. Е. (к 70-летию со дня рождения) . . . . . 46

### Некролог

- Памяти В. Г. Спесивцевой . . . . . 47

## CONTENTS

### Clinical Endocrinology

- Dvoryashina I. V., Rogozina I. A., Korobitsyn A. A.* The metabolic syndrome in coronary patients with first detected normal glucose tolerance . . . . . 3
- Sinyachenko O. V., Kazakov V. N., Zyablitseva M. V., Egudina Ye. D., Fainerman V. B., Yakubenko Ye. D.* Dynamic interphase tensiometry of the urine is a method for early diagnosis of diabetic nephropathy . . . . . 7
- Morozova T. P.* Siofor (metformine) therapy of patients with disorders of carbohydrate and fatty metabolism . . . . . 9
- Melnichenko G. A., Bobrov A. Ye., Romantsova T. I., Pavlova M. G., Samsonova L. S., Belyanchikova M. A., Pyatnitskiy N. Yu.* Clinical status and behavior of patients with hyperprolactinemic hypogonadism treated by selective dopamine agonists . . . . . 11
- Vaks V. V., Kadashev B. A., Kasumova S. Yu., Marova Ye. I.* Remote results of postoperative treatment of "inactive" pituitary adenoma . . . . . 16
- Tyulpakov A. N., Kalinchenko N. Yu., Kalinchenko S. Yu., Rozhinskaya L. Ya., Platonova N. M., Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Peterkova V. A., Peter M., Zippel W.* Clinical, hormonal, and molecular genetic characteristics of patients with P450c17 (17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-liase) insufficiency . . . . . 20
- Grebneva O. P., Anchikova L. I.* Relationship between intestinal dysbiosis and iodine insufficiency in children with endemic goiter . . . . . 26

### Guidelines for Practitioner

- Kalinin A. P., Kulikov L. K.* Surgical accesses to the adrenals (lecture) . . . . . 28

### Clinical Notes

- Dzeranova L. K., Bronstein M. E., Marova Ye. I., Vorontsov A. V., Pishchulin A. A., Rozhinskaya L. Ya., Sazonova N. I., Ershova Ye. V.* Complete form of the testicular feminization syndrome with dysherminoma in one testicle combined with prolactinoma . . . . . 30

### Experimental Endocrinology

- Bulygina V. V., Maslova L. N., Markel A. L.* Hypothalamo-pituitary-adrenocortical function in the ontogenesis in rats with hereditary stress-induced arterial hypertension . . . . . 34
- Cherkasova O. P., Fedorov V. I.* Simultaneous measurement of corticosterone and 11-dehydrocorticosterone in the adrenals and plasma in acute stress . . . . . 37

### Review of Literature

- Meiramov G. G., Konert K.-D., Meiramova A. G.* Diabetogenic effect of xanthurenic acid . . . . . 39

### Anniversaries

- Dedov I. I. (on the occasion of his 60th birthday) . . . . . 44
- Islambekov R. K. (on the occasion of his 75th birthday) . . . . . 45
- Zeltser M. Ye. (on the occasion of his 70th birthday) . . . . . 46

### Obituary

- In memory of V. G. Spesivtseva . . . . . 47

И. В. Дворяшина, И. А. Рогозина, А. А. Коробицын

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ НАРУШЕНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Архангельская государственная медицинская академия

С целью выявления особенностей метаболического синдрома у мужчин с впервые диагностированными нарушениями углеводного обмена (нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом) на фоне ишемической болезни сердца обследованы 154 мужчины в возрасте 40–60 лет. Полученные результаты показали, что основные признаки, формирующие метаболический синдром, характеризуются следующими особенностями: при отсутствии различий в степени общего и абдоминального ожирения преобладает аккумуляция жира в висцеральных жировых депо по данным компьютерной томографии, оптимальным антропометрическим маркером висцерального ожирения является величина сагиттального диаметра туловища; стимулированная стандартной глюкозной нагрузкой гиперинсулинемия является более выраженной и более длительной; возможны нарушения в функционировании других гормонов, ассоциированных с развитием метаболического синдрома: относительная недостаточность соматотропного гормона, проявляющаяся в ответ на пищевую жировую нагрузку и нарушения метаболизма кортизола в условиях гипергликемии и гиперинсулинемии; дислипотеидемии характеризуются преобладанием гиперхолестеринемических и сложных комбинированных типов при отсутствии разницы в характере и степени выраженности посталиментарной липемии. При ишемической болезни сердца и впервые выявленных нарушениях углеводного обмена поражение коронарного русла характеризуется большей распространенностью и выраженностью.

A total of 154 coronary patients (men) aged 40–60 years with first detected disorders of carbohydrate metabolism (abnormal glucose tolerance and diabetes mellitus) were examined in order to define the specific features of the metabolic syndrome. The following main signs forming the metabolic syndrome were distinguished. Fat accumulation in visceral depots predominated (according to computer-aided tomography), the degree of total and abdominal obesity being the same. The optimal anthropometric marker of visceral obesity is the sagittal diameter of the trunk. Hyperinsulinemia stimulated by standard glucose loading is more manifest and long. Other probable hormone dysfunctions associated with development of the metabolic syndrome are relative insufficiency of somatotrophic hormone, manifesting in response to alimentary fat loading, and disordered hydrocortisone metabolism in hypoglycemia and hyperinsulinemia. Dyslipoproteinemias are characterized by the predominance of hypercholesterolemic and combined types, the pattern and degree of postalimentary lipemia being the same. Involvement of coronary vessels are more extensive and pronounced in coronary patients with first detected disorders of carbohydrate metabolism.

В настоящее время основные признаки, характеризующие метаболический (инсулинорезистентный) синдром, установлены [4, 8, 9]. Имеются доказательства связи главных синдромообразующих факторов (инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, ожирения и др.) с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) [10, 14]. Однако интерес к проблеме среди исследователей в последние годы не ослабевает. Наличие сложных, взаимообусловленных связей между многочисленными гормональными и обменными нарушениями внутри метаболического синдрома, отсутствие ясности в понимании взаимодействия с генетическими расстройствами и факторами окружающей среды приводит к закономерным трудностям в определении роли и значимости тех или иных синдромообразующих факторов, делает проблематичным установление конкретных механизмов причинно-следственных отношений.

Наличие у человека всего комплекса или нескольких признаков метаболического синдрома еще не означает неотвратимости возникновения определенного заболевания (ишемической болезни сердца — ИБС, гипертонической болезни, СД типа 2 и даже ожирения) или сочетания их, но повыша-

ется риск развития всех перечисленных заболеваний. Изучение приоритетных факторов метаболического синдрома, сопутствующих развитию конкретного заболевания в различных этнических, возрастных группах, среди больных, проживающих в разных климатогеографических зонах, может открыть новые перспективные подходы к своевременной диагностике и профилактике данных заболеваний.

Целью нашего исследования было выявление особенностей метаболического синдрома у мужчин с впервые диагностированными нарушениями углеводного обмена (нарушенной толерантностью к глюкозе — НТГ и СД) на фоне ИБС.

### Материалы и методы

Обследовано 65 мужчин 40–60 лет (средний возраст  $50,09 \pm 0,75$  годы), страдающих ИБС, у которых впервые при проведении стандартного теста толерантности к глюкозе (СТТГ) были выявлены уровни гликемии, характерные для НТГ или СД [1]. Учитывая возраст больных и отсутствие клинической симптоматики, диагностировали СД типа 2. В анамнезе у данных больных не отмечалось каких-

Антропометрические данные больных обследованных групп ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Окружность талии, см	Окружность бедер, см	ИТБ, усл. ед.	Сагиттальный диаметр, см
1-я (n = 65)	171,66 ± 0,64	84,33 ± 1,46	28,56 ± 0,42	101,43 ± 1,29	105,78 ± 0,77	0,96 ± 0,01	23,15 ± 0,43**
2-я (n = 89)	172,65 ± 0,60	82,55 ± 1,20	27,69 ± 0,38	98,26 ± 0,99	104,83 ± 0,73	0,94 ± 0,009	21,69 ± 0,29

Примечание. \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению со 2-й группой.

либо клинических и(или) лабораторных признаков, указывающих на НТГ или СД.

Группу сравнения составили 89 мужчин 40—60 лет (средний возраст  $49,00 \pm 0,54$  годы), страдающих ИБС и не имеющих признаков НТГ или СД при проведении СТТГ. Диагноз ИБС у всех обследованных подтверждали с помощью электрокардиографического, сонографического и коронароангиографического методов исследования, устанавливали степень выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Проводили антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер, сагиттальный диаметр туловища), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и индекс "талия/бедро" (ИТБ) [7].

Измерение площадей общей абдоминальной жировой ткани (ОЖТ), висцеральной (ВЖТ) и подкожной (ПЖТ) жировой ткани проводили с помощью компьютерной томографии (томограф "Sitec-2000i" General Electric). При однократном поперечном сканировании брюшной полости получали изображение среза толщиной 10 мм на уровне 4—5 поясничных позвонков. Плотность жировой ткани соответствовала уровню от -190 до -30 единиц по условной шкале Хаунсфилда [13].

Расчет объемов ОЖТ туловища, ВЖТ и ПЖТ производили по следующим формулам: ОЖТ (в л) =  $1,36 \cdot \text{масса (в кг)} / \text{рост (в м)} - 42,0$ ; ВЖТ (в л) =  $0,731 \cdot \text{сагиттальный диаметр} - 11,5$ ; ПЖТ (в л) = ОЖТ - ВЖТ [12].

Исследование содержания глюкозы в сыворотке венозной крови проводили глюкозооксидазным методом, иммунореактивным инсулина (ИРИ) и кортизола — радиоиммунным методом с помощью наборов "Рио-Инс-ПГ" и "Рио-Кортизол-ПГ" натощак (после 12-часового голодания) и через 1 и 2 ч после приема обследуемыми 75 г глюкозы (т. е. при проведении СТТГ).

Исследование содержания общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке венозной крови проводили энзиматическим колориметрическим методом с помощью наборов "Triglycerides "E-D", "Cholesterol "E-D", "HDL-Cholesterol" натощак всем обследуемым и через 3, 9 и 24 ч после

приема 10% сливок из расчета 130 г жира на 2 м<sup>2</sup> поверхности тела, т. е. после пищевой нагрузки (ПЖН) по методике Patsch и соавт. [11] у 18 мужчин 1-й группы и у 39 — 2-й группы. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и коэффициента атерогенности (КА) рассчитывали по следующим формулам: ХС ЛПНП (в ммоль/л) =  $\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} \cdot 0,45$  [3]; КА =  $(\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$  [2]. Параллельно определяли уровни соматотропного гормона (СТГ) и С-пептида с помощью иммуноферментного анализа (наборы "Гормон роста" и "С-пептид") при проведении ПЖН.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ "Statistica". Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Достоверность различий оценивали по критерию  $t$  Стьюдента для независимых выборок. Проводили корреляционный анализ, уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Антропометрические показатели роста, массы тела, ИМТ, окружностей талии и бедер, ИТБ в группах больных с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена (1-я группа) и без таковых (2-я группа) достоверно не различались (табл. 1). Количество больных, имеющих избыточную массу тела (ИМТ  $25,1 - 29,9$  кг/м<sup>2</sup>) и ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), в 1-й и 2-й группах также существенно не различалось (49,23 и 33,85% для 1-й группы, 46,07 и 26,97% для 2-й группы). Величина сагиттального диаметра в 1-й группе была выше ( $p < 0,01$ ) показатели 2-й группы. Кроме того, количество мужчин, имеющих окружность талии более 100 см (показатель, свидетельствующий о выраженном абдоминальном ожирении), также было больше в 1-й группе (72,31 и 48,31% соответственно).

В группе больных ИБС, имеющих впервые выявленные НТГ или СД, величины площадей ОЖТ и ВЖТ превышали показатели группы сравнения, при этом величины ПЖТ достоверно не различа-

Таблица 2

Площади абдоминальной жировой ткани (по данным компьютерной томографии) и расчетные показатели объемов жировой ткани в обследованных группах больных ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	ОЖТ, см <sup>2</sup>	ВЖТ, см <sup>2</sup>	ПЖТ, см <sup>2</sup>	%ВЖТ от ОЖТ	Объем ОЖТ, л	Объем ВЖТ, л	Объем ПЖТ, л
1-я (n = 65)	380,92 ± 14,71*	174,57 ± 8,01***	206,35 ± 9,11	46,09 ± 1,18**	24,75 ± 1,04	5,46 ± 0,30**	19,28 ± 0,80
2-я (n = 89)	335,27 ± 12,34	137,50 ± 5,22	197,77 ± 8,63	41,79 ± 1,00	23,01 ± 0,89	4,40 ± 0,22	19,49 ± 1,17

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению со 2-й группой.

Результаты исследования уровней глюкозы, ИРИ и кортизола при проведении СТТГ в обследованных группах больных ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Время, ч	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, мкЕД/мл	Кортизол, нмоль/л
1-я ( $n = 65$ )	0	$6,04 \pm 0,09^{***}$	$10,84 \pm 0,88$	$713,45 \pm 31,16$
	1	$10,64 \pm 0,38^{***}$	$58,61 \pm 4,58^{***}$	$575,73 \pm 30,64^{***}$
	2	$8,52 \pm 0,37^{***, \text{***}}$	$65,02 \pm 4,49^{***, \text{***}}$	$474,46 \pm 22,98^{***, \text{***}}$
2-я ( $n = 89$ )	0	$5,11 \pm 0,07$	$8,88 \pm 0,62$	$694,09 \pm 43,70$
	1	$7,78 \pm 0,19^{***}$	$52,48 \pm 3,27^{***}$	$607,41 \pm 52,48$
	2	$5,79 \pm 0,11^{***, \text{***}}$	$36,09 \pm 2,94^{***, \text{***}}$	$493,15 \pm 39,10^{***}$

Примечание. \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с 0-м уровнем; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с уровнем 1-го часа.

лись (табл. 2). Доля, которую занимала ВЖТ на томографическом срезе, вычисленная в процентах от ОЖТ, также была больше в 1-й группе ( $46,09 \pm 1,18$  и  $41,79 \pm 1,00\%$  соответственно  $p < 0,01$ ). Расчетные показатели объемов жировой ткани продемонстрировали преобладание накопления ВЖТ в 1-й группе по сравнению со 2-й группой, объемы ОЖТ и ПЖТ достоверно не различались (см. табл. 2).

Уровни гликемии при проведении СТТГ как натощак, так и через 1 и 2 ч в 1-й группе превышали ( $p < 0,001$ ) показатели 2-й группы (табл. 3). Величины ИРИ натощак и через 1 ч после приема глюкозы достоверно не различались. Уровень ИРИ через 2 ч был выше ( $p < 0,001$ ) в 1-й группе, при этом отличалась и динамика показателя в ходе СТТГ: у больных с выявленными НТГ или СД не наблюдалось достоверного снижения ИРИ ко 2-му часу по сравнению с 1-м часом. Во 2-й группе такое снижение было явным ( $p < 0,001$ ).

Отношение уровня ИРИ на 2-м часу к показателю натощак было выше в 1-й группе ( $7,62 \pm 0,66$  и  $4,89 \pm 0,45$  соответственно;  $p < 0,001$ ). Величины индекса "глюкоза/инсулин", рассчитываемого как отношение уровня глюкозы (в мг%) к уровню ИРИ (в мкЕд/мл) натощак, в 1-й и 2-й группах достоверно не различались ( $14,06 \pm 0,93$  и  $13,78 \pm 0,74$  соответственно). При этом значения индекса менее 6, свидетельствующие о явной инсулинорезистентности, встречались только у 18,46% больных 1-й группы и у 13,48 — 2-й группы.

Не выявлено различия в уровнях натощак С-пептида, кортизола, СТГ в обследуемых группах больных (см. табл. 3 и 4). Содержание тестостерона в сыворотке натощак также достоверно не разли-

чалось в 1-й и 2-й группах ( $20,54 \pm 1,33$  и  $19,86 \pm 1,26$  нмоль/л соответственно).

Было предпринято исследование динамики уровня кортизола при проведении СТТГ. Реакция в 1-й группе характеризовалась снижением уровня гормона ( $p < 0,001$ ) уже через 1 ч после приема глюкозы и затем — еще большим снижением ко 2-му часу ( $p < 0,001$ ). Во 2-й группе уровень кортизола к 1-му часу исследования оставался неизменным, но затем снижался ко 2-му часу по сравнению с уровнем натощак ( $p < 0,001$ ).

Определение уровней СТГ и С-пептида проводили в ходе ПЖН (см. табл. 4). Ранее таких исследований у больных ИБС с учетом степени выраженности ожирения и типа распределения жировой ткани не выполняли. В предыдущих работах нами было установлено, что величина СТГ достоверно повышается, а С-пептида снижается после ПЖН у мужчин 40—60 лет, не имеющих ожирения и ИБС. В настоящем исследовании уровень СТГ в динамике достоверно не изменялся в обеих группах, но у больных 1-й группы уровни на 3-м и 9-м часу были ниже ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) аналогичных показателей 2-й группы при отсутствии разницы в исходных уровнях натощак. Величина С-пептида после приема жира в 1-й группе достоверно не изменялась, но уровень на 3-м часу превышал ( $p < 0,05$ ) показатель 2-й группы при отсутствии разницы в уровнях натощак. Во 2-й группе наметившаяся тенденция к снижению уровня С-пептида к 3-му часу затем приводила к повышению показателя к 9-му часу.

Липидный спектр в обследованных группах характеризовался тем, что отсутствовала достоверная разница между уровнями ТГ, ХС ЛПВП и КА натощак (в 1-й группе уровень ТГ составил

Таблица 4

Результаты исследования уровней липидов, С-пептида и СТГ при проведении ПЖН в обследованных группах больных ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Время, ч	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	КА	СТГ, нг/мл	С-пептид, нг/мл
1-я ( $n = 18$ )	0	$6,34 \pm 0,41^{**}$	$2,44 \pm 0,37$	$0,62 \pm 0,06$	$4,62 \pm 0,32^{***}$	$10,47 \pm 1,17$	$0,23 \pm 0,12$	$0,72 \pm 0,24$
	3	$6,90 \pm 0,43^{***}$	$3,91 \pm 0,56^{\circ}$	$0,60 \pm 0,12$	$4,54 \pm 0,44^{***}$	$14,45 \pm 2,00^{**}$	$0,07 \pm 0,01^{***}$	$0,92 \pm 0,34^*$
	9	$6,88 \pm 0,30^{***}$	$3,84 \pm 0,50^{\circ}$	$0,56 \pm 0,06$	$4,59 \pm 0,32^{***}$	$12,85 \pm 1,17^{***}$	$0,12 \pm 0,02^*$	$0,92 \pm 0,36$
	24	$7,14 \pm 0,35^{***}$	$2,50 \pm 0,32^{\circ}$	$0,51 \pm 0,03^*$	$5,50 \pm 0,34^{***}$	$13,84 \pm 1,13^{***}$	—	—
2-я ( $n = 39$ )	0	$5,00 \pm 0,18$	$2,02 \pm 0,15$	$0,82 \pm 0,09$	$3,35 \pm 0,19$	$7,78 \pm 0,83$	$0,23 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,10$
	3	$5,07 \pm 0,18$	$3,43 \pm 0,22^{***}$	$0,78 \pm 0,10$	$2,84 \pm 0,19$	$8,73 \pm 0,94$	$0,19 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$
	9	$5,07 \pm 0,20$	$3,68 \pm 0,28^{***}$	$0,76 \pm 0,08$	$2,68 \pm 0,17^{**}$	$8,15 \pm 0,79$	$0,20 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,14^{**}$
	24	$5,13 \pm 0,18$	$2,07 \pm 0,14^{***}$	$0,68 \pm 0,06$	$3,60 \pm 0,17^{***}$	$8,96 \pm 0,85$	—	—

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с 0-м уровнем; ° —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с уровнем 9-го часа; ♦♦ —  $p < 0,01$  по сравнению с уровнем 3-го часа.

2,10 ± 0,09 ммоль/л, ХС ЛПВП — 0,80 ± 0,05 ммоль/л, КА — 8,09 ± 0,75, во 2-й группе — 1,85 ± 0,10 ммоль/л, 0,79 ± 0,04 ммоль/л, 7,20 ± 0,47 соответственно). Уровни ХС и ХС ЛПВП в 1-й группе превышали показатели 2-й группы (ХС 5,97 ± 0,14 и 5,39 ± 0,13 ммоль/л,  $p < 0,01$ ; ХС ЛПВП 4,24 ± 0,15 и 3,77 ± 0,12 ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Однако следует отметить, что количество больных с нормотриглицеридемией (ТГ ≤ 1,5 ммоль/л) было меньше (24,62%), а больных, имеющих умеренную гипертриглицеридемию (ТГ 1,6—2,2 ммоль/л) — больше (41,54%) в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (51,69 и 19,10% соответственно). Кроме того, в 1-й группе существенно чаще встречались случаи, комбинированных дислипидемий по сравнению со 2-й группой (60 и 31,46% соответственно).

В обеих группах выявлено нарушение толерантности к экзогенному жиру, проявляющееся длительной гипертриглицеридемией относительно фонового уровня и отсутствием повышения уровня ХС ЛПВП после приема жира. Уровни ХС и ХС ЛПВП в 1-й группе на всех этапах исследования превышали показатели 2-й группы. Величины КА на 3, 9, 24-м часу были выше в 1-й группе по сравнению со 2-й при отсутствии достоверной разницы в показателях натошак (см. табл. 4).

Таким образом, проведенный анализ показал, что при наличии ИБС и впервые выявленных нарушениях углеводного обмена у мужчин основные признаки, формирующие метаболический синдром, характеризуются следующими особенностями: при отсутствии различий в степени общего и абдоминального ожирения преобладает аккумуляция жира в висцеральных жировых депо, причем более надежным антропометрическим маркером висцерального ожирения является величина сагитального диаметра; стимулированная глюкозой гиперинсулинемия является более выраженной и более длительной; возможны нарушения в функционировании других гормонов, ассоциированных с развитием метаболического синдрома: относительная недостаточность СТГ, проявляющаяся в ответ на ПЖН и нарушения метаболизма кортизола в условиях гипергликемии и гиперинсулинемии; дислипидемии характеризуются преобладанием гиперхолестеринемических и сложных комбинированных типов при отсутствии разницы в характере и степени выраженности посталиментарной липемии.

Отсутствие разницы в уровнях ТГ и ХС ЛПВП натошак и после нагрузки в обследованных группах больных (при наличии доказанной разницы в степени висцерального ожирения) является достаточно неожиданным. Можно предполагать, что в условиях гормональных расстройств, сопровождающих висцеральное ожирение у больных ИБС, и появившихся нарушений углеводного обмена (гипергликемии) большое количество липопротеидов очень низкой плотности в плазме натошак и посталиментарном состоянии служат источником для усиленного образования ЛПНП, богатых ХС.

Выявленные особенности поддерживают существующее мнение о том, что висцеральное ожирение является "злокачественным ядром" метаболического синдрома, а ассоциированные с ним гормональные и обменные нарушения усугубляют ин-

сулинорезистентные состояния и значительно повышают риск развития атерогенных дислипидемий и СД [5, 6].

В нашем исследовании установлено, что число коронарных артерий с атеросклеротическими поражениями, а также количество критических стенозов коронарного русла было достоверно больше у больных с впервые выявленными НТГ или СД (3,83 ± 0,23 сосуда против 2,73 ± 0,24 сосуда;  $p < 0,001$ , 2,60 ± 0,22 стеноза против 1,92 ± 0,20 стеноза;  $p < 0,05$ ). Окклюзии чаще встречались также в 1-й группе (43,08% против 23,60%).

Корреляционный анализ подтвердил указанные выше результаты. Выявлены достоверные связи между уровнем глюкозы на 1-м часу СТТГ и величинами ВЖТ ( $r = +0,49$ ), ОЖТ ( $r = +0,47$ ), СД ( $r = +0,48$ ), уровнем ИРИ на 2-м часу ( $r = +0,58$ ), количеством пораженных артерий ( $r = +0,34$ ), количеством критических стенозов. Аналогичные связи определены в отношении уровней глюкозы на 2-м часу СТТГ.

## Выводы

1. При ИБС у мужчин обнаруживается комплекс гормонально-метаболических расстройств, характеризующийся как метаболический синдром, компоненты которого имеют отличительные особенности при впервые выявляемых нарушениях углеводного обмена.

2. При впервые диагностированных НТГ или СД у мужчин, страдающих ИБС, выявлены следующие особенности метаболического синдрома: преобладание висцерального накопления жировой ткани независимо от степени общего и абдоминального ожирения; более длительная и более выраженная на 2-м часу исследования гиперинсулинемия, нарушение метаболизма кортизола после применения стандартной глюкозной нагрузки; преобладание гиперхолестеринемических и комбинированных типов дислипидемий.

3. Поражение коронарного русла при ИБС и метаболическом синдроме на фоне впервые выявленных нарушений углеводного обмена характеризуется большей распространенностью и выраженностью: достоверно чаще регистрируются критические стенозы и окклюзии, признаки атеросклеротических изменений обнаруживаются в большем количестве сосудов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. — М., 1998.
2. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — 3-е изд. — СПб., 1999.
3. Перова Н. В. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 3. — С. 47—52.
4. Baillie G. M., Sherer J. T., Weart C. W. // Ann. Pharmacother. — 1998. — Vol. 32, N 2. — P. 233—247.
5. Bjorntorp P. // Obes. Res. — 1993. — Vol. 1, N 3. — P. 206—221.
6. Carey D. G. P. // Curr. Opin. Lipidol. — 1998. — Vol. 9. — P. 35—40.
7. Caro J. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 4. — P. 691—695.
8. Davidson M. B. // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 99. — P. 420—426.
9. Despres J.-P., Lemieux S., Lamarche B. et al. // Int. J. Obesity. — 1995. — Vol. 19. — Suppl. 1. — P. S76—S86.

10. Laakso M. // Curr. Opin. Lipidol. — 1996. — Vol. 7. — P. 217–226.  
11. Patsch J. R., Karlin J. B., Scott L. W. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1983. — Vol. 80, N 5. — P. 1449–1453.  
12. Sjoström C. D., Lissner L., Sjoström L. // Obes. Res. — 1997. — Vol. 5, N 6. — P. 519–530.

13. Sjoström L., Kvist H., Cederblad A. et al. // Am. J. Physiol. — 1986. — Vol. 250, N 6, Pt 1. — P. E736–E745.  
14. Stern M. P. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 369–374.

Поступила 24.03.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.379-008.64-06:616.61]-073.26

О. В. Синяченко, В. Н. Казаков, М. В. Зяблицева, Е. Д. Егудина, В. Б. Файнерман, Е. Д. Якубенко

## ДИНАМИЧЕСКАЯ МЕЖФАЗНАЯ ТЕНЗИОМЕТРИЯ МОЧИ КАК МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Донецкий государственный медицинский университет (Украина)

С помощью компьютерных тензиометров МРТ1 и МРТ2 ("Lauda", Германия) изучено динамическое поверхностное натяжение (ПН) мочи у 58 больных сахарным диабетом без явных клинико-лабораторных признаков нефропатии. Обнаружено достоверное уменьшение показателей ПН в области средних и больших времен жизни поверхности, а также угла наклона кривых тензиограмм. Изменения показателей ПН ( $< M - 3m$ ) наблюдались значительно чаще (у 51,7–75,9% больных), чем концентраций в моче ( $> M + 3m$ ) альбумина (у 24,1%),  $\beta_2$ -микроглобулина (у 31%) и фибронектина (у 8,6%). Динамическая межфазная тензиометрия мочи может быть использована для ранней диагностики диабетической нефропатии и контроля за эффективностью лечебных мероприятий.

Dynamic surface tension (ST) of the urine was studied in 58 diabetics without manifest clinical laboratory symptoms of nephropathy by means of computer tensiometers MRT1 and MRT2 (Lauda, Germany). A significant decrease in ST values in the median and longer surface life spans and of the angle of tensiogram curve inclination was revealed. Changes in ST parameters ( $< M - 3m$ ) were observed much more often (in 51.7–75.9% patients) than shifts in urinary concentrations ( $> M + 3m$ ) of albumin (in 24.1%),  $\beta_2$  microglobulin (in 31%), and fibronectin (in 8.6%). Dynamic interphase tensiometry of the urine can be used for early diagnosis of diabetic nephropathy and monitoring the efficiency of treatment.

Ранняя диагностика поражения почек при сахарном диабете представляет собой большие трудности [8]. Между тем именно нефропатия во многом определяет тяжесть течения и прогноз заболевания [1, 6].

Вследствие высокого интрагломерулярного гидростатического давления при диабетической нефропатии (ДН) происходит гиперфльтрация альбуминов и других протеинов в клубочках почек, нарушается секреция белков в канальцах. Изучение уровней микроальбуминурии и  $\beta_2$ -микроглобулинурии относится в настоящее время к наиболее информативным тестам ранней диагностики ДН. В связи с этим следует заметить, что альбумин и  $\beta_2$ -микроглобулин ( $\beta_2$ -МГ), как, впрочем, и другие протеины, присутствующие в моче больных с ДН (иммуноглобулины,  $\alpha_2$ -макроглобулин, гаптоглобин, трансферрин), являются сурфактантами или поверхностно-активными веществами, способными изменять поверхностное натяжение (ПН) данной биологической жидкости.

В предыдущих наших работах [2, 3, 7] было показано, что при наличии отчетливых клинико-лабораторных признаков ДН снижается ПН мочи, параметры которого четко зависят от развития нефротического синдрома и почечной недостаточности. Целью данного исследования явилась оценка возможностей динамической межфазной тензиометрии мочи (измерения ее ПН) для диагностики ДН на более ранних этапах.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 58 больных сахарным диабетом (32 мужчины и 26 женщин) в воз-

расте от 20 до 65 лет (средний возраст мужчин составил  $38,5 \pm 1,30$  года, женщин —  $37,6 \pm 0,96$  года). Длительность заболевания до 5 лет установлена у 17 (29,3%) больных, 5–10 лет — у 14 (24,1%), более 10 лет — у 27 (46,6%). Сахарный диабет типа 1 выявлен у 51 (87,9%) больного, типа 2 — у 7 (12,1%); легкое течение болезни констатировано у 2 (3,5%) пациентов, средней тяжести — у 50 (86,2%), тяжелое — у 6 (10,4%). Группы мужчин и женщин не различались между собой по длительности заболевания и клиническому течению сахарного диабета (значение  $\chi^2$  составили от 0,58 до 1,63;  $p > 0,05$ ).

При лабораторном (клинический анализ мочи, пробы Нечипоренко, Реберга, ван Слайка), ультразвуковом, радиоизотопном (радионуклидная ренография) и рентгенологическом (экскреторная урография) исследованиях патологии почек у обследованных больных не обнаружено.

Динамическое ПН мочи изучали с помощью компьютерных тензиометров МРТ1 и МРТ2 ("Lauda", Германия), принцип действия которых основан на методе максимального давления в пузырьке. Разделение интервала между пузырьками на так называемое мертвое время и период жизни поверхности определялось существованием критической точки зависимости давления от расхода воздуха (в ней происходил переход от пузырькового режима истечения газа из капилляра к струйному) [4, 9]. Результаты ПН представляли в виде тензиограмм (кривых зависимости ПН от времени  $t$ ), на которых компьютер определял точки, соответствующие  $t = 0,01$  с (ПН1),  $t = 1$  с (ПН2) и  $t \rightarrow \infty$  (ПН3). Последняя отражала равновесное (статическое) ПН. Кроме того, подсчитывали угол наклона

**Показатели динамического ПН мочи у больных сахарным диабетом и здоровых лиц ( $M \pm m$ )**

Группа обследованных	Показатели ПН			
	ПН1, мН/м	ПН2, мН/м	ПН3, мН/м	УНК, $\text{мНм}^{-1}\text{с}^{1/2}$
Больные	$70,9 \pm 0,12$	$66,2 \pm 0,32^*$	$58,7 \pm 0,37^*$	$11,4 \pm 0,46^*$
мужчины	$70,3 \pm 0,12^*$	$66,1 \pm 0,34^*$	$58,8 \pm 0,45$	$10,5 \pm 0,44$
женщины	$71,5 \pm 0,20$	$66,3 \pm 0,57^*$	$58,6 \pm 0,65^*$	$12,4 \pm 0,86^*$
Здоровые	$71,5 \pm 0,33$	$69,3 \pm 0,21$	$61,8 \pm 0,36$	$13,5 \pm 0,47$
мужчины	$71,6 \pm 0,24$	$69,2 \pm 0,27$	$56,6 \pm 1,81$	$11,7 \pm 0,43$
женщины	$71,5 \pm 0,21$	$69,3 \pm 0,32$	$61,1 \pm 0,36$	$15,2 \pm 0,54$

Примечание. Звездочка — различия между аналогичными показателями у больных и здоровых (с учетом соответствующего пола) статистически достоверны.

кривой тензиограмм (УНК) в координатах  $t^{-1/2}$  [2—5, 7, 9, 10]. Диапазон анализируемой жизни поверхности составлял от 0,001 до 100 с, а абсолютная погрешность измерений не превышала 0,5 мН/м.

Параллельно иммуноферментным методом в моче определяли концентрации альбумина,  $\beta_2$ -МГ и фибронектина (анализатор SANOFI, Франция). В качестве контроля все показатели изучены у 68 практически здоровых лиц того же возраста (33 мужчины и 35 женщин).

### Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, сахарному диабету свойственно уменьшение параметров ПН мочи в области средних ( $t = 1$  с) и больших ( $t \rightarrow \infty$ ) времен жизни поверхности, а также УНК. Учитывая половые различия межфазных тензиограмм мочи у здоровых лиц, мы проанализировали состояние динамического ПН у больных мужчин и женщин. Оказалось, что изменения равновесного ПН и УНК были характерны лишь для женщин, тогда как у мужчин уменьшались показатели ПН в области коротких времен ( $t = 0,01$  с).

ПН1 и ПН2 мочи коррелировало с возрастом больных (соответственно  $r = -0,33$  и  $r = +0,40$ ), а УНК — с массой тела ( $r = +0,39$ ), длительностью заболевания ( $r = -0,34$ ) и суточной дозой используемого инсулина ( $r = -0,52$ ). Последний факт отражал связь показателей межфазной тензиометрии мочи с тяжестью течения сахарного диабета. Необходимо отметить, что состояние динамического ПН мочи зависело не только от уровня глюкозурии, но и от гликемии. Так, концентрация глюкозы в моче коррелировала с ПН1 ( $r = +0,43$ ), ПН2 ( $r = -0,61$ ) и ПН3 мочи ( $r = -0,46$ ), а содержание глюкозы в крови — с параметрами межфазной тензиометрии мочи при  $t = 0,01$  с ( $r = +0,38$ ).

У здоровых лиц средний уровень альбуминурии составил  $5,8 \pm 0,37$  мг/л,  $\beta_2$ -МГ-урии —  $0,03 \pm 0,004$  мг/л, фибронектинурии —  $0,47 \pm 0,051$  мкг/мл. При сахарном диабете эти показатели составляли  $23,0 \pm 1,36$  мг/л ( $p < 0,001$ ),  $0,05 \pm 0,004$  мг/л ( $p < 0,001$ ) и  $0,49 \pm 0,054$  мкг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно. Следует подчеркнуть, что концентрации белков в моче больных женщин оказались выше (концентрации альбумина у женщин и мужчин составили  $31,6 \pm 2,61$  и  $15,6 \pm 0,75$

мг/л,  $\beta_2$ -МГ —  $0,07 \pm 0,008$  и  $0,04 \pm 0,004$  мг/л, фибронектина —  $0,50 \pm 0,069$  и  $0,47 \pm 0,062$  мкг/мл соответственно).

Содержание альбумина,  $\beta_2$ -МГ и фибронектина не коррелировали с уровнем глюкозурии ( $r$  составили 0,11, 0,25 и 0,17 соответственно). Вместе с тем обнаружены корреляционные связи альбуминурии с ПН1 мочи ( $r = +0,55$ ),  $\beta_2$ -МГ-урии с ПН3 и УНК ( $r = -0,44$  и  $r = +0,39$  соответственно).

Концентрация альбумина в моче  $>M + 3m$  здоровых лиц выявлена у 24,1% больных,  $\beta_2$ -МГ — у 31%, фибронектина — у 8,6%. В таких случаях можно было бы предположить наличие скрыто текущей ДН. При анализе показателей межфазной тензиометрии сдвиги ПН мочи ( $<M - 3m$  здоровых) регистрировались чаще. Так, отклонения ПН1 от нормы имели место в 51,7% наблюдений, ПН2 — в 75,9%, УНК — в 65,5%. Заметим, что в группе больных мужчин угнетение ПН при  $t = 0,01$  с констатировано у 71,9%, а при  $t = 1$  с — у 90,6%. Следовательно, динамическая межфазная тензиометрия мочи по своей значимости превосходит параметры альбуминурии,  $\beta_2$ -МГ-урии и фибронектинурии, а изучение ее показателей может быть рекомендовано для ранней диагностики ДН и контроля за эффективностью проводимых лечебных мероприятий.

### Выводы

1. У больных сахарным диабетом наблюдается уменьшение показателей динамического ПН мочи в области средних ( $t = 1$  с) и больших ( $t \rightarrow \infty$ ) времен жизни поверхности, а также УНК межфазных тензиограмм. Существуют определенные половые особенности изменений ПН у данной категории больных.

2. Параметры межфазной тензиометрии мочи коррелируют с возрастом и массой тела больных, длительностью и тяжестью течения заболевания, уровнями гликемии, глюкозурии, микроальбуминурии и  $\beta_2$ -МГ-урии.

3. Изменения показателей динамического ПН мочи наблюдаются значительно чаще, чем концентраций альбумина,  $\beta_2$ -МГ и фибронектина в моче.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Евграфов В. Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 3. — С. 3—6.
2. Казаков В. Н., Файнерман В. Б., Сияченко О. В. и др. // Арх. клин. экспер. мед. — 1995. — Т. 4, № 1. — С. 3—8.
3. Казаков В. Н., Миллер Р., Сияченко О. В. и др. // Вестн. новых мед. технол. — 1997. — Т. 4, № 4. — С. 100—103.
4. Казаков В. Н., Сияченко О. В., Файнерман В. Б., Миллер Р. Динамическое поверхностное натяжение биологических жидкостей в медицине. — Донецк, 1997.
5. Казаков В. Н., Сияченко О. В., Постовая М. В. и др. // Арх. клин. экспер. мед. — 1998. — Т. 7, № 1. — С. 5—12.
6. Мухин Н. А., Дедов И. И., Шестакова М. В. и др. // Тер. арх. — 1990. — № 2. — С. 107—110.
7. Сияченко О. В., Казаков В. Н., Файнерман В. Б. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 3. — С. 7—10.
8. Спесивцева В. Г., Мамаева Г. Г., Старосельцева Л. К., Козлова Е. Г. // Тер. арх. — 1998. — № 3. — С. 67—69.
9. Kazakov V. N., Sinyachenko O. V., Trukhin D. B., Pison U. // Coll. Surfac. — 1998. — Vol. 143, N 2—3. — P. 441—459.
10. Sinyachenko O. V., Kazakov V. N., Fainerman V. B. et al. // School Fund. Med. J. — 1996. — Vol. 2, N 2. — P. 87—88.

Поступила 13.09.99

Т. П. Морозова

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИОФОРА (МЕТФОРМИНА) У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Кафедра внутренних болезней № 3 с курсом эндокринологии (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов) ММСИ

*Сиофор в сочетании с производными сульфонилмочевины у больных сахарным диабетом типа 2 с вторичной резистентностью позволяет добиться стойкой компенсации заболевания и избежать необходимости применения инсулинотерапии. У больных с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе сиофор способствует снижению массы тела, не изменяя показателей стандартного глюкозотолерантного теста.*

*Siofor in combination with sulfanylurea derivatives led to stable compensation making insulin therapy unnecessary in patients with type II diabetes mellitus with secondary resistance to treatment. In obese patients with impaired glucose tolerance siofor promoted body weight loss without changing the parameters of standard glucose tolerance test.*

Широкая распространенность сахарного диабета (СД) и тяжесть связанных с ним нарушений метаболических процессов определяют приоритетные направления исследований, имеющих своей целью поиск оптимальных методов лечения данного заболевания.

Подбор адекватной комплексной терапии представляет собой определенные трудности, обусловленные гетерогенностью патогенеза СД типа 2 [8, 13, 18].

Известно, что после 10-летнего лечения производными сульфонилмочевины (ПСМ) у 50% больных контроль гликемии становится неудовлетворительным и появляется необходимость в терапии инсулином [2, 4, 15]. Этот клинический феномен определяют как вторичную резистентность (ВР). До настоящего времени остается неясным вопрос о частоте, возможных причинах и способах лечения больных с ВР к ПСМ. Вместе с тем избыточная масса тела и особенно наличие висцерального типа ожирения являются важными факторами развития СД типа 2, атеросклероза и гипертонии. Естественно, что снижение массы тела рассматривают как важнейший фактор профилактики этих заболеваний [5, 12, 16].

Одним из способов компенсации СД при ВР к ПСМ является их комбинированная терапия с бигуанидами. В странах Европы и США эта терапия является общепризнанной и широко распространенной [3, 6, 9, 11]. К сожалению, в нашей стране применение бигуанидов даже в случаях впервые выявленного СД типа 2 с ожирением не получило достаточно широкого распространения. Комбинированная с ПСМ терапия бигуанидами в случаях ВР к ним позволяет если не избежать инсулинотерапии, то отсрочить ее назначение.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния сочетанной с ПСМ терапии бигуанидами в случаях ВР к ним у больных СД типа 2 на состояние углеводного обмена, а также влияния бигуанидов на состояние углеводного обмена у больных с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе.

Учитывая, что метформин — единственный бигуанид, рекомендованный для лечения СД типа 2 Европейской группой по разработке тактики ведения СД типа 2, в своей работе мы использовали препарат сиофор фирмы "Берлин-Хеми".

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 60 больных СД типа 2 в связи с длительной декомпенсацией заболевания, не устраняемой максимальной дозой ПСМ в амбулаторных условиях с целью перевода их на инсулинотерапию. Уровень гликемии натощак был выше 7,8 ммоль/л ( $9,4 \pm 1,2$  ммоль/л), а уровень Hb A<sub>1c</sub> превышал 7,5% ( $8,8 \pm 0,8\%$ ). Все больные прошли обучение в школе диабета. Пациенты проводили тщательный контроль соблюдения диеты; всем им был назначен комплекс физических упражнений. Эти мероприятия у 25% больных привели к компенсации заболевания на фоне приема манинила (20 мг/сут). У 9 (15%) больных были выявлены противопоказания к применению бигуанидов. У 5 (8,4%) пациентов терапия ПСМ в сочетании с сиофором оказалась неэффективной: у них сохранялась утренняя гипергликемия, превышающая 8,7 ммоль/л, в дальнейшем эти больные были переведены на инсулинотерапию в сочетании с манинилом.

В оставшейся после тщательного отбора группе больных с ВР к ПСМ, состоящей из 31 (51,6%) пациента в возрасте от 39 до 59 лет с длительностью заболевания от 7 до 10 лет, к максимальной дозе манинила 15—20 мг был добавлен сиофор в дозе 500—850 мг перед сном. Все больные имели избыточную массу тела. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составляло  $31,5 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup>.

Следующую группу составили 27 больных с ожирением, средний возраст которых от 39 до 59 лет, ИМТ  $32,7 \pm 1,6$  (от 30 до 33) кг/м<sup>2</sup>. У всех обследуемых больных выявлена нарушенная толерантность к углеводам. С целью снижения массы тела мы применили сиофор в дозе 500 мг перед ужином. Проводили исследование уровня гликемии глюкозооксидазным методом и инсулина иммуноферментным методом с помощью набора "Дако" (Дания) натощак и после приема пищи исходно и после 3 мес лечения манинилом в сочетании с сиофором у больных СД типа 2 и на фоне проведения стандартного глюкозотолерантного теста (СГТТ) у больных с ожирением. Исследовали также уровень гликированного гемоглобина методом колоночной хроматографии с использованием набора "Bio-Rad" (ФРГ). Определяли ИМТ.

Содержание инсулина (в мкед/мл) и глюкозы (в ммоль/л) у больных СД типа 2 с ВР к ПСМ до и после применения сиофора ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Терапия	Инсулин		<i>p</i>	Гликемия		<i>p</i>
		натощак	после еды		натощак	после еды	
Нормальный исходный уровень инсулина ( $n = 9$ )	Монотерапия ПСМ	8,4 ± 0,3	10,3 ± 0,2	> 0,05	12,7 ± 0,4	17,9 ± 0,9	< 0,01
	Манинил + сиофор	8,7 ± 0,4	10,2 ± 0,3	> 0,05	7,7 ± 0,7	10,6 ± 0,8	< 0,01
$p_{1-2}$		> 0,05	> 0,05		< 0,01	< 0,01	
Повышенный исходный уровень инсулина ( $n = 22$ )	Монотерапия ПСМ	27,7 ± 0,9	29,4 ± 1,1	> 0,05	12,6 ± 0,4	18,0 ± 0,5	< 0,01
	Манинил + сиофор	18,0 ± 1,1	22,5 ± 1,4	< 0,01	7,6 ± 0,3	10,9 ± 0,5	< 0,01
$p_{1-2}$		< 0,01	< 0,01		< 0,01	< 0,01	

## Результаты и их обсуждение

У 9 из 31 больного выявлен нормальный исходный уровень инсулина, а у 22 пациентов он был повышенным (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у 9 пациентов был нормальный исходный уровень инсулина, который натощак до назначения сиофора составил  $8,4 \pm 0,8$  мкед/мл, а после приема пищи —  $10,3$  мкед/мл, т. е. достоверно не возрос после пищевой нагрузки и достоверно не изменился после лечения сиофором ( $p > 0,05$ ). Однако уровень гликемии в этой группе больных, который до назначения сиофора натощак составил  $12,7$  ммоль/л, а после еды —  $17,9$  ммоль/л, снизился до  $7,7$  ммоль/л натощак и до  $10,6$  ммоль/л после еды на фоне применения сиофора.

В группе с исходно повышенным содержанием инсулина, которое натощак составило  $27,7$  мкед/мл (от  $25,2$  до  $30,2$  мкед/мл), а после еды —  $29,2$  мкед/мл (от  $26,7$  до  $31,7$  мкед/мл), после применения сиофора уровень инсулина достоверно снизился: натощак до  $18$  мкед/мл, а после еды до  $20,5$  мкед/мл, в то время как уровень гликемии натощак снизился с  $12,6$  до  $7,6$  ммоль/л, а после еды — с  $18$  до  $10,9$  ммоль/л, что подтверждает достижение компенсации в группе как с низким исходным уровнем инсулина, так и с высоким. Однако если в группе с низким уровнем инсулина не отмечалось его динамики, то в группе с повышенным уровнем инсулина он достоверно снизился.

Из полученных нами данных можно сделать вывод о том, что у больных с ВР к ПСМ наблюдается как нормоинсулинемия, так и гиперинсулинемия, а реакция на пищевую нагрузку инсулярного аппарата снижена (нет возрастания уровня инсулина в ответ на пищевую нагрузку). Применение сиофора

приводит к снижению уровня инсулина в группе с его повышенной исходной концентрацией, не изменяя уровень инсулина при его нормальной концентрации, однако приводит к достоверному снижению уровня гликемии натощак и после еды как при нормоинсулинемии, так и при гиперинсулинемии, обеспечивая компенсацию СД по клиническим и лабораторным данным. Уровень Hb A<sub>1c</sub> снизился с  $8,8 \pm 0,8$  до  $7,3 \pm 1,4\%$ . Это подтверждает результаты многочисленных исследований о том, что сиофор не влияет непосредственно на секрецию инсулина, а антигипергликемический эффект обеспечивается множеством других проявлений его инсулиноподобного действия, что позволяет преодолеть инсулинорезистентность [4, 7, 10, 17].

В табл. 2 представлены результаты содержания инсулина и глюкозы у больных с ожирением и нарушением СГТТ до лечения сиофором и через 3 мес после его применения. За это время ИМТ снизился до  $29,8 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>.

Следует отметить, что в этой группе обследуемых мы выделили 3 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли лица с нормальным уровнем инсулина, у которых до применения сиофора натощак уровень инсулина составил  $10,8$  мкед/мл, через 1 ч —  $30,4$  мкед/мл, через 2 ч —  $21,3$  мкед/мл и после лечения достоверно не изменился, а уровень гликемии натощак —  $4,2$  ммоль/л, через 1 ч —  $8,8$  ммоль/л, через 2 ч —  $4,7$  ммоль/л и также достоверно не изменился после 3 мес лечения сиофором.

Во 2-ю подгруппу вошли 11 человек, уровень инсулина натощак у которых был снижен ( $7,3$  мкед/мл), достоверно не увеличился после нагрузки глюкозой через 1 ч и оставался прежним через 2 ч, т. е. была плоская инсулинемическая кри-

Таблица 2

Содержание инсулина (в мкед/мл) и глюкозы (в ммоль/л) у больных с избыточной массой тела до лечения сиофором и через 3 мес на фоне его применения ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Терапия	Инсулин			Гликемия		
		исходно	через 1 ч	через 2 ч	исходно	через 1 ч	через 2 ч
Нормальный исходный уровень инсулина	До лечения	10,08 ± 0,8	30,4 ± 2,8	21,3 ± 8,1	4,2 ± 0,2	8,8 ± 0,7	4,7 ± 0,6
	На фоне лечения	8,6 ± 0,9	28,7 ± 1,1	19,4 ± 2,5	4,4 ± 0,1	8,6 ± 0,8	4,2 ± 0,5
<i>p</i>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Повышенный исходный уровень инсулина	До лечения	48,2 ± 3,1	73,4 ± 3,8	54,2 ± 4,3	3,7 ± 0,2	4,1 ± 0,5	3,6 ± 0,9
	На фоне лечения	43,1 ± 5,2	72,1 ± 3,4	52,1 ± 2,2	3,9 ± 0,3	4,8 ± 0,3	3,7 ± 0,8
<i>p</i>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Пониженный исходный уровень инсулина	До лечения	7,3 ± 0,2	7,9 ± 0,3	7,5 ± 0,8	6,4 ± 0,2	6,8 ± 0,4	6,2 ± 0,8
	На фоне лечения	7,7 ± 0,4	8,4 ± 0,9	7,3 ± 2,1	5,2 ± 0,8	6,9 ± 0,3	6,0 ± 0,4
<i>p</i>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

вая. Эти показатели достоверно не изменились после лечения сиофором, гликемическая кривая также была плоской, показатели ее не превышали 6,7 ммоль/л натощак и через 2 ч после нагрузки.

В 3-й подгруппе из 9 человек, куда вошли лица с повышенным содержанием инсулина, гликемическая кривая также была плоской.

Полученные нами данные позволяют допустить наличие у больных с ожирением и нарушением СГТТ нормоинсулинемических, гипоинсулинемических и гиперинсулинемических типов секреции инсулина. Применение сиофора достоверно не изменяет характер секреции инсулина и не меняет толерантность к глюкозе, однако приводит к достоверному снижению массы тела. Снижение массы тела объясняется, вероятно, как анорексигенным эффектом, так и замедлением процесса всасывания углеводов в кишечнике, но этот эффект больные отмечали только в течение первых 7—10 дней приема сиофора, а масса тела продолжала снижаться в течение всего периода приема препарата [1, 14]. Возможно, препарат способствовал формированию привычки к меньшему количеству употребляемой пищи и другому, меньшему по калорийности набору продуктов. Этот и другие вопросы требуют дальнейшего тщательного изучения в больших и разнообразных по составу возрастных и антропометрических группах.

## Выводы

1. У больных с ВР к ПСМ наблюдается снижение реакции инсулярного аппарата на пищевую нагрузку как при нормоинсулинемии, так и при гиперинсулинемии.

2. Сиофор в сочетании с ПСМ у больных СД типа 2 с ВР уменьшает резистентность к инсулину и позволяет добиться стойкой компенсации заболевания и избежать перевода больных на инсулинотерапию.

3. У больных с ожирением и нарушением СГТТ выявлены нормо-, гипер- и гипоинсулинемические типы секреции инсулина.

4. Сиофор у больных с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе достоверно не изменял секрецию инсулина и показатели гликемии и способствовал снижению массы тела.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey C. J., Mynett K. J., Page T. // Br. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 12. — P. 671—675.
2. Elgrably F., Costagliola D., Chwalow A. J. et al. // Diabet. Med. — 1991. — Vol. 8. — P. 773—777.
3. Groop L., Widen E. // Diabete and Metab. — 1991. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. 218—223.
4. Hamann A. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 196. — P. 382—387.
5. Henry R. R., Scheaffer L., Olefsky J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61. — P. 917—925.
6. Hermann L. S. // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — Suppl. 3. — P. 37—41.
7. Hundal H. S., Ramlal T., Reyes R. et al. // Endocrinology. — 1992. — Vol. 131. — P. 1165—1173.
8. Kahn S. E., Porte D. Jr. // Rifkin H. Diabetes Mellitus, Theory and Practice. — 4-th Ed. — New York, 1990. — P. 436—456.
9. Kfein W. // Diabete and Metab. — 1991. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. 235—240.
10. Klip A., Guma A., Ramlal T. et al. // Endocrinology. — 1992. — Vol. 130. — P. 2535—2544.
11. Lefebvre P., Scheen A. J. // Drugs. — 1992. — Vol. 44. — Suppl. 3. — P. 29—38.
12. Liu G. C., Coulston A. M., Lardinois C. K. et al. // Arch. Inter. Med. — 1985. — Vol. 145. — P. 665—669.
13. Olefsky J. M. // Am. J. Med. — 1985. — Vol. 79. — P. 1—7.
14. Penicaud A., Hittier Y., Ferre P., Girard J. // Biochem. J. — 1989. — Vol. 262. — P. 881—885.
15. Peters A. L., Davidson M. B. // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 45—53.
16. Reaven G. M. // J. Am. Geriatr. Soc. — 1985. — Vol. 33. — P. 93—95.
17. Sarabia V. // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 90. — P. 1386—1395.
18. Ward W. K. et al. // Diabetes Care. — 1984. — Vol. 7. — P. 491—502.

Поступила 25.11.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.154:577.175.3281-008.6-085.3571-07

Г. А. Мельниченко, А. Е. Бобров, Т. И. Романцова, М. Г. Павлова, Л. С. Самсонова, М. А. Белянчикова, Н. Ю. Пятницкий

## КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ И ПОВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИМ ГИПОГОНАДИЗМОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СЕЛЕКТИВНЫМИ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова, Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Москва

Исследовано изменение психического состояния и поведения 19 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с гиперпролактинемическим гипогонадизмом различных форм на фоне терапии селективными агонистами дофаминовых рецепторов (4 пациентки получали хинаголид и 15 — каберголин). В результате терапии отмечено значительное улучшение общего клинического состояния: восстановление двухфазного менструального цикла, уменьшение галактореи, нормализация уровня пролактина. Также наблюдались редукция сексуальных расстройств, уменьшение головных болей. Значительно улучшилось психологическое состояние больных: уменьшилось тревожное настроение, депрессивное состояние, выраженность нейровегетативных симптомов. Общая сумма баллов по шкале Гамиль-

*Mental status and behavior were studied in 19 women aged 18—45 years with hyperprolactinemic hygonadism of different forms treated by selective dopamine receptor agonists (4 patients were treated with chinagolide and 15 with cabergolide). Appreciable improvement of the general clinical status was attained: biphasic menstrual cycle was restored, galactorrhea decreased, and prolactin level normalized. Sexual disorders and headaches reduced. Mental status improved: anxiety, depression, and severity of neurovegetative symptoms decreased. Hamilton score (anxiety) decreased from*

тона для тревоги снизилась с 16,5 до 9,1. По результатам методики многостороннего исследования личности отмечалось снижение профиля по 1, 3, 7-й и 8-й шкалам, что свидетельствует об уменьшении уровня аффективной напряженности, редукции психологической отгороженности и чувства собственной неадекватности, а также снижению склонности к оказанию психологического давления на окружающих с помощью имеющейся соматической симптоматики. Однако указанные позитивные сдвиги в психическом состоянии пациентов были недостаточно полными и устойчивыми, несмотря на продолжающееся снижение уровня пролактина.

16.5 to 9.1. Versatile personality investigation showed decreased profiles of the first, third, seventh, and eighth scales, which indicates decreased affective strain, reduction of psychological partitioning and sense of one's own inadequacy, and decreased liability to exert psychological pressure on other people by means of somatic symptoms available. However these positive shifts in the mental status of patients were insufficiently complete and stable, despite the continuing decrease in prolactin level.

Гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ) лежит в основе 25% случаев женского эндокринного бесплодия [1, 6]. Клинически он проявляется прежде всего изменением ряда физиологических функций, имеющих отношение к наступлению беременности и деторождению. Среди них нарушения менструального цикла (МЦ), галакторея, инфертильность. Однако наряду с этим у многих больных выявляется и общеклиническая симптоматика в виде головных болей, астении, сексуальных нарушений, а также различных вегетативных и метаболических расстройств.

Основная роль в патогенезе ГГ отводится нарушениям тонического дофаминергического ингибирующего контроля над синтезом и секрецией гипофизарного пролактина (ПРЛ) со стороны тубероинфундибулярной зоны гипоталамуса, осуществляющегося через  $D_2$ -дофаминовые рецепторы на поверхности пролактотрофов. Не исключается также роль дисфункциональных нарушений в других отделах ЦНС [5, 10]. На это указывает связь между гиперпролактинемией и некоторыми психопатологическими состояниями (шизофренией, депрессиями, эпилепсией и др.), а также нейровегетативными расстройствами [7, 11, 13]. Кроме того, прослеживается зависимость ГГ от перенесенного в детстве психического стресса [16, 17].

Ранее было показано, что ГГ характеризуется комплексом не только физиологических, но и поведенческих сдвигов, которые во многом отражают функциональную связь ПРЛ с трансформацией поведения женских особей млекопитающих в период вскармливания [5, 15]. У человека соответствующие психологические изменения проявляются в особенностях личности и стиле психического реагирования, что позволяет говорить о специфической разновидности эндокринного психосиндрома при ГГ [4].

С введением в клиническую практику агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) в лечении ГГ произошли кардинальные изменения, позволяющие в большинстве случаев успешно преодолевать инфертильность, нарушения МЦ, галакторею [5]. Однако терапевтическое действие АДР на другие компоненты синдрома ГГ и особенно на сопутствующие психопатологические расстройства во многом остается неизученным. Между тем исследование этих эффектов имеет большое значение для повышения качества жизни больных, а также для понимания некоторых клинко-патогенетических закономерностей формирования и течения ГГ.

Как известно, АДР дают отчетливые психотропные эффекты. В связи с этим их нередко используют в комплексной терапии аффективных расстройств, алкоголизма и наркомании, а также при

некоторых формах сексуальных дисфункций [14, 18]. В последние годы при лечении ГГ все большую популярность приобретают селективные АДР, что объясняется их более высокой фармакологической активностью и меньшим количеством побочных эффектов [8, 9]. Имеются отдельные указания на то, что эти препараты способствуют улучшению психического состояния больных с ГГ [12].

Целью настоящего исследования явился сопоставительный анализ динамики эндокринологических и психопатологических проявлений ГГ у пациентов с различными формами этого синдрома в процессе лечения селективными АДР.

## Материалы и методы

Исследование проводили в амбулаторных условиях у больных ГГ, получавших в рамках клинической апробации препараты норпролак (хинаголид; фирма "Sandoz") и достинекс (каберголин; фирма "Pharmacia & Up John").

Согласие на участие в исследовании дали 34 пациентки (8 получали норпролак и 26 находились на терапии достинексом). В дальнейшем по различным причинам 15 человек были исключены из обследуемой группы (неявка на очередное исследование, отмена препарата из-за его непереносимости или самостоятельное прерывание терапии, беременность). В связи с этим окончательно в обследуемую группу было включено 19 женщин (4 получали норпролак, 15 — достинекс). Разделения пациенток на подгруппы в зависимости от принимаемого препарата не проводили. Возраст пациенток составлял от 18 до 45 лет (в среднем  $27,7 \pm 7,9$  года), а длительность заболевания — от 6 мес до 21 года (в среднем  $6,2 \pm 6,2$  года). Трое (15,8%) больных имели диагноз идиопатической гиперпролактинемии (ИГ), 11 (57,9%) — микроаденомы гипофиза (МИ), а 5 (26,3%) — макроаденомы (МА).

Длительность наблюдения за каждой из пациенток, включенных в исследование, составляла от 4 до 5 мес. Исследование состояло из 4 фаз: 1-я (исходная) — до начала фармакотерапии, а 3 последующие — на фоне лечения через каждые 1—1,5 мес.

Препараты назначали по возрастающим схемам с учетом изменения уровня ПРЛ. Норпролак применяли в дозировках от 0,025 до 0,075 мг/сут, а при необходимости дозу увеличивали до  $0,15 \pm 0,30$  мг/сут. Достинекс назначали в дозировке от 0,50 до 1—2 мг в неделю. Уровень ПРЛ определяли методом усиленной люминесценции наборами ACS-180 до начала терапии и через каждые 6 нед при лечении норпролаком и ежемесячно при приеме достинекса.

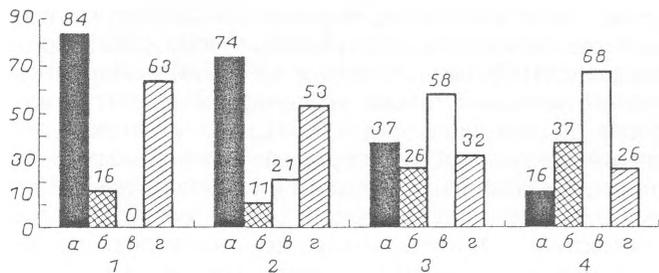


Рис. 1. Динамика нарушений МЦ и галактореи на фоне терапии селективными АДР.

По оси ординат — количество больных (в %). Здесь и на рис. 2—4: 1 — фаза 1; 2 — фаза 2; 3 — фаза 3; 4 — фаза 4.  
а — аменорея; б — олигоопсоменорея; а — наличие (возобновление) менструаций; г — галакторея.

Эффекты медикаментозного лечения оценивали на основании восстановления регулярного МЦ, прекращения галактореи и снижения уровня ПРЛ сыворотки. Число наступивших беременностей как показатель эффективности лекарственных средств не учитывали, поскольку большинство больных не было заинтересовано в рождении детей.

Наряду с этим оценивали ряд общеклинических признаков, характерных для ГГ (головные боли, снижение продуктивности деятельности, снижение настроения, сексуальные расстройства и др.). Оценку психического состояния больных проводили в ходе регулярного психиатрического обследования. При этом использовали шкалу Гамильтона для тревоги (ШГТ) и методику многостороннего исследования личности (ММИЛ). В работу вошли результаты исследования 10 больных с помощью ШГТ и 18 — с помощью ММИЛ.

ШГТ представляет собой состоящий из 14 пунктов клинический опросник, заполняемый врачом-психиатром, для количественной оценки выраженности симптомов тревоги. Наряду с изучением общего уровня тревоги (рассчитываемого как сумма баллов по пунктам) шкала позволяет также дифференцированно анализировать выраженность отдельных симптомов.

ММИЛ — это модифицированная (377 пунктов) и стандартизированная русифицированная версия психометрического теста ММРІ [2]. В ходе обследования испытуемый дает ответы на пункты теста, объединенные в ряд шкал. Анализ полученных ответов позволяет объективно и количественно описать выраженность некоторых присущих ему характерологических особенностей, а также говорить об основных стереотипах его поведения.

## Результаты и их обсуждение

Динамика изменений МЦ и галактореи на фоне терапии селективными АДР представлена на рис. 1.

Уже через 1 мес после начала лечения каждая пятая пациентка отметила возобновление менструаций, а в 3-й фазе исследования их число возросло до 11 (57,9%) человек. К 4-й фазе только у 3 больных с опухолевыми формами ГГ по-прежнему сохранялась аменорея ( $p < 0,01$ ). Достоверное ( $p < 0,05$ ) прекращение патологической лактации по группе в целом отмечалось к 3-й фазе терапии, а к концу обследования галакторея зарегистрирована лишь у 5 женщин ( $p < 0,01$ ), также имеющих опухолевую форму заболевания.

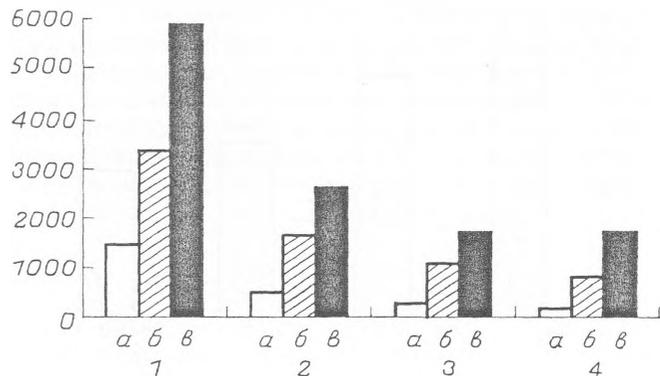


Рис. 2. Уровень ПРЛ сыворотки у больных с ГГ различных форм на фоне терапии селективными АДР.

По оси ординат — уровень ПРЛ (в мкЕд/мл). а — ИГ; б — МИ; г — МА.

Одним из важнейших объективных показателей состояния больных ГГ является уровень сывороточного ПРЛ. Динамика его среднего уровня у пациенток различных диагностических групп на фоне приема селективных АДР представлена на рис. 2.

Из рис. 2 следует, что уже через 1 мес после начала приема препаратов средний уровень ПРЛ снизился более чем на 50% во всех диагностических группах независимо от его исходного уровня ( $p < 0,01$ ). В 4-й фазе исследования у 14 (73,7%) женщин уровень ПРЛ не превышал нормальных показателей (650 мкЕд/мл). У 3 больных, получавших достинекс (2 с МИ и 1 с МА), несмотря на максимальную дозу препарата (2,0 мг/нед), не удалось добиться существенного снижения уровня ПРЛ. Данные о наличии и изменениях общеклинической симптоматики приведены в таблице.

До начала лечения многих пациенток беспокоили головные боли тензионного или мигренозного характера, слабость, быстрая утомляемость, снижение продуктивной деятельности, пониженное настроение. Большинство женщин отмечали также затруднения в сексуальной сфере (аноргазмия, снижение либидо). Эти жалобы примерно с одинаковой частотой встречались во всех диагностических группах, за исключением снижения продуктивной деятельности, которое достоверно чаще (в 81,8% случаев) отмечали больные с МИ ( $p < 0,01$ ).

Как следует из таблицы, в процессе лечения происходила значительная редукция всех вышеперечисленных жалоб. Статистически достоверные

## Изменение общего самочувствия пациенток с ГГ на фоне терапии селективными агонистами дофамина ( $n = 19$ )

Симптомы	Фаза 1		Фаза 2		Фаза 3		Фаза 4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головные боли	13	68,4	11	57,9	8	42,1	3	15,8*
Слабость, быстрая утомляемость	13	68,4	11	57,9	6	37,5	2	12,5*
Снижение работоспособности	11	57,9	10	52,6	4	21,1	1	5,3**
Пониженное настроение	16	84,2	15	79,0	11	57,9	5	26,3*
Сексуальные расстройства	11	57,9	8	42,1	4	21,1	1	5,3**

Примечание. Звездочки — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем: одна — при  $p < 0,05$ , две — при  $p < 0,01$ .

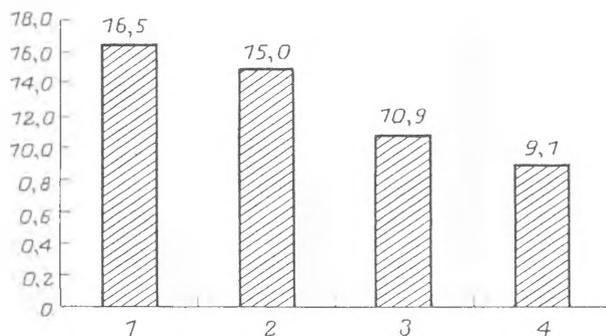


Рис. 3. Динамика общей суммы баллов по ШГТ на фоне терапии селективными АДР.

По оси ординат — баллы.

изменения по изучавшимся параметрам отмечались только в 3-й фазе обследования, а к 4-й фазе проявлялся максимальный эффект от проводимого лечения. При этом важно отметить, что уменьшение общеклинической симптоматики в результате применения норпролака и достинекса обязательно сочеталось с полным восстановлением МЦ и нормализацией уровня ПРЛ. Оно наблюдалось также и у пациенток, у которых указанные эффекты препаратов проявлялись в недостаточной степени.

У обследованных больных отмечалась нормализация психического состояния. Так, психопатологическая оценка свидетельствовала об улучшении их самочувствия, снижении тревоги, депрессивных тенденций. Пациентки становились более активными, деятельными. У 2 женщин можно было даже говорить о появлении на фоне терапии явлений гипертимии. В нескольких случаях отмечалось усиление раздражительности и реактивной лабильности больных. У 1 пациентки на фоне приема норпролака усилились фобии, которые редуцировались после уменьшения его дозировки.

Более детальную информацию об изменении психического состояния больных в ходе лечения представляют усредненные данные их обследования при помощи ШГТ. Динамика суммы баллов по этой шкале представлена на рис. 3.

На рис. 3 хорошо видно, что статистически достоверное уменьшение суммы баллов по ШГТ, которое свидетельствует о существенном снижении уровня тревоги, отмечается у больных в 3-й фазе исследования. В последующем уровень тревоги стабилизируется на субклиническом уровне.

Как свидетельствует дифференцированный анализ динамики показателей по ШГТ, наряду с уменьшением общего уровня тревоги к концу периода наблюдения у обследованных больных регистрировалось достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) выраженности депрессивных симптомов, психической напряженности и сердечно-сосудистых расстройств, связанных с тревогой.

Наряду с оценкой выраженности клинических симптомов тревоги в ходе работы с помощью ММИЛ изучали также изменение стиля поведения больных (рис. 4).

Как видно из рис. 4, изменения поведения при помощи ММИЛ удается зарегистрировать раньше, чем при помощи ШГТ, — уже во 2-й фазе медикаментозной терапии. Они заключались в редукации

тревожного избегания, нерешительности и беспокойства, что находило отражение в снижении профиля ММИЛ по 7-й шкале ( $p < 0,01$ ). Наряду с этим отмечалось также уменьшение высоты профиля по 1-й шкале ( $p < 0,01$ ), что указывает на снижение количества переживаемых больными неприятных телесных ощущений и соответственно на уменьшение озабоченности своим соматическим состоянием. Одновременно, но в несколько меньшей степени ( $p < 0,05$ ) отмечалось уменьшение высоты профиля ММИЛ по шкале К (конформизм), а также по 3-й (демонстративность) и 8-й (аутизация) шкалам. Эти изменения можно интерпретировать как свидетельство общего снижения уровня аффективной напряженности, редукации психологической отгороженности и чувства собственной неадекватности, а также уменьшения склонности к оказанию психологического "давления" на окружающих с помощью имеющейся соматической симптоматики.

При изучении динамики показателей по ММИЛ в последующие фазы терапии обнаруживается парадоксальное уменьшение выраженности отмеченных благоприятных сдвигов в поведении. Так, в 3-й фазе исчезает достоверное снижение высоты профиля по шкале К и 3-й шкале по сравнению с 1-й фазой. Уменьшается также выраженность различий по 1-й шкале (главным образом за счет увеличения дисперсии). Аналогичная картина прослеживается и по 7-й шкале. На прежнем уровне остается только снижение высоты профиля по 8-й шкале. При переходе к 4-й фазе терапии эти тенденции еще более усиливаются. В результате на этом этапе исследования достоверные различия с исходным уровнем продолжают регистрироваться только по 1-й и 3-й шкалам. Что же касается высоты профиля ММИЛ по 7-й и 8-й шкалам, то фактические показатели по этим шкалам возвращаются к исходному уровню. Все это свидетельствует о том, что, несмотря на продолжающееся лечение, у больных имеет место отчетливая тенденция к восстановлению первоначального уровня тревоги и аутизации.

Выполненное исследование показывает, что терапия селективными АДР не только приводит к коррекции специфических для ГГ изменений (нарушения МЦ, галакторея, гиперпролактинемия), но и способствует редукации общеклинической симптоматики (головные боли, утомляемость, сексуальные расстройства, снижение продуктивности,

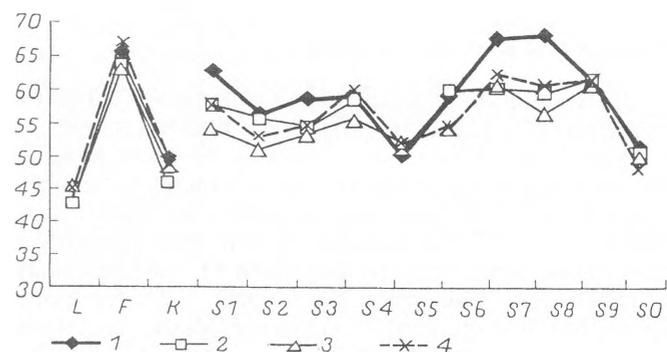


Рис. 4. Изменения усредненного профиля ММИЛ на фоне терапии АДР.

По оси ординат — Т-баллы; по оси абсцисс — шкалы ММИЛ.

изменения настроения, психовегетативные расстройства). Однако воздействие препаратов на различные компоненты клинической картины неодинаково. Особый интерес в этом отношении представляют психопатологические компоненты синдрома галактореи—аменореи, которые, как было показано ранее [4], оказывают существенное влияние на клиническую картину заболевания и качество жизни больных.

В частности, многие из позитивных клинических эффектов изучавшихся средств могут быть связаны с их влиянием на тревожные и аффективные расстройства, а также на их психовегетативные компоненты. Результаты оценки состояния больных подтверждают это, свидетельствуя о выраженном улучшении их психического состояния. Данные, полученные с помощью ШГТ, указывают на то, что наибольшая редукция тревоги совпала с исчезновением общеклинической симптоматики в 3-й фазе исследования, а последующая стабилизация психического состояния в 4-й фазе, сопровождавшаяся уменьшением депрессивных и психовегетативных нарушений, сочеталась с максимальной выраженностью терапевтических эффектов селективных АДР.

Изучение поведения больных с помощью ММИЛ обнаруживает сходные изменения, но на более ранних этапах терапии. Так, уже во 2-й фазе лечения происходило уменьшение тревожного избегания, озабоченности своим соматическим состоянием, а также психологической отгороженности и патохарактерологических проявлений. Однако в последующем указанные положительные сдвиги нивелировались. В результате в 4-й фазе исследования средние показатели ММИЛ обследованных больных (в первую очередь склонность к тревожному избеганию и психологическая отгороженность) во многом возвратились к первоначальному уровню. Это в известной степени противоречит вышеизложенным данным о стабилизации тревоги к концу исследования, которые были получены при помощи ШГТ.

Отмеченное противоречие между оценками, полученными в ходе клинического интервью и в процессе психологического тестирования, объясняется тем, что ШГТ позволяет регистрировать преимущественно такую симптоматику, которая воспринимается больными как чуждая их личности. В противоположность этому ММИЛ нацелена на выявление особенностей поведения обследуемых, многие из которых воспринимаются ими в качестве внутренних психологических свойств, а не болезненных проявлений. Из практического опыта известно, что изменения по тесту ММИЛ обычно предшествуют сдвигам в оценках клинического состояния, регистрируемым при психиатрическом собеседовании. Это объясняется еще и тем, что в подобных случаях изменения стиля поведения, которые создают условия для нарушений субъективного самочувствия, вначале проявляются вне рамок клинической ситуации [3]. С учетом сказанного следует отнестись с должным вниманием к признакам нарастающего ухудшения показателей поведения больных в 3-й и 4-й фазах исследования. Они свидетельствуют о том, что положительные эффекты селективных АДР влияют на важную, но ограниченную часть спектра клинических проявле-

ний ГГ, а несомненно имеющиеся у этих средств психотропные эффекты не исчерпывают всех задач по нормализации психического состояния и поведения больных, особенно при длительной поддерживающей терапии. Учитывая это обстоятельство, представляется целесообразной разработка специального комплекса психокоррекционных мероприятий для больных данной категории.

## Выводы

1. Применение селективных АДР у больных с различными формами ГГ не только приводило к нормализации их физиологического состояния, что выражалось в снижении уровня ПРЛ, восстановлении МЦ и исчезновении галактореи, но и оказывало позитивное влияние на общеклиническую симптоматику. Это совпадало с редукцией имеющихся у больных психических нарушений тревожного, депрессивного и психовегетативного характера. Данное обстоятельство, с одной стороны, указывает на наличие у изучавшихся препаратов отчетливых психотропных эффектов, а с другой — подтверждает патогенетическую связь между ГГ и нарушениями поведения.

2. Указанные позитивные сдвиги в психическом состоянии больных на фоне терапии селективными АДР, несмотря на продолжавшееся снижение уровня ПРЛ, были недостаточно полными и устойчивыми. Это свидетельствует о целесообразности проведения дополнительных психокоррекционных мероприятий, даже при осуществлении длительной медикаментозной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Герасимов Г. А. Обзор: Пролактин. Клинические аспекты. — М., 1988. — С. 1—2.
2. Березин Ф. Б., Мирошников М. П., Рожанец Р. В. Методика многостороннего исследования личности. — М., 1976.
3. Бобров А. Е. // Современные методы биологической терапии психических заболеваний. — М., 1994. — С. 9.
4. Бобров А. Е., Мельниченко Г. А., Пятницкий Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 2. — С. 22—25.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея—аменорея. — М., 1985. — С. 19—54, 105—120.
6. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М., 1997. — С. 207—220.
7. Филатова Е. Г. Гипоталамическая дисфункция (клинико-психофизиологическое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.
8. Colao A., Di Sarno A., Sarnacchiaro F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 3. — P. 876—883.
9. Fideleff H. L., Holland M. E., Chervin A. et al. // Medicina (B. Aires). — 1997. — Vol. 57, N 6. — P. 657—661.
10. Fuxe K., Agnati L. F., Kalia M. et al. // Basic and Clinical Aspects of Neuroscience / Eds E. Flückiger et al. — Berlin, 1985. — P. 11—25.
11. Gangbar R., Swinson R. P. // Am. J. Psychiat. — 1983. — Vol. 140, N 6. — P. 790—791.
12. Lappohn R. E., van de Wiel H. B. M., Brownell J. // Submitted to Fertility and Sterility. — Basel, 1995. — P. 24.
13. Reavley A., Fisher A. D., Owen D. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 3. — P. 343—348.
14. Rocco A. // Psychoneuroendocrinology. — 1993. — Vol. 18, N 1. — P. 57—66.
15. Sobrinho L. G., Almetida-Costa J. M. // Psychother. and Psychosom. (Basel). — 1992. — Vol. 57, N 3. — P. 128—132.
16. Sobrinho L. G. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1993. — Vol. 129. — P. 38—40.
17. Sobrinho L. G. // Psychother. and Psychosom. (Basel). — 1998. — Vol. 67, N 3. — P. 133—139.
18. Theohar C., Fischer-Cornellson K., Brosch H. et al. // Arzneimittel-Forsch. — 1982. — Bd 32, N 7. — S. 783—787.

Поступила 09.12.99

В. В. Вакс, Б. А. Кадашев, С. Ю. Касумова, Е. И. Марова

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ "НЕАКТИВНЫХ" АДЕНОМАХ ГИПОФИЗА**

Эндокринологический научный центр РАМН, НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН

С целью изучения состояния больных в отдаленный период после операции, анализа рецидивов "неактивных" аденом гипофиза (НАГ) в зависимости от данных электронной микроскопии нами ретроспективно проанализированы 77 историй болезни больных с НАГ. Диагноз НАГ у анализируемых больных был верифицирован с помощью гистологического, электронно-микроскопического и иммуногистохимического исследований операционного материала. Период наблюдения больных после операции составил от 6 до 16 лет. Из 77 больных было 39 мужчин и 38 женщин. Эндоселлярную аденому имели 2 больных, остальные больные имели эндоксфраселлярную аденому. У 69 (90%) больных аденомэктомия была произведена транскраниальным доступом, у 8 (10%) — трансназально-транссфеноидальным доступом. Поскольку контроль с помощью компьютерной томографии в близкие сроки после операции был осуществлен только у 12% больных, для анализа рецидива опухоли применяли более общую категорию, именуемую "рецидивом заболевания". За нее принимали случаи, когда нарастание клиники вследствие очевидного роста радикально или частично удаленной опухоли вызывало необходимость повторного лечения — операции либо лучевой терапии. Рецидив заболевания установлен у 38 (49%) больных — 20 мужчин и 18 женщин. Наибольший процент рецидивов выявлен нами в группе 0-клеточных аденом (58%), затем одинаково часто рецидивируют как онкоцитомы, так и недифференцированные аденомы (46 и 44% соответственно). Среднее время развития клинических признаков рецидива заболевания достоверно не различалось по группам и составило  $6,9 \pm 3,6$  года (от 1 года до 16 лет). Улучшение зрительных функций отмечено у 60% больных, нормализация нарушенных функций гипофиза — у 23%, но в то же время на 38% увеличилось количество больных с гипопитуитаризмом. Поэтому пациенты с НАГ после оперативного лечения должны находиться на диспансерном наблюдении, так как у 66% из них в отдаленном послеоперационном периоде развиваются симптомы гипофизарной недостаточности.

A retrospective analysis of 77 case histories was carried out in order to evaluate patients' status in remote period after surgery and analyze the relapses of "inactive pituitary adenomas" (IPA) with consideration for electron microscopy findings. IPA in the analyzed patients was verified by histological, electron-microscopic, and immunohistochemical studies. The patients (39 men and 38 women) were observed for 6–16 years after surgery. Two patients presented with endosellar adenoma, the rest with endo-extrasellar adenoma. Adenectomies were performed through a transcranial access in 69 (90%) patients and through the transnasosphenoid access in 8 (10%). Computer tomographic monitoring in immediate periods after surgery was carried out only in 12% patients, and therefore a more common category "disease relapse" was used for analysis of tumor relapses. Cases when clinical symptoms progressed because of obvious growth of radically or partially removed tumor and repeated treatment (surgery or radiotherapy) was needed were considered as relapses. Relapses occurred in 38 (49%) patients (20 men and 18 women). The highest percentage of relapses occurred in the zero-cell adenoma group (58%), while oncocyto-mas and undifferentiated adenomas relapsed equally often (46 and 44%, respectively). The mean duration of clinical manifestation of a relapse was virtually the same in all groups ( $6.9 \pm 3.6$  years, or 1–16 years). Visual functions improved in 60% cases and pituitary functions normalized in 23%, but the number of patients with hypopituitarism increased by 38%. That is why patients with IPA should be regularly checked up after surgery, as 66% of them develop symptoms of pituitary insufficiency in remote postoperative period.

Несекретирующая, или неактивная (нефункционирующая), аденома гипофиза (НАГ) — диагноз, используемый в клинической эндокринологии. Больные с таким диагнозом не имеют эндокринных признаков или симптомов, указывающих на такие заболевания, как акромегалия, гигантизм или болезнь Кушинга. Однако нередко у некоторых больных при радиоиммунологическом исследовании крови обнаруживают наличие от слабой до средней гиперпролактинемии, которая может встречаться у больных, имеющих большие опухоли, и сопровождаться олигоаменореей—галактореей у женщин и снижением либидо и потенции у мужчин. Повышение в крови концентрации пролактина объясняется так называемым эффектом пересеченной ножки гипофиза. Предполагается, что растущая опухоль сдавливает или повреждает гипоталамус или гипофизарную ножку, посредством этого подавляется синтез, выделение или аденогипофизарный транспорт дофамина, который считается главным гипоталамическим фактором, ингибирующим секрецию пролактина. Другим эндокринным проявлением может быть наличие различной степени выраженности вторичного гипо-

питуитаризма в результате повреждения неопухоловой части гипофиза или препятствия в доставке стимулирующих гипоталамических гормонов к гипофизу.

В большинстве случаев из-за отсутствия гиперсекреторных эндокринных признаков и симптомов диагностика неактивных аденом гипофиза часто задерживается и наличие опухоли выявляется как случайная находка при исследовании селлярной области различными изображающими методами или на аутопсии. Если опухоль достигает значительных размеров, у пациентов развиваются локальные признаки и симптомы, такие как зрительные нарушения (снижение остроты зрения, ограничение полей зрения), парезы черепно-мозговых нервов, вегетативные кризы или головные боли.

Морфологические изучения НАГ показывают, что они состоят из клеток, которые имеют органеллы, необходимые для гормонального синтеза [3, 8]. Основываясь на гистологических, иммуногистохимических и ультраструктурных особенностях, эти опухоли разделяют на 2 главные категории [8]: опухоли, похожие на известные типы аденогипофизарных клеток (немые соматотрофные аденомы, не-

Распределение больных с НАГ по данным электронно-микроскопического исследования

Тип аденомы	Число аденом		Больные	Возраст, годы	Продолжительность заболевания, годы
	абс.	%			
0-Клеточная	31	40	15 мужчин	45,6 ± 9,9	2,9 ± 4,0
			16 женщин	44,2 ± 11,1	4,8 ± 4,4
Недифференцированная	16	21	6 мужчин	36,6 ± 11,5	1,7 ± 0,8
			10 женщин	45,6 ± 8,8	5,5 ± 5,6
Онкоцитомы	24	31	17 мужчин	47,3 ± 9,5	2,7 ± 2,3
			7 женщин	52,1 ± 12,8	3,7 ± 3,5
Неклассифицированная	6	8	1 мужчина	33	2
			5 женщин	38,5 ± 7,8	3,8 ± 2,3
Всего...	77	100	39 мужчин	44,6 ± 10,4	2,6 ± 2,9
			38 женщин	45,3 ± 10,8	4,8 ± 4,3

мые кортикотрофные аденомы и немые гонадотрофные аденомы), и опухоли, состоящие из клеток, которые не имеют специфических маркеров и не похожи на известные типы аденогипофизарных клеток (немые аденомы подтипа III, 0-клеточные аденомы и онкоцитомы). При электронной микроскопии последние всегда обладают цитоплазматическими гранулами, показывая эндокринную дифференцировку, но эндокринная функция и их клеточный источник, однако, неясны.

В последние годы в связи с более совершенными методами морфофункционального изучения опухолей неактивные аденомы гипофиза в большинстве случаев (85%) оказываются способными секретировать гормоны *in vivo*, в основном гликопротеиновые — гонадотропины и(или) их общую  $\alpha$ -субъединицу [8]. Поэтому слово "неактивные" пишется в кавычках.

Поскольку больных с НАГ подвергают медицинскому обследованию, когда опухоль имеет достаточно большой рост, в связи с чем трудно выполнить тотальное удаление опухоли и в дальнейшем, при отсутствии какого-либо маркера, осуществлять последующее наблюдение, актуальны изучение частоты рецидивов НАГ и анализ состояния больных в отдаленный период после операции.

## Материалы и методы

С целью изучения состояния больных в отдаленный период после операции, анализа рецидивов НАГ с учетом данных электронной микроскопии нами ретроспективно проанализированы 77 историй болезни больных НАГ, оперированных с 1977 по 1983 г., которые обращались в Институт нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко после операции. Диагноз НАГ у анализируемых больных был верифицирован с помощью гистологического, электронно-микроскопического и иммуногистохимического исследований операционного материала. Период наблюдения больных после первой операции составил от 6 до 16 лет.

Из 77 больных было 39 мужчин и 38 женщин. У 2 больных были эндоселлярные аденомы, у остальных больных — эндоэкстраселлярные (преимущественно с супраселлярным ростом — 50 больных и параселлярным ростом — 19 больных), которые характеризовались как большие, а 6 аденом — как гигантские (эндосупрапаретроинфраселлярные). Основными жалобами были снижение остроты зрения (87% больных), у мужчин до 55 лет и у женщин до 50 лет — половые нарушения (85 и 87% соответственно), головные боли (60%). Хиазмальный синдром в виде атрофии зрительного нерва различной степени и битемпоральной гемианопсии (гипопсии), скотом выявлен у 73 (95%) больных. Пангипопитуитаризм имел место в 5% случаев — 6 мужчин и 2 женщины, гипопитуитаризм различной степени тяжести был диагностирован у 43 (57%) больных: вторичный гипотиреоз и гипогонадизм: у 23 (30,5%) — 13 мужчин и 10 женщин и только вторичный гипогонадизм — у 20 (3 мужчин и 17 женщин).

Таким образом, клинические признаки гипофизарной недостаточности (от пангипопитуитаризма до выпадения только одной тропной функции гипофиза) имели 47 (61%) больных.

У 69 (90%) больных 1-я операция аденомэктомии была произведена транскраниальным доступом, у 8 (10%) — трансназально-трансфеноидальным доступом.

По заключению нейрохирургов у 68 (88%) больных было произведено тотальное удаление опухоли, у 9 (12%) — частичное, у 6 из последних в послеоперационном периоде проведена лучевая терапия. Распределение больных с учетом данных электронно-микроскопического исследования представлено в табл. 1.

## Результаты и их обсуждение

Основным критерием качества удаления НАГ является улучшение зрительных функций. По данным разных авторов, оно наблюдается в 70—86% случаев через 6 мес после операции [11, 17], при этом полное восстановление зрения отмечается в 43% случаев [12]. Улучшение остроты зрения в послеоперационном периоде в анализируемой нами серии выявлено у 46 (60%) больных, отсутствие улучшения — у 24 (31%), ухудшение — у 3 (4%). Некоторые авторы отмечают степень восстановления зрения в зависимости от размеров опухоли [10], поэтому более низкий процент улучшения зрительных функций в нашей серии, вероятно, можно объяснить тем, что аденомы были большие или гигантские и операции осуществляли в основном транскраниальным доступом. Нормализация половых нарушений наблюдалась в 11 (23%) из 47 случаев — у 6 женщин и 5 мужчин. А. Klibanski [13] выявил исчезновение дооперационного гипопитуитаризма для гонадотропных гормонов в 32% случаев, но это данные после трансфеноидальной аденомэктомии. Аналогичный результат получил и В. Arafah [6]. М. Scanarini [16] только у 25% пациентов с имевшимся до операции гипопитуитаризмом отметил улучшение гипофизарной функции в последующем периоде. У анализируемых больных той или иной степени гипопитуитаризм, присутствовавший до операции, сохранялся после операции и наблюдалось увеличение числа больных с пангипопитуитаризмом, что также отмечают и другие авторы после транскраниальной аденомэктомии [11]. Так, до операции пангипопитуитаризм был у 4 из 77 больных, после операции число больных увеличилось до 33, т. е. количество больных с пангипо-

Таблица 2

Данные рецидивов НАГ с учетом электронно-микроскопического исследования

Тип аденомы	Число аденом	Число рецидивов	% от числа аденом	Время развития рецидива, годы
0-Клеточная	31	18	58	6,6 ± 3,4
Недифференцированная	16	7	44	7,7 ± 4,7
Онкоцитомы	24	11	46	5,7 ± 3,2
Неклассифицированная	6	2	33	9 ± 2,8
Всего...	77	38	49	6,9 ± 3,6

питуитаризмом после операции возросло на 38%. Также увеличилось на 19% количество больных с гиперпролактинемией. Следует отметить, что у 12 из 18 мужчин с послеоперационным вторичным гипогонадизмом, несмотря на заместительную терапию гонадотропными гормонами гипофиза или половыми гормонами, восстановления половой функции не произошло, а при гормональном исследовании крови выявлена умеренная гиперпролактинемия. Назначение парлодела (2,5—5 мг/сут) в сочетании с заместительной гормональной терапией у 91% больных привело к восстановлению половой функции.

Несахарный диабет после операции наблюдался у 37 (48%) больных. Продолжительность его была различной: у 15 (40%) больных это осложнение сохраняется до настоящего времени, у 11 (30%) больных явления несахарного диабета сохранялись 2—8 мес (чаще 6 мес) после операции, у 6 (16%) — 1—4 года и у 5 (14%) признаки несахарного диабета присутствовали несколько дней (от 3 до 7).

Заместительная гормональная терапия требовалась после операции 51 (66%) больному. Е. Уг и соавт. [19] отметили, что 85% из 193 прооперированных больных НАГ требовалось назначение заместительной гормональной терапии.

Термин "recidivus" (возвращающийся) предполагает, что рецидивы неоднозначны по механизму развития. Чаще всего рецидивы аденомы гипофиза возникают при заведомо неполном удалении опухоли. В других случаях причиной рецидива является инфильтрация опухолевыми клетками аденомы гипофиза прилежащих органов или тканей [18]. С крайне противоположных точек зрения оценивается факт рецидива в связи с оставлением части органа, в котором, согласно теории "опухолевого поля", остаются условия для возникновения новой опухоли на почве прогрессии предопухолевых изменений. По мнению М. Arosio и соавт. [7], этот процесс и является истинным рецидивом, тогда как А. В. Смоляников [4] такой рецидив называет ложным, так как в таких условиях развивается новая опухоль в зоне бывшей операции. Поэтому необходимо дифференцировать такие принципиально различные категории, как рецидивы опухоли после ее радикального удаления; продолженный рост после частичного удаления; стабильное состояние после частичного удаления. Для суждения о рецидиве аденомы требуется обязательная верификация полного ее удаления в близкие после операции сроки с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). В случаях же частичного удаления аденомы

дифференцировать категории "продолженный рост" и "стабильное состояние" можно только при динамическом контроле с помощью КТ или МРТ, включающем в себя не менее двух исследований, разделенных достаточным промежутком времени. Однако возможность динамического контроля КТ была существенно ограничена. Так, в близкие сроки после операции он осуществлен только у 12% больных анализируемой серии, причем практически в большинстве случаев исследование было вызвано неблагоприятным течением послеоперационного периода после частичного удаления крупных аденом. Контрольные КТ в отдаленные после операции сроки проведены у 90% больных, однако чаще это было однократное исследование. Поэтому мы сочли необходимым (по методу Б. А. Кадашева [2]) применить более общую категорию, именуемую "рецидивом заболевания". За нее принимали случаи, где нарастание клиники вследствие очевидного роста радикально или частично удаленной опухоли вызывало необходимость повторного лечения — операции либо лучевой терапии. В некоторых случаях при "рецидиве заболевания" повторное лечение не проводили (неоперабельная опухоль, витальные противопоказания, отказ больных и т. д.). Таким образом, "рецидив заболевания" — это комплексная категория, объединяющая понятия "рецидив опухоли" после ее радикального удаления и "продолженный рост" после частичного удаления.

Рецидив заболевания установлен у 38 (49%) больных — 20 мужчин и 18 женщин. По данным других авторов [10, 18], рецидив опухоли наблюдается в 10—20% случаев. Более высокий процент рецидива в нашем анализируемом материале можно объяснить более длительным периодом наблюдения (до 16 лет), большой группой анализируемых больных и объединением понятий "рецидив опухоли" и "продолженный рост". Некоторые авторы отмечают высокий процент рецидива НАГ по отношению к другим типам аденом — 48—52%. Так, G. Nicola [15] среди 4,5% рецидивировавших аденом обнаружил 46% НАГ. Данные рецидива заболевания НАГ с учетом электронно-микроскопического исследования представлены в табл. 2.

Наибольший процент рецидивов выявлен нами в группе 0-клеточных аденом (58%), затем одинаково часто рецидивируют как онкоцитомы, так и недифференцированные аденомы (46 и 44% соответственно). У некоторых больных за анализируемое время было несколько повторных операций (табл. 3), чаще повторным оперативным вмешательством подвергали больных с 0-клеточной аденомой.

Таблица 3

Повторные операции у 38 больных с НАГ, имевших рецидив после 1-й операции

Тип аденомы	2-я операция		3-я операция	
	абс.	%	абс.	%
0-Клеточная	7	47	2	33
Недифференцированная	3	20	1	17
Онкоцитомы	4	27	2	33
Неклассифицированная	1	6	1	17
Всего...	15	39	6	40

Среднее время развития клинических признаков рецидива заболевания достоверно не различалось по группам и составило  $6,9 \pm 3,6$  года (от 1 года до 16 лет). Длительный промежуток времени до появления признаков рецидива отмечают и другие авторы [1, 6]. Р. Derome и соавт. [9] выявили, что 70% НАГ рецидивировали через 10 лет после 1-й операции. У 30 больных признаком рецидива заболевания было снижение остроты зрения, у 2 женщин, у которых восстановились менструации после 1-й операции, признаком рецидива вновь явилось отсутствие менструаций, у 2 больных — упорные головные боли и у 4 больных рецидив выявлен в результате систематического компьютерно-томографического наблюдения. Ухудшение зрительных функций считают признаком рецидива опухоли многие авторы [9, 13]. Некоторые исследователи [5] высокую гиперпролактинемия в отдаленный период после операции по поводу НАГ рассматривали как признак рецидива опухоли или ее трансформацию в пролактотрофную опухоль. Мы встретили 2 истории болезни среди анализируемых, в которых у больных высокая гиперпролактинемия (11 000 МкЕд/мл при норме до 800 МкЕд/мл) и снижение остроты зрения были расценены как признаки рецидива заболевания, но во время операции опухоли в полости турецкого седла не обнаружено, а в хиазмальной области выявлены грубые рубцовые сращения, охватывающие зрительные нервы и хиазму. При гистологическом исследовании операционного материала установлена грануляционная ткань с признаками воспаления. Мы считаем, что высокая концентрация пролактина в крови после операции у больных с "неактивной" аденомой не может быть признаком рецидива заболевания, а вероятнее всего, свидетельствует о степени нарушения гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений — "эффекте пересеченной ножки гипофиза", когда полностью утрачивается влияние дофамина на гипофиз. Это подтверждает клинический пример, когда при так называемой "опухолевой" концентрации пролактина во время операции обнаружена рубцовая ткань, а гиперпролактинемия, вероятно, обусловлена даже после полного удаления аденомы гиперфункцией парааденоматозного аденогипофиза вследствие нарушения гипоталамической регуляции его функции.

Таким образом, наиболее часто как встречаются, так и рецидивируют 0-клеточные аденомы, остальные типы аденом рецидивируют в меньшей степени, но процент рецидивов по отношению к своей группе достаточно высок (33—46). В анализируемом нами материале у тех больных, у которых после операции была проведена лучевая терапия (а у всех них было частичное удаление аденомы), рецидивов не обнаружено, но их было небольшое количество — 6 больных. По данным литературы, также отмечен значительно меньший процент рецидивов после комбинированной терапии [14, 19]. Однако необходимость послеоперационной лучевой терапии продолжает дискутироваться. В нашем же материале за анализируемый период 15 больных после 1-й операции подверглись вторичной операции, у 6 больных было 3 оперативных вмешательства на гипофизе. Учитывая высокий процент рецидивов заболевания среди 0-клеточных аденом, можно рекомендовать в первую очередь больным с этим типом аденомы после аденомэктомии лучевую терапию.

Необходимо постоянное динамическое наблюдение эндокринологом больных после операции, поскольку процент развития гипопитуитаризма у больных с "неактивной" аденомой высок. Контролировать нужно не только гонадотропную, тиреотропную и кортикотропную функции гипофиза, но и пролактотропную функцию, поскольку, несмотря на массивную заместительную терапию, в том числе и половыми гормонами, при незначительно повышенной концентрации пролактина в сыворотке крови, не происходит восстановления половых функций у мужчин. И только при присоединении к основной заместительной терапии небольших доз парлодела (2,5—5 мг) эта функция нормализуется у большинства больных.

## Выводы

1. Все пациенты с НАГ после оперативного лечения должны находиться на диспансерном наблюдении, так как у 66% из них в отдаленном послеоперационном периоде развиваются симптомы гипофизарной недостаточности.

2. У больных с НАГ выявляется высокая частота рецидива заболевания после хирургического лечения (49%). Время развития рецидива в среднем составляет 7 лет. По данным электронной микроскопии наиболее часто (58%) рецидивирует 0-клеточная аденома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиев Ч. Н., Бозаджиева Е. К., Андреева М. Хр. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — № 6. — С. 28—32.
2. Кадашев Б. А. Показания к различным методам лечения аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
3. Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.
4. Смольяников А. В. // Общая патология человека. — М., 1982. — С. 547—613.
5. Стигирева Р. Я. Нейроэндокринные нарушения при аденомах гипофиза и их коррекция: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987. — С. 274—304.
6. Arafah B. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62, N 6. — P. 1173—1179.
7. Arosio M., Giovanelli M., Riva E., Nana C. // J. Neurosurg. — 1983. — Vol. 59, N 3. — P. 402—408.
8. Asa S. L., Kovacs K. // Can. J. Neurol. Sci. — 1992. — Vol. 19. — P. 228—235.
9. Derome P. J., Visot A., Delalande O. et al. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 321—327.
10. Ebersold M. J., Quast L. M., Laws E. R.-Yr. et al. // J. Neurosurg. — 1986. — Vol. 64, N 5. — P. 713—719.
11. Giovanelli M., Losa M., Baiguini M. et al. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 313—320.
12. Harris P. E., Afshar F., Coafes P. et al. // Quart. J. Med. — 1989. — Vol. 71, N 265. — P. 417—427.
13. Klubanski A. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1987. — Vol. 16, N 3. — P. 793—804.
14. Lindert van E. J., Grotenhuis J. A., Meijer E. // Br. J. Neurosurg. — 1991. — Vol. 5, N 2. — P. 129—133.
15. Nicola G. C., Tonarelli G., Griner A. C. et al. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 329—336.
16. Scanarini M. // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14. — Suppl. 1. — P. 124.
17. Shen-Long Hwang, Chih-Jen Wang // Kaohsiung. J. Med. Sci. — 1992. — Vol. 8. — P. 412—416.
18. Symon L., Logue V., Mohanty S. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 1982. — Vol. 45. — P. 780—785.
19. Ur E., Wells P., Mort D. et al. // International Congress of Endocrinology, 9-th: Abstracts. — Nice, 1992. — P. 577.

Поступила 25.11.99

А. Н. Тюльпаков, Н. Ю. Калинин, С. Ю. Калинин, Л. Я. Рожинская,  
Н. М. Платонова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, В. А. Петеркова, М. Петер,  
В. Зиппель

## КЛИНИЧЕСКАЯ, ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ P450c17 (17 $\alpha$ -гидроксилаза/17,20-лиаза)

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва, Отделение детской эндокринологии Университета Христиана Альбрехтса, Киль

Дефицит P450c17 (17 $\alpha$ -гидроксилаза/17,20-лиаза) является одним из редких наследственных дефектов стероидогенеза, ведущим к нарушению синтеза половых стероидов и избыточной продукции предшественников минералокортикоидов. В работе приведены клинические наблюдения, а также результаты гормональных и молекулярных исследований 6 пациентов с дефицитом P450c17. Все больные имели женский фенотип при рождении, у 5 был мужской кариотип, у 1 — женский. Первоначально у всех генетических мужчин был ошибочно поставлен диагноз синдрома тестикулярной феминизации, тогда как 1 генетическая женщина наблюдалась по поводу недостаточности яичников. Тяжелая артериальная гипертензия (до 200/130 мм рт. ст.) наблюдалась в 5 из 6 случаев. Гипокалиемия отмечалась у 3 больных. Дефицит P450c17 был установлен на основании повышения уровня кортикостерона в сыворотке, а у 4 пациентов подтвержден также данными мультистероидного анализа. При амплификации и последующем прямом секвенировании гена CYP17 у 1 больного была выявлена гомозиготная мутация в экзоне 1 (R96Q). В 2 неродственных друг другу семьях (4 пациента) была обнаружена одинаковая мутация в экзоне 6 (V360L). Наконец, у 1 больного была выявлена составная гетерозиготность по 2 мутациям: в экзоне 6 (R347C) и экзоне 8 (R416C). Данные наблюдения подчеркивают необходимость дифференциальной диагностики дефицита P450c17 и синдрома тестикулярной феминизации.

Deficiency of P450c17 (17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-liase) is a rare hereditary steroidogenesis defects disordering the synthesis of sex steroids and leading to excessive production of mineralocorticoid production. Clinical findings and results of molecular and hormonal studies in 6 patients with P450c17 deficiency are presented. All patients were born with female phenotype, 5 with male karyotype and 1 with female karyotype. Testicular feminization was erroneously diagnosed in all genetic men, and the genetic woman was treated for ovarian insufficiency. Five of 6 patients suffered from severe arterial hypertension (up to 100/130 mm Hg). Hypopotassemia was observed in 3 patients. P450c17 deficiency was diagnosed on the basis of increased serum corticosterone level, and in 4 patients it was confirmed by multisteroid analysis. Amplification and subsequent direct sequencing of CYP17 gene revealed homozygotic mutation in exon 1 (R96Q) in 1 patient. The same mutations in exon 6 (V360L) were detected in 2 unrelated families (4 patients). Constituent heterozygosis by 2 mutations, in exon 6 (R347C) and exon 8 (R416C), was detected in 1 patient. These findings evidence the need in differential diagnosis of P450c17 deficiency and the testicular feminization syndrome.

Дефицит P450c17 (17 $\alpha$ -гидроксилаза/17,20-лиаза) является одним из редких наследственных нарушений стероидогенеза. P450c17 экспрессирован как в надпочечниках, так и в гонадах, где он катализирует 2 стероидогенные реакции: 17 $\alpha$ -гидроксилирование прегненолона и прогестерона соответственно до 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона, а также последующее превращение этих стероидов в дегидроэпиандростерон и андростендион посредством расщепления C17,20-углеродной связи.

Результатом дефицита 17 $\alpha$ -гидроксилазы является нарушение синтеза кортизола, что приводит к гиперпродукции АКТГ, активации синтеза предшественников альдостерона (кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона — 11-ДОК) и развитию низкорениновой гипертензии. В результате дефектного 17 $\alpha$ -гидроксилирования и снижения экспрессированной в гонадах 17,20-лиазной активности фермента нарушен также синтез половых стероидов как женскими, так и мужскими гонадами. У плода с генетически мужским полом при этом происходит недоразвитие наружных гениталий, которые, как правило, имеют практически феминное строение (ложный мужской гермафродитизм — ЛМГ). При кариотипе 46,XX формирование внутренних и наружных половых органов не нарушено,

а гипофункция яичников проявляется только в пубертате.

Дефицит P450c17 является редкой патологией — всего в литературе описано около 130 случаев заболевания. Первый случай недостаточности 17 $\alpha$ -гидроксилазы был описан Beglieri и соавт. в 1966 г. у пациента с кариотипом 46,XX с гипертензией, гипокалиемией, отсутствием развития молочных желез, оволосения и первичной аменореей [3]. Через 4 года New описала данный синдром у пациента с кариотипом 46,XY с женским строением наружных гениталий, отсутствием оволосения и молочных желез [5].

Недостаточность P450c17 может быть установлена при системном исследовании стероидогенеза (мультистероидном анализе), при котором проводится определение не только конечных продуктов синтеза, но и их предшественников. В последние годы все более значимое место в диагностике врожденных нарушений стероидогенеза, в частности дефицита P450c17, занимают также молекулярно-генетические исследования. CYP17 — ген, кодирующий P450c17, расположен на длинном плече хромосомы 10 (10q24-q25) [8]. Ген состоит из 8 экзонов, охватывающих область около 8 кб (рис. 1), и имеет гомологию с геном CYP21, кодирующим P450c21 (21-гидроксилазу) [6]. К настоящему вре-

мени в литературе имеются описания более 25 различных мутаций гена CYP17.

В данной работе мы приводим клинические наблюдения, а также результаты гормональных и молекулярных исследований у 6 пациентов с дефицитом P450c17. Клинические описания 2 из представленных в настоящей работе случаев (пациенты № 1 и 2) были нами частично даны ранее [1].

## Материалы и методы

**Гормональные исследования.** У 5 из 6 пациентов (сыворотка у пациента № 5 была недоступна) дефицит P450c17 был заподозрен на основании повышенного базального уровня кортикостерона (см. выше). Для скрининг-диагностики дефицита P450c17 проводили определение кортикостерона в сыворотке методом, разработанным в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ РАМН с использованием высокоспецифичной антисыворотки. Определение уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, кортизола и альдостерона в сыворотке, а также активности ренина в плазме проводили в той же лаборатории с помощью РИА с использованием коммерческих наборов.

Дополнительно у пациентов № 2, 3, 4 и 6 был проведен мультистероидный анализ с одновременным определением в плазме крови содержания альдостерона, кортикостерона, 11-ДОК, прогестерона, 17-ОН-прогестерона, 11-дезокикортизола, кортизола, кортизона, андростендиона и тестостерона с помощью РИА после экстракции и выделения стероидов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием метода, разработанного Sippell и соавт. [7]. Стероидный профиль у этих больных был исследован до и через 60 мин после стимуляции АКТГ (внутривенно, 250 мкг).

Мультистероидный анализ проводили в лаборатории отделения детской эндокринологии (зав. — проф. В. Зиппель) детской клиники Университета Христиана Альбрехтса (Киль, Германия).

**Молекулярно-генетические исследования.** Геномная ДНК была выделена из периферических лей-

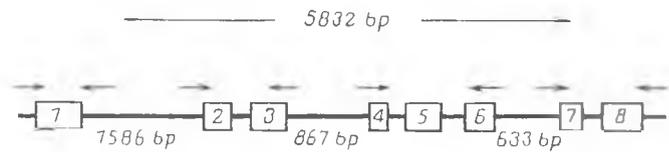


Рис. 1. Структура гена CYP17 и расположение пар праймеров, использованных для PCR-амплификации.

коцитов с использованием стандартных методов. Ген CYP17 был амплифицирован с помощью ПЦР. Были использованы 4 пары праймеров для амплификации соответственно экзонов 1, 2—3, 4—6 и 7—8 (см. рис. 1). Последовательность олигонуклеотидов, использованных для амплификации, была опубликована ранее в работе Picado-Leonard и соавт. [6]. Продукты ПЦР были секвенированы с помощью автоматического секвенатора ABI PRISM Model 310 ("Perkin Elmer", США). Молекулярно-генетические исследования проводили в лаборатории отделения детской эндокринологии (зав. — проф. В. Зиппель) детской клиники Университета Христиана Альбрехтса (Киль, Германия).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

1. Фенотипическая женщина. Кариотип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 26 лет с жалобами на повышение АД, первичную аменорею, отсутствие лобкового и подмышечного оволосения.

Из анамнеза: в возрасте 4 и 11 лет оперирована по поводу паховых грыж (гонады удалены). С 15 лет беспокоят головные боли, повышения АД до 200/120 мм рт. ст. (гипотензивная терапия без эффекта). В 17 лет проведено генетическое обследование: кариотип 46,XY; поставлен диагноз: синдром тестикулярной феминизации (СТФ). В 25 лет перенесла острое нарушение мозгового кровообращения.

Объективно: телосложение астеническое, рост 172 см, масса тела 62 кг, подкожная жировая клетчатка развита слабо. АД 180/130 мм рт. ст. Половое развитие: Таннер II (P2), состояние после эндотрихизации молочных желез. Наружные половые

Таблица 1

### Клиническая характеристика больных

Показатель	Пациент					
	1	2	3	4	5	6
Кариотип	46, XY	46, XY	46, XY	46, XY	46, XX	46, XY
Фенотип	Женский	Женский	Женский	Женский	Женский	Женский
Возраст на момент диагноза, годы	26	32	34	39	38	24
Начальные проявления	4 года, гонады, при грыжесечении	12 лет, задержка пубертата, СТФ у сестры	5 лет, гонады, при грыжесечении	27 лет, первичная аменорея	25 лет, первичная аменорея	9 лет, гонады, при грыжесечении
Половое развитие по Таннеру	P1, B1	P2, B2	P2, B3	P3, B4	?	P1, B3
АД, мм рт. ст.	200/140	220/140	200/120	200/110	200/110	140/90
Гонады	Удалены	Обе в паховых каналах, 8 мл	Слева удалена, справа в паху, 8 мл	Удалены	Поликистозные яичники (УЗИ)	Удалены
Надпочечники	Выраженная гиперплазия	Выраженная гиперплазия, вторичная аденома	Выраженная гиперплазия, вторичная аденома	Левый удален, справа — гиперплазия, вторичная аденома		Умеренная гиперплазия
Калий в сыворотке, мЕд/л	3,2	3,4	5,0	3,7	ND	4,3

органы сформированы по женскому типу, глубина влагляща 7 см.

Биохимия крови: калий 3,2 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 143 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л).

Гормональное обследование: ФСГ 71,5 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 52,3 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), тестостерон 0,35 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), кортикостерон > 87 нг/мл (норма 8,7—19,0 нг/мл), альдостерон 0,31 нг/мл (норма 0,03—0,30 нг/мл), кортизол 34,1 нг/мл (норма 54—236 нг/мл).

Гормоны в моче: свободный кортизол 14,9 нг/мл (норма 43,5—145 нг/мл), ДГА-С 80,3 нг/мл (норма 147—737 нг/мл). УЗИ надпочечников: надпочечники увеличены, объемных образований нет. Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника: остеопороз. Назначена заместительная гормональная терапия дексаметазоном и женскими половыми гормонами. На фоне лечения дексаметазоном (1—0,5 мг/сут) АД стабилизировалось на цифрах 140—150/90—100 мм рт. ст., уровень калия повысился до 4,6—4,9 ммоль/л.

2. Фенотипическая женщина. Карิโอ-тип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 32 лет с жалобами на повышение АД, первичную аменорею, скудное лобковое и подмышечное оволосение, боли в паховых областях.

Из анамнеза: имеет здорового брата (женат, имеет сына) и сестру с аналогичными жалобами. В возрасте 12 лет заподозрен диагноз СТФ после того, как аналогичный диагноз был поставлен старшей сестре (случай № 3). С 12 лет периодические повышения АД, с 25 лет АД стабилизировалось на уровне 170—190/110—120 мм рт. ст. с периодическим повышением до 220/140 мм рт. ст. Принимала гипотензивные препараты без эффекта.

Объективно: телосложение евнухоидное, рост 185 см, масса тела 65 кг. АД 170/110 мм рт. ст. Половое развитие: Таннер II (P2), состояние после эндопротезирования молочных желез, скудное подмышечное оволосение. Status genitalis: уrogenитальный синус, мошонкообразные большие половые губы, слепо заканчивающееся влагляще, в паховых областях — гонады объемом 6—8 мл. Биохимия крови: калий 3,4 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 141 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л). УЗИ надпочечников: надпочечники увеличены в размерах (правый — 3,2 × 1,8 см, левый — 3,6 × 2,6 см), оба с закругленными контурами неоднородной структуры, в правом надпочечнике образование размером 2,4 × 1,8 × 1,3 см, изоэхогенное.

УЗИ органов малого таза: матка не определяется. В паховых каналах (в нижней трети) определяются гонады: справа 2,3 × 2,0 × 1,0 см, слева 2,1 × 1,9 × 0,9 см, оба неоднородной структуры, пониженной эхогенности.

Гормональное обследование: ФСГ 57,1 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 52,3 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), тестостерон 0,46 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), АКТГ 83 пг/мл (норма 10—60 пг/мл), кортикостерон 88,7 нг/мл (норма 8,7—19 нг/мл), альдостерон 0,25 нг/мл (норма 0,03—0,30 нг/мл), кортизол 68,2 нг/мл (норма 54—236 нг/мл), активность ренина в плазме 0,88 нг/(мл · ч) (норма 1,5—5,7 нг/(мл · ч)).

Лечение: дексаметазон 4—0,5 мг/сут, 1/2 таблетки марвелона. Произведена гонадэктомия. АД стабилизировалось на цифрах 120/70 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке 4,8 ммоль/л. При контрольном УЗИ надпочечников: выраженная положительная динамика, объемных образований не выявлено.

Гистологическое исследование: в обеих гонадах небольшие участки образованы скоплениями узких "беспросветных" семенных канальцев, выстланных только незрелыми клетками Сертоли, наблюдается резко выраженная гиперплазия клеток Лейдига, последние лишены липидов (цитоплазматических). Среди скопления клеток Лейдига встречаются облитерированные семенные канальцы с выраженным гиалинозом базальной мембраны. С обеих сторон имеются недоразвитые придатки семенника и гипоплазированные семявыносящие протоки.

3. Фенотипическая женщина. Карио-тип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 36 лет.

Сибс пациента № 2. В возрасте 5 лет в ходе операции по поводу паховой грыжи в грыжевом мешке обнаружен тестикул, который был удален. При генетическом обследовании выявлен мужской кариотип и поставлен диагноз СТФ. С 14 лет отмечается повышение АД.

Объективно: телосложение феминное, рост 175 см, масса тела 75 кг. АД 200/110 мм рт. ст. Половое развитие: Таннер II: P2, V3 (нерегулярно проводилось лечение эстрогенами), скудное подмышечное и лобковое оволосение. Status genitalis: уrogenитальный синус, мошонкообразные большие половые губы, слепо заканчивающееся влагляще, в паховых областях: справа — гонада объемом 6—8 мл. Биохимия крови: калий 5,0 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 140 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л). УЗИ надпочечников: правый увеличен (3,4 × 1,3 см), в левом определяется образование размером 2,5 × 1,9 см пониженной эхогенности (вторичная аденома?). УЗИ щитовидной железы: правая доля размером 5,7 × 3,0 × 2,6 см, левая доля 4,6 × 1,7 × 1,4 см, толщина перешейка 0,3 см. Объем 27,7 мл. Структура диффузно неоднородная, небольшое снижение эхогенности: в правой доле в верхнем полюсе определяется образование размером 3,4 × 2,7 × 2,1 см средней эхогенности.

Пункция узла щитовидной железы: высококодифференцированный папиллярный рак. Рекомендована тиреоидэктомия.

Гормональное обследование: ФСГ 46,6 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 40,4 Ед/л (норма 3,0—12,0 Ед/л), тестостерон 0,17 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), свободный T<sub>4</sub> 19,5 пмоль/л (норма 12—28 пмоль/л), ТТГ 2,5 мЕд/л (норма 0,5—3,5 мЕд/л), пролактин 244 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), кортикостерон 520 нг/мл (норма 8,7—19,0 нг/мл).

Лечение: дексаметазон 1—0,5 мг/сут. На фоне лечения АД 140/100—125/85 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке 5,0—5,2 ммоль/л. Отмечено нарастание уровня мочевины в сыворотке (10,6 ммоль/л при норме 3,2—8,0 ммоль/л) и креатинина (126 мкмоль/л при норме 53—110 мкмоль/л).

4. Фенотипическая женщина. Карио-тип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 39 лет с жалобами на повышение АД, первичную

аменорею, скудное лобковое и подмышечное оволосение, приливы.

Из анамнеза: имеет здорового брата (не женат) и сестру (кариотип 46,XX), страдающую первичной аменореей и артериальной гипертензией. С детства фиксируются периодические повышения АД. В возрасте 27 лет обследована по поводу первичной аменореи и недостаточного развития вторичных половых признаков (стадия II по Таннеру). На основании определения мужского кариотипа, обнаружения гонад с двух сторон в половых губах и отсутствия женских внутренних гениталий диагностирован СТФ. Произведена двусторонняя гонадэктомия. Эпизодически получала заместительную терапию эстрогенами. Несмотря на прием гипотензивных препаратов, сохранялась стойкая артериальная гипертензия (до 200/140 мм рт. ст.). В возрасте 36 лет заподозрена "феохромоцитома" и произведена односторонняя адреналэктомия.

Объективно: телосложение феминное, рост 170 см, масса тела 80 кг. АД 180/120 мм рт. ст. Щитовидная железа I степени, неравномерной плотности. Половое развитие: Таннер II (P2, V3), скудное подмышечное оволосение. Status genitalis: слепо заканчивающееся влагалище глубиной 4 см.

Биохимия крови: калий 3,7 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 142 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л).

Гормональное обследование: ФСГ 42,4 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 16,2 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), тестостерон 0,37 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), кортикостерон 473 нг/мл (норма 8,7—19 нг/мл), альдостерон 0,32 нг/мл (норма 0,03—0,30 нг/мл), кортизол 93,5 нг/мл (норма 54—236 нг/мл).

УЗИ надпочечников: левый удален, правый увеличен в размерах, гипоехогенное образование диаметром 1,8 см.

УЗИ щитовидной железы: объем 12,2 мл, узловые образования в нижнем полюсе левой доли диаметром 1,2 см.

Пункция узла щитовидной железы: высококодифференцированное образование преимущественно папиллярного строения. Рекомендована тиреоидэктомия. На фоне терапии (дексаметазон 2—0,75 мг/сут, дивина по 1 таблетке в сутки по схеме) АД стабилизировалось на цифрах 130/95 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке 5—5,3 ммоль/л, отмечено увеличение концентрации креатинина до 113 мкг/л. При контрольном УЗИ надпочечников отмечена положительная динамика.

5. Фенотипическая женщина. Кариотип 46,XX. Сестра пациента № 4. Возраст 38 лет. В клинике не обследована. Из анамнеза известно, что страдает первичной аменореей и артериальной гипертензией. Наблюдается по месту жительства по поводу гипофункции яичников.

6. Фенотипическая женщина. Кариотип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 24 лет с жалобами на периодическое повышение АД, первичную аменорею, скудное лобковое и подмышечное оволосение.

Из анамнеза: имеет здорового брата (20 лет, не женат). В возрасте 9 лет при операции по поводу паховой грыжи обнаружены гонады, которые были удалены. Поставлен диагноз СТФ, произведена пластика влагалища. С 7 лет эпизодически отмечается повышение АД: как правило, не выше 140/95 мм рт. ст., редко — кризы с повышением АД до

180/120 мм рт. ст. Нерегулярно получает гипотензивные препараты и терапию эстрогенами.

Объективно: телосложение феминное, рост 170 см, масса тела 58 кг. АД 135/95 мм рт. ст. Половое развитие: Таннер III (P1, V3), подмышечное оволосение отсутствует. Status genitalis: состояние после гонадэктомии и кольпопоза.

Гормональное обследование: ФСГ 24,5 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 34,5 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), тестостерон 0,52 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), кортикостерон 539 нг/мл (норма 8,7—19,0 нг/мл).

Биохимия крови: калий 4,3 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 143 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л).

УЗИ надпочечников: умеренная диффузная гиперплазия надпочечников.

Лечение: дексаметазон 0,25 мг/сут, антеовин по 1 таблетке в сутки по схеме. АД стабилизировалось на цифрах 120/80 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке 4,3—4,5 ммоль/л. При контрольном УЗИ надпочечников отмечена выраженная положительная динамика, объемных образований не выявлено.

## Результаты и их обсуждение

*Исследование стероидогенеза.* У 5 из 6 пациентов (сыворотка у пациента № 5 была недоступна) дефицит P450c17 был заподозрен на основании повышенного базального уровня кортикостерона (см. выше). У пациентов № 2, 3, 4 и 6 стероидный профиль был исследован до и через 60 мин после стимуляции АКТГ (внутривенно, 250 мкг) (табл. 2). У всех обследованных больных отмечалось снижение базальных и (или) стимулированных уровней 17-ОН-прогестерона, 11-дезоксикортизола, кортизола, кортизона, андростендиона и тестостерона, в то

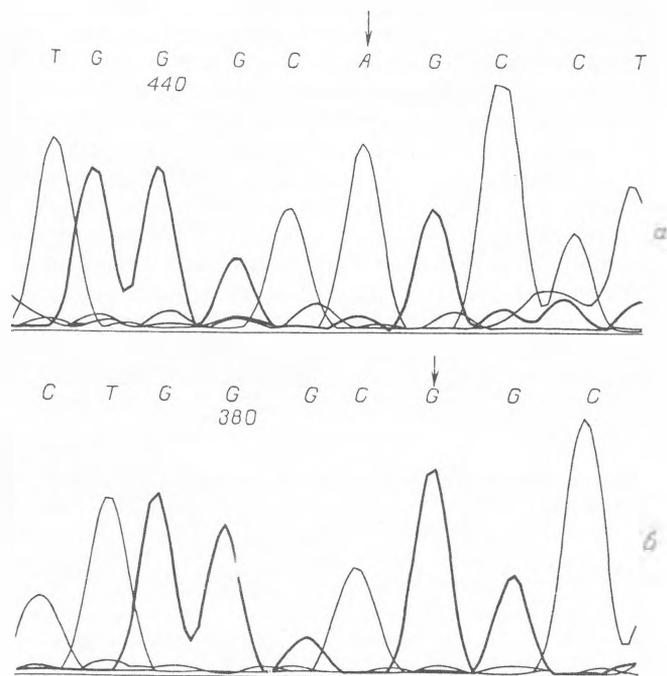


Рис. 2. Фрагмент нуклеотидной последовательности гена CYP17 пациента № 1 (а) и контрольного образца (б). Обнаружена гомозиготная мутация — транзигия G → A в положении 287, приводящая к замене аргинина (CGG) на глутамин (CAG) в кодоне 96.

Результаты мультистероидного анализа плазмы до и после внутривенного введения АКТГ у пациентов № 2, 3, 4 и 6

Стероиды, нг/мл	Норма		Пациент № 2		Пациент № 3		Пациент № 4		Пациент № 6	
	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б
Альдостерон	0,02—0,05	0,04—0,20	0,21	0,21	0,17	0,15	0,14	0,12	0,15	0,14
Кортикостерон	1,25—8,28	20,9—75,0	31,8	30,2	22	51,6	23,7	50,3	21,8	52,7
11-ДОК	0,02—0,07	0,09—0,38	2,49	2,49	1,06	1,12	1,28	1,67	0,33	0,25
Прогестерон	0,07—0,32	0,31—0,83	2,85	3,11	1,47	1,53	2,4	1,89	1,64	1,69
17-ОН-Прогестерон	0,62—1,66	1,16—3,25	1,28	1,11	0,74	0,59	0,31	0,24	0,91	1,06
11-Дезоксикортизол	0,27—0,95	1,06—3,43	0,16	0,12	0,08	0,04	0,09	0,13	0,92	0,5
Кортизол	76,7—187,0	153,7—339,0	19	25	20	23	24	19	87	82
Кортизон	16,5—24,0	14,9—25,6	< 1	< 1	< 1	< 1	1	1	2	2
Андростендион	0,6—2,0		0,1				0,01	0,78	0,30	0,17
Тестостерон	2,0—8,0		0,12				0,01	0,33	0,08	0,06

Примечание. а — до введения АКТГ, б — после введения АКТГ.

время как концентрации прогестерона, кортикостерона и 11-ДОК были значительно повышены, что свидетельствовало о сочетанной недостаточности 17 $\alpha$ -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Интересно, что у пациента с незначительно выраженной артериальной гипертензией (№ 6) степень повышения 11-ДОК была минимальной. Несмотря на повышение концентраций его предшественников, уровни самого альдостерона после стимуляции АКТГ были в пределах нормы. Последнее отражает особенности регуляции клубочковой зоны коры надпочечников, функция которой определяется прежде всего активностью ренин-ангиотензиновой системы, а не стимулирующим эффектом АКТГ. При дефиците 17 $\alpha$ -гидроксилазы избыточная продукция стероидов с минералокортикоидной активностью (11-ДОК) приводит к подавлению активности ренин-ангиотензиновой системы, что и объясняет нормальный уровень альдостерона.

**Молекулярно-генетические исследования.** Исследование гена CYP17 было проведено у всех больных (табл. 3). У 1 пациента была выявлена гомозиготная мутация в экзоне 1. В данном случае была обнаружена транзиция G  $\rightarrow$  A в положении 287, что привело к замене аргинина (CGG) на глутамин (CAG) в кодоне 96 (рис. 2). У сибсов в семьях II и III (пациенты № 2—5) была выявлена одинаковая мутация в экзоне 6 (нуклеотид 1078), приведшая к замене валина (GTG) на лейцин (TTG) в кодоне 360 (рис. 3). В обеих семьях родители были гетерозиготными носителями данной мутации. Гетерозиготная мутация V360L была также выявлена у здорового сибса в семье II. Наконец, у пациента № 6 была обнаружена составная гетерозиготность по

двум мутациям: в экзоне 6 (замена аргинина на цистеин в кодоне 347) и в экзоне 8 (замена аргинина на цистеин в кодоне 416). Ни одна из обнаруженных мутаций не была опубликована ранее.

Представленные случаи иллюстрируют трудности диагностики дефицита P450c17. Как указано выше, все 5 обследованных нами пациентов с мужским кариотипом первоначально наблюдались с диагнозом СТФ. Действительно, проявления ЛМГ при дефиците P450c17, особенно в допубертатном периоде, практически идентичны таковым при СТФ: для обоих заболеваний характерны мужской кариотип, отсутствие или низкая степень маскулинизации наружных гениталий, отсутствие дериватов мюллеровых протоколов, слепо заканчивающееся влагалище. В отличие от СТФ, однако, у больных с сохраненными гонадами при дефиците P450c17 (как у мужчин, так и у женщин) не наблюдается спонтанного увеличения грудных желез на фоне

Таблица 3  
Характеристика дефектов гена CYP17, выявленных у пациентов с дефицитом P450c17

Семья	Пациент	Изменение нуклеотидов	Экзон	Изменение аминокислоты	Гетерозиготность у членов семьи
I	1	287: CGG $\rightarrow$ CAG	1	R96Q	Не исследована
II	2,3	1078: GTG $\rightarrow$ TTG	6	V360L	Отец, мать, здоровый брат
III	4,5	GTG $\rightarrow$ TTG	6	V360L	Отец и мать
IV	6	1039: CGT $\rightarrow$ TGT	6	R347C	Отец и здоровый брат
		1246: CGT $\rightarrow$ TGT	8	R416C	

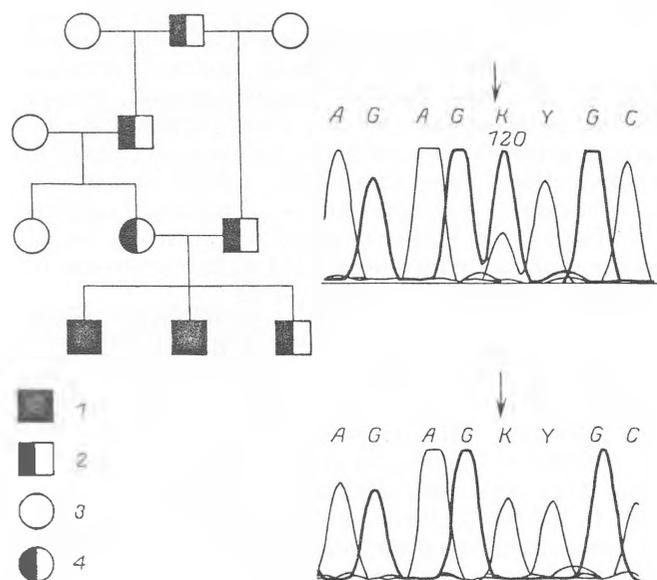


Рис. 3. Родословная семьи II и фрагменты нуклеотидной последовательности гена CYP17 одного из пробандов (пациент № 2) и отца. У обоих сибсов была выявлена мутация в экзоне 6 (нуклеотид 1078), приведшая к замене валина (GTG) на лейцин (TTG) в кодоне 360. Родители и здоровый сибс были гетерозиготными носителями данной мутации.

1 — 46, XY, фенотип женский, гомозиготен по мутации; 2 — 46, XY, фенотип мужской, гетерозиготен по мутации; 3 — 46, XX, фенотип женский; 4 — 46, XX, фенотип женский, гетерозиготен по мутации.

пубертата, или оно выражено незначительно. Наконец, сочетание синдрома ЛМГ или первичной аменореи с артериальной гипертензией с большой вероятностью позволяет подозревать дефицит P450c17.

Повышение АД отмечалось у всех обследованных нами пациентов. Выраженность артериальной гипертензии, однако, может быть различной, что, по-видимому, обусловлено разной степенью дефицита 17 $\alpha$ -гидроксилазы. Так, у 5 наблюдаемых нами пациентов артериальная гипертензия имела злокачественный характер, тогда как в одном случае (пациент № 6) наблюдалось умеренное повышение АД, что не сопровождалось гипокалиемией. Как правило, артериальная гипертензия выявляется у больных с дефицитом P450c17 в пубертатном периоде, а иногда и позже. Описаны также формы, протекающие без повышения АД [9]. Предполагается, что в таких случаях дефект гена CYP17 приводит к преимущественному нарушению 17,20-лиазной активности фермента и сохранению его 17 $\alpha$ -гидроксилазной активности. Интересно, что у пациента с селективным снижением активности 17,20-лиазы, обследованного Geller и соавт. [4], была обнаружена гомозиготная мутация гена CYP17 в том же кодоне (R347H), что и одна из гетерозиготных мутаций (R347C), выявленных у наблюдаемого нами пациента с незначительным повышением АД и нормокалиемией (пациент № 6). Как было показано в эксперименте с экспрессией мутантного фермента *in vitro*, дефект R347H сопровождается сохранением 66% активности 17 $\alpha$ -гидроксилазы, но полной потерей активности 17,20-лиазы [4]. Кодон, в котором была обнаружена вторая гетерозиготная мутация у пациента № 6 (R416C), находится по соседству с кодоном 417, мутация в котором (F417C) также была ассоциирована с селективным снижением 17,20-лиазной активности и сохранением на 25% 17 $\alpha$ -гидроксилазной активности [2]. Компьютерное моделирование трехмерной структуры P450c17 свидетельствует о том, что оба аминокислотных остатка (347 и 417) находятся в области связывания энзима с белком — донором электронов. Предполагается, что мутации в этой области приводят к селективному нарушению переноса электронов, необходимых для 17,20-лиазной реакции [4, 2].

Как следует из представленных наблюдений, заместительная терапия глюкокортикоидами позволяет достаточно быстро добиться снижения АД у больных с дефицитом P450c17. Между тем необходимо учитывать, что у тех пациентов, у которых артериальная гипертензия существует многие годы, лечение должно проводиться с осторожностью. На

фоне лечения дексаметазоном нами было отмечено повышение уровней мочевины и креатинина в сыворотке у 2 наиболее старших по возрасту больных (пациенты № 3 и 4). Можно предположить, что длительно существующая артериальная гипертензия приводит к нарушению функции почек, которое прогрессирует при снижении перфузии. Именно изменением почечной функции можно объяснить отсутствие гипокалиемии у одного из этих больных (пациент № 3).

Совершенно неожиданным для нас было выявление папиллярного рака щитовидной железы у 2 наших больных (пациенты № 3 и 4). Пока неясно, могут ли дефицит P450c17 и длительно существующий некомпенсированный гипергонадотропный гипогонадизм способствовать развитию папиллярного рака или сочетание этих двух заболеваний случайно. Интересно, что оба эти пациента имели одинаковую мутацию гена CYP17 (V360L). В литературе нам не удалось найти описаний случаев рака щитовидной железы у больных с дефицитом P450c17.

## Заключение

Таким образом, использование современных методов гормонального анализа и молекулярных исследований позволяет идентифицировать больных с дефицитом P450c17 — редким вариантом нарушения стероидогенеза. Дефицит P450c17 должен быть включен в план дифференциальной диагностики синдрома ЛМГ и первичной гипертензии и гипокалиемии. Выявление мутаций в гене CYP17 дает возможность не только верифицировать диагноз, но и в ряде случаев прогнозировать течение заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тюльпаков А. Н., Калинин С. Ю., Рожинская Л. Я. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 6. — С. 39–43.
2. Bason-Lauber A., Leiberman E., Zachmann M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 3807–3812.
3. Biglieri E. G., Herron M. A., Brust N. // J. Clin. Invest. — 1966. — Vol. 45, N 12. — P. 1946–1954.
4. Geller D. H., Auchus R. J., Mendonca B. B., Miller W. L. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 17. — P. 201–205.
5. New M. I. // J. Clin. Invest. — 1970. — Vol. 49, N 10. — P. 1930–1941.
6. Picado-Leonard J., Miller W. L. // DNA. — 1987. — Vol. 6. — P. 439–448.
7. Sippell W. G., Bidlingmaier F., Becker H. et al. // J. Steroid Biochem. — 1978. — Vol. 9. — P. 63–74.
8. Sparkes R. S., Klisak I., Miller W. L. // DNA Cell Biol. — 1991. — Vol. 10. — P. 359–365.
9. Yanase T., Simpson E. R., Waterman M. R. // Endocr. Rev. — 1991. — Vol. 12. — P. 91–108.

Поступила 27.10.99

О. П. Гребнева, Л. И. Анчикова

**ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА НА СТЕПЕНЬ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ДЕТЕЙ С ЭНДЕМИЧЕСКИМ ЗОБОМ**

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Л. И. Анчикова) Казанской государственной медицинской академии

Обследовано 78 детей в возрасте от 5 до 10 лет с диффузным эутиреоидным зобом, проживающих в регионе с дефицитом йода легкой степени. На основании микробиологического исследования кала у всех детей констатирован стойкий дисбиоз кишечника. Дети 1-й группы (48 человек) наряду с традиционной терапией эндемического зоба антиструмином получали коррекцию микробиоценоза кишечника общепринятым методом. Дети 2-й группы (30 человек) получали только лечение антиструмином. В ходе сравнительной терапии через 3 мес уменьшение объема щитовидной железы отмечалось у 93,6 и 10% детей 1-й и 2-й групп соответственно. На фоне коррекции микробиоценоза кишечника при неизменном количестве поступающего в организм йода выявлены динамические изменения медианы экскреции йода с мочой, которая до начала приема препаратов йода составила 70 мкг/л, через 3–6 мес приема антиструмина при отсутствии коррекции микробиоценоза кишечника — 68 мкг/л, а через 3 мес после мероприятий, направленных на восстановление его микрофлоры, увеличилась до 100 мкг/л. Настоящее исследование подтверждает участие представителей нормальной микрофлоры кишечника в процессе всасывания йода в желудочно-кишечном тракте.

Seventy-eight children aged 5–10 years with diffuse euthyroid goiter, living in a region with slight iodine deficiency, were examined. Microbiological analysis of feces showed stubborn intestinal dysbiocenosis in all children. Group 1 (n = 48) was treated by traditional antistrumin therapy for endemic goiter supplemented by routine correction of intestinal microbiocenosis. Group 2 (n = 30) was treated by antistrumin alone. After 3-month therapy the thyroid decreased in size in 93.6 and 10% patients in groups 1 and 2, respectively. Dynamic changes in the median of urinary iodine excretion were observed in patients on regular iodine therapy in parallel with correction of intestinal microbiocenosis. Before iodine therapy this value was 70 µg/liter, after 3–6 months of antistrumin therapy without correction of intestinal microbiocenosis it was 68 µg/liter, while after 3 months of therapy including restoration of intestinal microbiocenosis it increased to 100 µg/liter. These results confirm the involvement of normal intestinal microflora in iodine absorption in the gastrointestinal tract.

Дефицит йода в организме человека неблагоприятно сказывается на состоянии различных органов и систем [1]. Одним из наиболее распространенных его проявлений является эндемический зоб. В последние годы отмечается рост числа лиц с увеличением щитовидной железы в связи с отсутствием должной йодной профилактики, а также ухудшением экологической обстановки в стране [1, 2, 4].

Недостаток йода в первую очередь сказывается на детском населении, имеющем несовершенные механизмы адаптации к неблагоприятным факторам внешней среды. В качестве лечебно-профилактических мероприятий, направленных на ликвидацию эндемического зоба, рекомендуется использовать препараты йода. Однако даже при регулярном их применении не всегда отмечается уменьшение объема щитовидной железы, что требует поиска новых подходов к оздоровлению детей с эндемическим зобом.

Предварительно проведенные нами исследования показали высокую частоту изменений в составе микрофлоры кишечника у детей с диффузным увеличением щитовидной железы. В связи с преимущественным поступлением йода в организм человека через желудочно-кишечный тракт и наличием стойких изменений в составе микробиоценоза кишечника целью исследования явилось сравнительное изучение эффективности различных подходов к терапии эндемического зоба у детей.

**Материалы и методы**

Под наблюдением находилось 78 детей в возрасте от 5 до 10 лет, имеющих диффузное увеличение щитовидной железы без признаков аутоиммунного тиреоидита и нарушения ее функции.

Состояние щитовидной железы оценивали при помощи пальпации в соответствии с классификацией ВОЗ 1994 г., а также ультразвуковым методом на аппарате "Алока 630" с использованием датчика 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле

$$[(ШП \cdot ТП \cdot ДП) + (ШЛ \cdot ТЛ \cdot ДЛ)] \cdot 0,479,$$

где ШП, ШЛ, ТП, ТЛ, ДП, ДЛ — ширина, толщина и длина правой и левой долей щитовидной железы соответственно, 0,479 — коэффициент поправки на эллипсоидность. После этого объем щитовидной железы сравнивали с нормативами, рекомендуемыми для детей разного пола и возраста [7]. Исследование проводили до приема препаратов йода и через 3 мес после их применения.

Функцию щитовидной железы оценивали клинически и по содержанию в сыворотке крови общего трийодтиронина, общего тироксина и тиреотропного гормона, определяемых иммуноферментным методом.

Исследование кала на дисбактериоз проводили по стандартной методике с определением количества микроорганизмов в 1 г кала [6].

Экскрецию неорганического йода с мочой определяли церий-арсенитовым методом [3].

Лица, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы: 1-я группа — 48 детей, которым наряду с традиционной терапией антиструмином в дозировке 1/4 таблетки через день (что соответствовало около 110 мкг йода в сутки) проводили санацию хронических очагов инфекции. При этом особое внимание уделяли коррекции дисбиоза кишечника, с этой целью дети получали энтеросорбенты, бактериофаги и зубиотики в зависимости от выявленных изменений микрофлоры. 2-ю группу составили 30 человек, которым также про-

водили санацию хронических очагов инфекции и терапию антиструмином в вышеуказанной дозировке. Однако коррекцию состояния микробиоценоза кишечника им временно не проводили.

У всех детей отклонения со стороны микрофлоры кишечника были подтверждены лабораторно. Клинически процесс протекал в компенсированной или субкомпенсированной форме.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента *t*. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

По данным пальпации все наблюдаемые дети имели зоб I степени по классификации ВОЗ 1994 г.

На основании результатов ультразвукового исследования колебания объема щитовидной железы у детей 1-й группы составили  $4,8 \pm 1,4$  мл ( $M \pm \sigma$ ). Тиромегалия выше 97-го перцентиля констатирована в 23,4% случаев. Йодурия определена у 38 детей. Медиана экскреции неорганического йода с мочой первоначально составила 72 мкг/л, средняя величина —  $76,1 \pm 2,9$  мкг/л.

У детей 2-й группы значения объема щитовидной железы зарегистрированы в пределах  $4,3 \pm 1,3$  мл, тиромегалия выявлена у 10% детей. Определение экскреции йода с мочой проведено у 8 детей. Медиана йодурии составила 63 мкг/л, средняя величина —  $65,8 \pm 4,5$  мкг/л.

При первичном исследовании микробиоценоза кишечника в 1-й группе детей у 54,8% выявлено снижение количества представителей облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, эшерихии), у 52,4% — избыточный рост условно-патогенных бактерий (клебсиелла, энтеробактер, цитробактер и др.), у 7,1% — рост патогенных микроорганизмов. У детей 2-й группы эти показатели составили 53,3, 60 и 6,7% соответственно.

В ходе коррекции выявленного дисбактериоза у 53,8% детей 1-й группы отмечались нормализация или улучшение соотношения представителей микрофлоры кишечника, сопровождающиеся увеличением числа облигатных, снижением количества условно-патогенных и исчезновением патогенных микроорганизмов.

Детям 2-й группы коррекцию выявленных нарушений микробиоценоза не проводили; динамическое наблюдение исключало транзиторный характер дисбактериоза.

Через 3 мес от начала приема антиструмина у 93,6% детей 1-й группы объем щитовидной железы уменьшился, у 6,4% — имел тенденцию к увеличению. При этом итоговые колебания объема щитовидной железы составили  $4,1 \pm 1,4$  мл (различия по сравнению с исходным значением достоверны;  $p < 0,05$ ). Число лиц с тиромегалией уменьшилось в 3,7 раза (до 6,4%).

Только у 10% детей 2-й группы отмечалось уменьшение размеров щитовидной железы, у остальных 90% зарегистрировано ее увеличение. Колебания тиреоидного объема составили  $4,8 \pm 1,6$  мл (различия по сравнению с исходной величиной недостоверны;  $p > 0,05$ ). Число лиц с тиромегалией выросло в 1,3 раза, достигнув 13,3%.

Через 3 мес терапии у детей 1-й группы медиана экскреции йода с мочой увеличилась до 100 мкг/л, средняя величина составила  $98,7 \pm 1,5$  мкг/л (разли-

чия по сравнению с исходным значением достоверны;  $p < 0,001$ ). У детей 2-й группы медиана и средняя величина йодурии достоверно не изменились, составив 67 и  $70,6 \pm 4,8$  мкг/л соответственно.

Динамическое изучение йодурии позволило выделить группу из 12 детей, которая представляет особый интерес в отношении влияния состояния микрофлоры кишечника на степень йодной насыщенности организма. Показатели экскреции неорганического йода с мочой у детей данной группы были определены до, через 3—6 мес от начала приема препаратов йода при отсутствии коррекции дисбиоза кишечника и через 3 мес после мероприятий, направленных на восстановление его микрофлоры. Исследование проводили на фоне неизменного количества поступающего в организм йода (дети получали антиструмин в дозировке 1/4 таблетки через день, что соответствовало около 110 мкг йода в сутки).

До начала приема препаратов йода медиана йодурии у этих детей составила 70 мкг/л, средний показатель экскреции йода с мочой —  $66,9 \pm 4,1$  мкг/л. На фоне приема антиструмина при отсутствии коррекции микробиоценоза кишечника медиана йодурии составила 68 мкг/л, средний показатель —  $70,8 \pm 4,2$  мкг/л. Достоверных различий в указанных величинах не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Через 3 мес после курса терапии по поводу дисбиоза кишечника при условии приема антиструмина в прежней дозировке медиана йодурии увеличилась до 100 мкг/л, а средний показатель экскреции йода с мочой — до  $98,5 \pm 2,9$  мкг/л (различия по сравнению с первыми двумя величинами достоверны;  $p < 0,001$ ).

Влияние состояния микробиоценоза кишечника на степень йодной насыщенности организма можно объяснить участием представителей облигатной микрофлоры в процессах всасывания в желудочно-кишечном тракте [5]. Более того, облигатная микрофлора кишечника участвует в связывании и выведении из организма ряда токсичных веществ — солей тяжелых металлов, цианидов, нитратов, соединений хлора [5], которые играют немаловажную роль в возникновении зоба.

Следует особо отметить, что у всех обследованных детей дисбаланс микрофлоры кишечника был зарегистрирован неоднократно, позволяя исключить случайный характер выявленных изменений. В связи с этим, несмотря на регулярный прием антиструмина в течение 2—6 мес, не удавалось достигнуть заметного увеличения йодной насыщенности организма, и только проведенная коррекция дисбиоза кишечника привела к росту показателей экскреции йода с мочой, что сопровождалось уменьшением объема щитовидной железы у обследуемых детей.

Следовательно, в ходе терапии эндемического зоба требуется обращать особое внимание на санацию желудочно-кишечного тракта с целью оптимизации эффекта от традиционной терапии препаратами йода.

## Выводы

1. При устранении нарушений микробиоценоза кишечника и проведении стандартной терапии эндемического зоба антиструмином в 93,6% случаев отмечается уменьшение объема щитовидной железы.

2. При отсутствии коррекции дисбиоза кишечника объем щитовидной железы имеет тенденцию к увеличению у 90% детей.

3. Нормализация микробиоценоза кишечника, способствуя улучшению всасывания содержащегося в пище йода, приводит к увеличению показателей его экскреции с мочой, что характеризует уменьшение степени йодной недостаточности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 3—7.

2. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М. и др. // Там же. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 29—34.

3. Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Галкин П. С. // Клин. лаб. диагн. — 1996. — № 5. — С. 22—24.

4. Тарапушенко Т. Е., Догадин С. А., Панфилов А. Я. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 19—24.

5. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М., 1998. — Т. 1.

6. Энштейн-Литвак Р. В., Вильшанская Ф. Л. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации. — М., 1977.

7. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, N 2. — P. 180—187.

Поступила 18.01.2000

## ◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© А. П. КАЛИНИН, Л. К. КУЛИКОВ, 2001

УДК 616.45-089

А. П. Калинин, Л. К. Куликов

### ХИРУРГИЧЕСКИЕ ДОСТУПЫ К НАДПОЧЕЧНИКАМ (ЛЕКЦИЯ)

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Иркутский государственный институт усовершенствования врачей

Возрастающий интерес к хирургическим доступам при операциях на надпочечниках обусловлен несколькими обстоятельствами. Во-первых, значительно увеличилось количество пациентов с одно- и двусторонними патологическими изменениями надпочечников, что связано с совершенствованием методов топической диагностики (УЗИ, КТ, МРТ). Во-вторых, получают стремительное развитие малоинвазивные диагностические и лечебные методы в хирургии надпочечников — ретроперитонеоскопия, аспирационная пункционная биопсия, лапароскопическая и ретроперитонеоскопическая адреналэктомия (Ветшев П. С. и др., 1999), требующие выбора оптимальных доступов. Наконец, общие тенденции в хирургии к уменьшению травматичности вмешательства оправданы и для хирургии надпочечников, тем более, что очевидно противоречие между минимальными (как правило) размерами патологического очага и обширностью традиционно используемых подходов к нему (Куликов Л. К., 1989; Куликов Л. К., 1993).

Вышеперечисленное побуждает с критических позиций проанализировать различные варианты доступов к надпочечникам, имея в виду, что они составляют базу для разработки малоинвазивных диагностических и лечебных подходов.

Предложено более 50 хирургических доступов к надпочечникам, большинство из которых в настоящее время имеют лишь историческое значение. Классификация доступов к надпочечникам предполагает их разделение по признаку подхода к органу через полость живота, трансторакально либо забрюшинно, с учетом положения больного на операционном столе. Большинство из описанных доступов к надпочечникам систематизированы А. С. Коганом и А. М. Гончаром (1982):

1. Переднеабдоминальные (больной на спине):
  - а) чрезбрюшинные;
  - б) внебрюшинные.
2. Боковые (больной на боку):
  - а) поддиафрагмальные;
  - б) чрездиафрагмальные.
3. Трансторакальные (больной на животе или на боку):
  - а) задние чрездуплевральные;
  - б) боковые чрезплевральные.

**Переднеабдоминальные чрезбрюшинные доступы.** К ним относятся несколько применяемых в хирургии надпочечников доступов: Е. Н. Ellison (1960); J. Aird, P. Helman (1955); L. River и соавт. (1953); К. McKeown, A. Ganquli (1956); W. Klave и соавт. (1954); M. Galante и соавт. (1957).

Преимущества передних доступов состоят в том, что они позволяют произвести ревизию обоих надпочечников через один разрез и выполнить адреналэктомию при опухоли надпочечника почти любого размера. При злокачественных опухолях имеются условия для оценки распространенности процесса и выявления метастазов, а также выполнения комбинированных операций с

удалением или резекцией смежных органов, вовлеченных в опухолевый процесс. Преимуществом переднего доступа является возможность выполнения сочетанных операций. По мнению многих авторов, лапаротомия облегчает перевязку надпочечных вен перед выделением и иссечением опухоли с минимальными манипуляциями, избегая, таким образом, интраоперационной артериальной гипертензии и аритмии вследствие выброса избытка катехоламинов.

Недостатками переднеабдоминальных доступов являются необходимость максимальной длины разрезов передней брюшной стенки, их сложная конфигурация (Aird J.; River L.; McKeown K.), пересечение обеих прямых мышц живота (River L.; McKeown K.; Klave W.; Galante M.). При недостаточной экспозиции возможны ятрогенные повреждения селезенки и хвоста поджелудочной железы при удалении левого надпочечника и полой вены и двенадцатиперстной кишки при удалении правого надпочечника. Учитывая небольшой, но существующий риск развития постсептического сепсиса, непредвиденное удаление селезенки при левосторонней адреналэктомии не может рассматриваться как безвредное. В результате тракции кишечника и забрюшинных манипуляций серьезную опасность представляют собой послеоперационный парез кишечника и ранняя спаечная кишечная непроходимость. Бронхолегочные осложнения (обструктивный бронхит, ателектаз, пневмония) также могут быть главной проблемой у пациентов с существовавшей ранее легочной патологией. Выделение надпочечника из абдоминального доступа может быть сложным у страдающих ожирением пациентов с синдромом Кушинга. Кроме того, высок риск ранних инфекционных осложнений у этих пациентов в результате иммуносупрессивного влияния кортизола. Многие авторы отмечают увеличение сроков послеоперационной реабилитации у пациентов после операций, выполненных из переднеабдоминальных доступов, по сравнению с задними и боковыми подходами.

Традиционным является выбор переднего доступа при операциях по поводу феохромоцитомы, поскольку в 9—15% случаев феохромоцитомы являются двусторонними опухолями, а в 10% наблюдений локализируются вне надпочечников (Калинин А. П. и соавт., 1998). Однако с учетом современных возможностей дооперационной топической диагностики при односторонней локализации феохромоцитомы оправданы и менее травматичные доступы. Для пациентов с семейной (врожденной) феохромоцитомой или множественными эндокринными неоплазиями трансабдоминальный подход остается благоразумным, даже если при обследовании не идентифицировали двусторонние, эктопические или злокачественные поражения. Этот подход позволяет исследовать всю брюшную полость, включая парааортальные лимфатические узлы и орган Цукеркандля.

Выбор варианта переднего доступа зависит от конституции пациента и предполагаемого объема вмешательства. Срединная лапаротомия предпочтительна у больных с острым эпигастральным углом, а также если предполагается ревизия зон возможной вненадпочечниковой локализации феохромоцитомы. Варианты двусторонних подреберных доступов предпочтительны у больных с широкой грудной апертурой, поскольку обеспечивают лучшую экспозицию при операциях на надпочечниках.

При абдоминальных доступах выделение правого надпочечника начинается с мобилизации и низведения правого изгиба ободочной кишки, мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру, отведение правой доли печени краниально. Завершает подход к надпочечнику широкое рассечение заднего листка париетальной брюшины, причем медиальный разрез проводится над нижней полой веной. Эти приемы обеспечивают лучшую видимость подпеченочного сегмента нижней полой вены и устья центральной надпочечниковой вены, что является необходимым условием для безопасного и гарантированного удаления надпочечника. R. Prinz, M. Falimirski (1997) рекомендуют при высоком расположении правого надпочечника дополнительно мобилизовать правую долю печени после рассечения серповидной и правой треугольной связок.

Для выполнения левосторонней адреналэктомии из переднеабдоминальных чрезбрюшинных доступов предложено 3 подхода к надпочечнику: через печеночно-желудочную связку; через желудочно-ободочную связку и через брыжейку поперечной ободочной кишки. Доступ через печеночно-желудочную связку большинство хирургов давно не применяют. Для того чтобы начать мобилизацию надпочечника через желудочно-ободочную связку, необходимо мобилизовать не только связку Пайра, но и верхнюю треть нисходящего отдела ободочной кишки и сместить ее вниз. Далее, селезенка смещается вверх, четко дифференцирует и отводится вверх хвост поджелудочной железы, левая почка смещается вниз. При этом зона операционного действия значительно уменьшается, угол наклона оси операционного действия колеблется от 30 до 45°, особенно у тучных больных и при высоком расположении левого надпочечника. Доступ к левому надпочечнику через брыжейку поперечной ободочной кишки технически более благоприятен при небольших опухолях. Однако при опухолях надпочечника большого размера (более 10 см в диаметре) левосторонняя адреналэктомия через брыжейку поперечной ободочной кишки технически неосуществима.

Анализируя собственный опыт применения переднеабдоминальных чрезбрюшинных доступов, можно сказать, что основные трудности возникают при подходе и мобилизации правого надпочечника, особенно у больных с большим переднезадним размером живота. По мере продвижения вглубь к надпочечнику уменьшается поле операционного действия, более острым становится угол наклона оси операционного действия, что ограничивает визуальный контроль за пересечением и лигированием центральной надпочечниковой вены. На этом этапе операции реальную угрозу представляет собой кровотечение из нижней полой вены при ее ятрогенном повреждении. Если угол наклона оси операционного действия становится менее 25°, то правосторонняя адреналэктомия при любом из переднеабдоминальных чрезбрюшинных доступов становится неосуществимой. Удаление левого надпочечника при этих доступах также содержит в себе опасность ятрогенных повреждений внутренних органов, главным образом селезенки и хвоста поджелудочной железы. Для профилактики этих осложнений необходима хорошая экспозиция зоны операционного действия. При высоком расположении левого надпочечника должна быть выполнена мобилизация селезенки в блоке с хвостом поджелудочной железы путем рассечения париетальной брюшины по нижнему краю поджелудочной железы и заднего листка селезеночно-диафрагмальной связки.

**Боковые забрюшинные доступы** представлены боковым поддиафрагмальным доступом Ch. Huggins, D. Bergenstall (1952) и боковым внебрюшинным чрездиафрагмальным доступом W. Hartenbach (1960).

Положение больного на боку, с валиком под поясничной областью. Доступ Ch. Huggins, D. Bergenstall начинается разрезом кожи от разгибателя позвоночника, ниже XII ребра до передней подмышечной линии. В среднем глубина операционной раны при этом доступе составляет 17 см, а угол наклона оси операционного действия колеблется от 30 до 40°. Верхний край раны значительно ограничивает XII и XI ребра и в большинстве случаев адреналэктомия выполняется при малом поле оперативного действия, при неконтролируемых действиях хирурга. Мы этот доступ не применяли. В отличие от предыдущего доступ W. Hartenbach обладает большими преимуществами. Положение больного также на боку, с валиком под поясничной областью. Разрез кожи аналогичный предыдущему, но по ходу XI ребра с частичной его поднадкостничной резекцией. Это позволяет

уменьшить глубину раны на 3—5 см и увеличить угол операционного действия в среднем на 12—15°. Операции на надпочечниках при таком доступе выполняют практически под прямым углом зрения слева и максимально приближаются к прямому углу справа. Хотя наиболее трудным этапом операции по-прежнему остается выделение медиального края железы и ее центральной вены, операция технически протекает несложно. Тем не менее операционный простор ограничен, особенно при необходимости предварительной перевязки центральной надпочечниковой вены, а также при опухолях диаметром более 5 см. В этих ситуациях значительно улучшает экспозицию продолжение разреза на брюшную стенку и рассечение париетальной брюшины. Наш опыт применения модифицированного доступа W. Hartenbach свидетельствует об удовлетворительных условиях для выполнения адреналэктомии как справа, так и слева.

**Заднепоясничные внебрюшинные доступы** представлены заднепоясничными поддиафрагмальными доступами С. Clire (1932), Н. Young (1936) и С. Franksson, J. Hellstrom (1956) и заднепоясничными чрездиафрагмальными доступами по J. Lapides (1958), V. Nissen (1952) и М. Roberts, J. Latlimer (1961).

К достоинствам заднепоясничных подходов следует отнести сравнительно небольшую глубину операционной раны как справа, так и слева.

Недостатки заднепоясничных доступов к надпочечникам очевидны. Глубина операционной раны как справа, так и слева небольшая, в среднем составляет 10—11 см, однако угол операционного действия приближается к 25°, поле операционного вмешательства чрезвычайно мало, что делает адреналэктомию невыполнимой. Для увеличения основных характеристик операционных ран при заднепоясничных доступах к надпочечникам практически у всех больных приходится выполнять резекцию XII и даже XI ребра либо их пересечение.

**Трансторакальные доступы** представлены чрездвуплевральными доступами D. Hayes, C. Goldenberg (1961) и L. Gottesman (1967) и боковым чрезплевральным доступом K. Grimson и соавт. (1951).

При трансторакальных чрездвуплевральных доступах по D. Hayes, C. Goldenberg и L. Gottesman положение больных на животе с валиками вдоль грудной клетки и таза. Разрез кожи начинают от верхнего края X ребра и далее вниз вдоль паравerteбральных мышц до уровня остистого отростка третьего поясничного позвонка (доступ D. Hayes, C. Goldenberg) либо дугообразно вдоль X ребра до конца XI ребра (доступ L. Gottesman). Не анализируя дальнейшую технику этих доступов, необходимо сказать, что в настоящее время в силу выраженной травматичности и малой эффективности эти доступы имеют только историческое значение. Боковой чрезплевральный доступ K. Grimson и соавт. (1951) также не лишен некоторых недостатков. Условия для трансплеврального чрездиафрагмального удаления как правого, так и левого надпочечников являются удовлетворительными, хотя и отличаются большой глубиной операционной раны и необходимостью лигирования центральной надпочечниковой вены в самой глубокой точке операционной раны. По-видимому, единственным путем улучшения работы хирурга в операционной ране доступом K. Grimson и соавт. являются резекция XII ребра и дополнительное рассечение диафрагмы ближе к месту прикрепления ее к грудной клетке.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что доступ к надпочечникам обеспечивают множество подходов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Для выбора оптимального доступа к надпочечникам необходимо учитывать основные положения теории хирургического доступа (Топчибаев М. А., 1952; Созон-Ярошевич А. Ю., 1954), согласно которым операционный доступ должен обладать минимальной травматичностью, максимальным операционным простором; угол наклона операционного действия должен приближаться к прямому; зона операционного действия должна обеспечить хирургу не только профилактику ятрогенных повреждений, но и возможность их устранения без расширения поля операционного действия. Кроме перечисленных положений, для выбора оптимального доступа в каждом конкретном случае должны быть учтены следующие факторы: 1) характер поражения надпочечника; 2) наличие одностороннего или двустороннего поражения; 3) наличие или вероятность злокачественного процесса; 4) размер надпочечника и опухоли; 5) наличие других заболеваний органов брюшной полости, требующих хирургической коррекции; 6) конституция пациента; 7) риск осложнений, сопутствующих каждому доступу.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Ветшев П. С., Инполитов Л. И., Габаидзе Д. И. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 3. — С. 49—53.

- Коган А. С., Гончар А. М., Такач Г. Л. Удаление и аутопериплантация надпочечников в портальную систему. — Новосибирск, 1982.
- Куликов Л. К. Хирургическое лечение прогрессирующих (тяжелых и злокачественных) форм гипертензивной болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — 1989.
- Куликов Л. К. Гипертензивная болезнь: этиология, патогенез и хирургическое лечение. — Иркутск, 1993.
- Майстренко Н. А., Фомин Н. Ф., Ромащенко П. Н., Довганюк В. С. // Современные проблемы эндохирургии и перспективы ее развития: Тез. докл. Всероссийской науч. конф. — М., 1998. — С. 43—44.
- Надпочечниковые и вненадпочечниковые феохромоцитомы / Калинин А. П., Казанцева И. А., Полякова Г. А. и др. — М., 1998.
- Созон-Ярошевич А. Ю. Анатомо-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам. — М.—Л., 1954. — С. 153—166.
- Тончибаев М. А. // Вестн. хир. — 1952. — № 2. — С. 90—91.
- Aird J., Helman P. // Br. Med. J. — 1955. — N 4941. — P. 708—709.
- Clire G. W. // Surg. Gynec. Obstet. — 1932. — Vol. 54. — P. 294—298.
- Ellison E. H. // Am. J. Surg. — 1960. — Vol. 99, N 4. — P. 497—502.
- Franksson C., Hellstrom J. // Acta Chir. Scand. — 1956. — Vol. 3. — P. 54—70.
- Galante M. A., Forwier F. Y., Wood D. A. // J. A. M. A. — 1957. — Vol. 163, N 12. — P. 1011—1014.
- Gottesman L. // Surg. Gynec. Obstet. — 1967. — Vol. 125, N 1. — P. 120—121.
- Grimson K., Emler J., Hamblen E. // Ann. Surg. — 1951. — Vol. 134, N 3. — P. 451—463.
- Hages D., Goldenberg C. // Ibid. — 1961. — Vol. 154, N 12. — P. 38—44.
- Hartenbach W. // Langenbecks Arch. Chir. — 1960. — Bd 296. — S. 291—306.
- Huggins Ch., Bergenshall D. // Cancer Res. — 1952. — Vol. 12. — P. 134—141.
- Klave W. F., Priestley J. T., Roth G. M. // Arch. Surg. — 1954. — Vol. 6. — P. 769—778.
- Lapides J. // Bull. N. Y. Acad. Med. — 1958. — Vol. 34, N 5. — P. 303—310.
- McKeown K. C., Ganguli A. // Br. Med. J. — 1956. — N 4981. — P. 1466—1467.
- Nissen V. // Chirurg. — 1952. — Bd 23, N 4. — S. 169—171.
- Prinz R., Falimirski M. // Textbook of Endocrine Surgery. — Philadelphia; Tokio, 1997. — P. 529—534.
- River L., Silvestein J., Tape N. W. // Am. J. Surg. — 1953. — Vol. 86, N 2. — P. 208—209.
- Roberts M., Latlimer J. // J. A. M. A. — 1961. — Vol. 175, N 2. — P. 391—395.
- Young H. H. A. // Surg. Gynec. Obstet. — 1936. — Vol. 63. — P. 179—188.

Поступила 28.06.99

## ◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.64-007.17-036.1

Л. К. Дзеранова, М. Э. Бронштейн, Е. И. Марова, А. В. Воронцов, А. А. Пищулин, Л. Я. Рожинская, Н. И. Сазонова, Е. В. Ершова

### О ПОЛНОЙ ФОРМЕ СИНДРОМА ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ С ДИСГЕРМИНОМНОЙ В ОДНОМ ИЗ ЯИЧЕК В СОЧЕТАНИИ С ПРОЛАКТИНОМОЙ

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

Синдром тестикулярной феминизации, полная форма (СТФп) представляет собой синдром нечувствительности к андрогенам и является наиболее частым типом ложного мужского гермафродитизма. В общей популяции встречается с частотой 1:20 000—1:60 000 [4]. Для пациентов характерен женский фенотип при наличии мужских гонад и кариотип 46,XY. Наружные гениталии женские, вагина укорочена, слепо заканчивается, половое оволосение отсутствует; в пубертате развиваются молочные железы, первичная аменорея. Впервые этот синдром подробно описал G. Morriss в 1953 г. [11]. Дериваты мюллеровых протоков отсутствуют, а дериваты вольфовых протоков могут быть слабо развиты: чаще всего встречаются недоразвитые придатки семенников. Располагаются яички интраабдоминально, в мошонке (при наличии мошоночных грыж) или в больших половых губах. В мошоночных грыжах они обнаруживаются в 50% случаев [10]. STFп обусловлен нарушением связывания андрогенов со своими рецепторами в периферических органах-мишенях, чаще всего в результате разнообразных мутаций в гене андрогенного рецептора [6]. S. Lumbroso и соавт. [9], K. Ysurugi и соавт. [6, 7] обнаружили также усиление ароматазной активности в фибробластах дермы кожи половых органов.

STFп может сочетаться с разнообразными заболеваниями, в том числе неэндокринными. Так, описан случай STFп с диссеминированным гемангиоматозом [12]. Вместе с тем в доступной нам литературе мы не нашли описания случая сочетания STFп с заболеваниями гипофиза. Мы наблюдали больную с STFп, у которой почти через 20 лет после установления диагноза была обнаружена пролактинома.

Приводим наблюдение.

Больная С., 46 лет, находилась в отделении нейроэндокринологии с 4 по 10 июня 1998 г. с диагнозом: эндосellarная аденома гипофиза с кистозным компонентом (пролактинома).

Лакторей I. Распространенный остеопороз поясничного отдела позвоночника. STFп, состояние после кольпопоза из сигмовидной кишки. Гонадэктомия справа (1977 г.), удаление вентрофиксированного тестикула слева.

Больная впервые поступила в отделение нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН в апреле 1997 г. с жалобами на периодически возникающие головные боли, боли в спине, в шейном отделе позвоночника, боли в левой половине живота. Из анамнеза: родилась от нормально протекавшей беременности, роды стремительные. При рождении диагностированы двусторонние паховые грыжи. До пубертата росла и развивалась соответственно возрасту. С 14—15 лет стало беспокоить отсутствие появления менструаций, полового и подмышечного оволосения. При обследовании в ЭНЦ РАМН в возрасте 25 лет (1977 г.) по данным пневмопельвиграфии матка и придатки отсутствуют, кариотип 46, XY. На основании клинических данных и данных обследования был поставлен диагноз STFп. Произведены гонадэктомия справа, вентрофиксация левого тестикула из пахового канала, кольпопоз из сигмы. В течение последующих 20 лет (с 1977 по 1997 г.) наблюдения и лечения больной не проводили. Боли в проекции расположения левого тестикула, головные боли и боли в позвоночнике беспокоили в течение многих лет, усилились за последние 2—3 года до настоящей госпитализации.

При осмотре: рост 167 см, масса тела 76 кг, нормостеническое телосложение, женский фенотип, отсутствие полового и подмышечного оволосения. По органам и системам — без особенностей. В гинекологическом статусе: молочные железы крупные, мягкие, безболезненные, половое и подмышечное оволосение отсутствует, наружные гениталии женские, слизистые оболочки гипотрофичные, влагалище по типу "двустворки", короткий ствол 3—4 см, в начале длинного ствола стеноз.

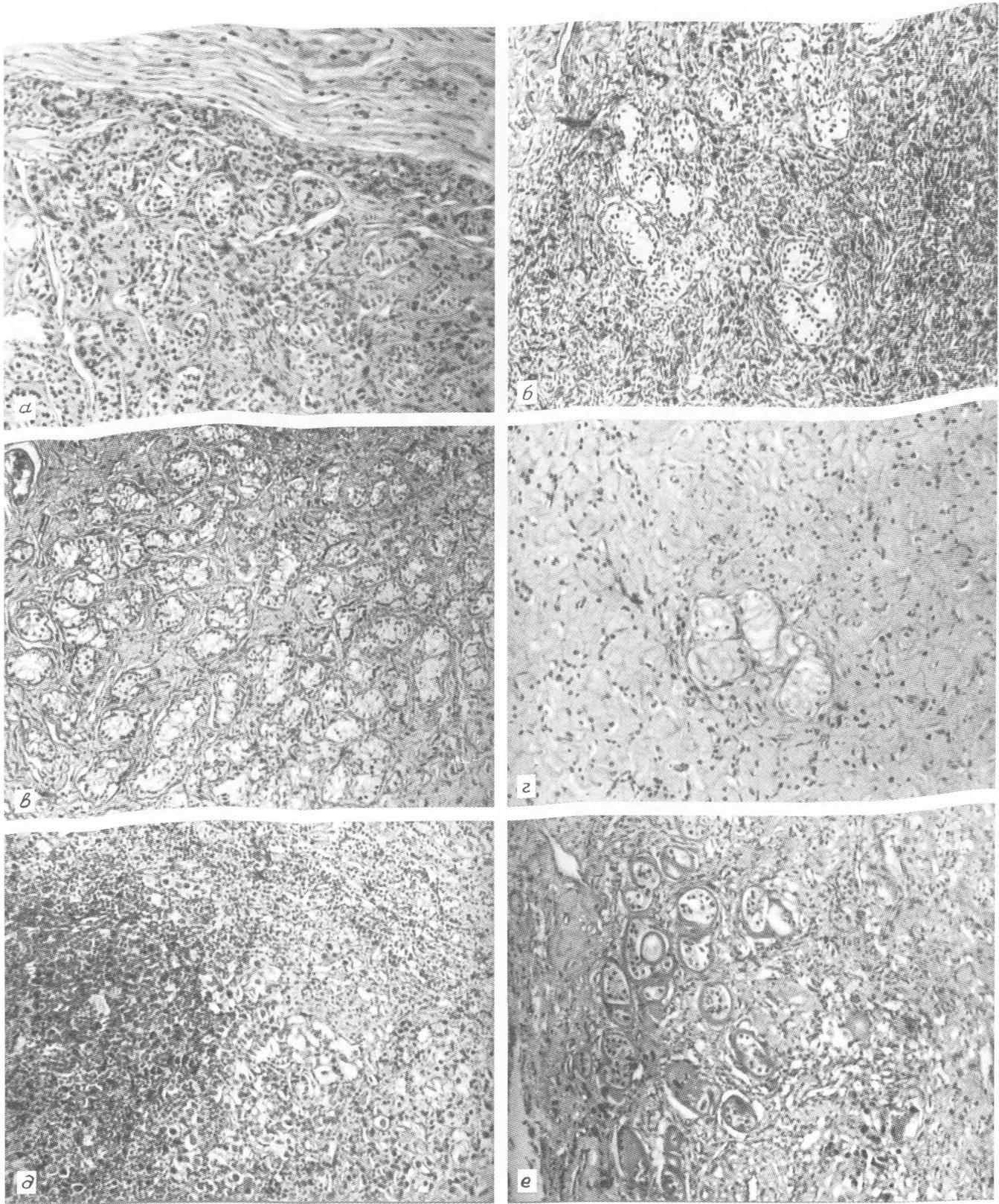


Рис. 1. Морфологические особенности удаленного вентрофиксированного яичка.

*a* — тубулярная аденома; *b* — немногочисленные мелкие семенные каналы, выстланные незрелыми клетками Сертоли, среди овариальноподобной стромы; *в* — участок яичка с многочисленными мелкими семенными каналами без просвета, выстланными незрелыми клетками Сертоли. Клетки Лейдига отсутствуют; *г* — единичные мелкие семенные каналы, выстланные незрелыми клетками Сертоли с дистрофическими изменениями среди фиброзной соединительнотканной стромы; *д* — участок яичка с многочисленными мелкими семенными каналами с утолщенной и глиализированной базальной мембраной; *е* — дисгерминома, видны многочисленные опухолевые полюсы.

Рис. 1, *a-e*: ув. 200. Рис. 1, *a-e*: окраска гематоксилином и эозином.

При лабораторном обследовании отмечено снижение уровня гонадотропинов и увеличение уровня тестостерона в крови: ЛГ 0,1 Ед/л (норма 3–12 Ед/л), ФСГ 1,4 Ед/л (норма 1,6–6,6 Ед/л), тестостерон 11,5 нмоль/л (норма 0,07–0,65 нмоль/л).

УЗИ тестикул: правый удален, левый определяется в передней брюшной стенке (в области левого угла послеоперационно-

го рубца) размером 3,8 × 3,6 × 1,5 см, контуры четкие, структура неоднородная, с зонами пониженной эхогенности и мелкими кальцинатами.

На рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника умеренно выраженный остеопороз, на рентгенограмме черепа минимально выраженный остеопороз, турецкое седло с

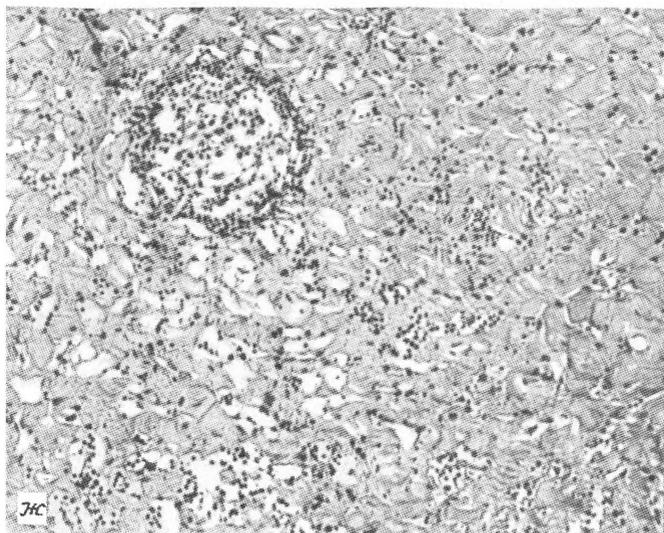


Рис. 1. Морфологические особенности удаленного вентрофиксированного яичка.

жс — участок дисгерминомы с регрессивными изменениями, опухолевые клетки практически отсутствуют; строма склерозирована и инфильтрирована лимфоидными элементами, формирующими и лимфоидный фолликул. Ув. 200, окраска пикрофуксин по ван Гизону.

несколько увеличенным вертикальным размером, дно двухконтурное. В лобном отделе и позади спинки седла — обызвествление твердой мозговой оболочки.

Рентгеноденситометрия: в поясничном отделе позвоночника умеренный остеопороз ( $L_2-L_4$ ,  $T = -2,5$ , 73%;  $Z = -3,1$ , 70%), в проксимальных отделах бедренной кости остеопении не выявлено.

Компьютерная томограмма (КТ) головного мозга и гипофиза (с внутривенным контрастированием): турецкое седло увеличено в размерах, спинка отклонена кзади и имеет неравномерную толщину, дно турецкого седла несколько вогнуто и имеет волнистый контур. Гипофиз увеличен в размерах и смещен влево и в направлении основной пазухи. Накопления контрастного вещества не выявлено, нельзя исключить изоденсивное образование до 0,9 см. Срединные структуры не смещены. Желудочки умеренно расширены, преимущественно слева. Субарахноидальные пространства без особенностей. Очаговых изменений не выявлено. Отека, кровоизлияния не выявлено. Заключение: нельзя исключить аденому гипофиза, КТ-признаки умеренной энцефалопатии.

При выписке больной были рекомендованы динамическое наблюдение и прием овестина и альфа- $D_3$ -тева.

В октябре 1997 г., через 6 мес, больная была повторно госпитализирована в ЭНЦ РАМН в гинекологическое отделение с жалобами на боли в области послеоперационного рубца в проекции левого тестикула, сохраняющиеся боли в шейном и поясничном отделах позвоночника. При осмотре: живот при пальпации умеренно болезненный в области вентрофиксированного левого тестикула. Гинекологический статус: молочные железы мягкие, безболезненные, при пальпации — капли молозива (лакторея I), лобковое и подмышечное оволосение отсутствует, наружные половые органы развиты правильно, клитор нормальных размеров.

В связи с болями в области левого вентрофиксированного тестикула, признаками его кальцификации и высоким онкологическим риском 09.10.97 было произведено удаление вентрофиксированного тестикула. Удаленный тестис массой 12,5 г, размером  $3,8 \times 2,4 \times 2$  см. Вещество его на разрезе коричневатого-розового цвета, местами зернистого вида. Микроскопически тестисулу смешанного строения: обнаружены тубулярные аденомы (рис. 1, а); участки овариальноподобной стромы с многочисленными мелкими семенными канальцами, выстланными незрелыми клетками Сертоли (рис. 1, б); фиброзированные участки с "замурованными" единичными такими же семенными канальцами (рис. 1, в), небольшие участки со скоплениями семенных канальцев с утолщенной базальной мембраной (рис. 1, г) и участки с достаточно большим количеством мелких семенных канальцев без просвета, выстланных незрелыми клетками Сертоли (рис. 1, д). Сперматогонии не обнаружены ни в одном из канальцев. Ни зрелые клетки Лейдига, ни их предшественники в исследованных фрагментах удаленного яичка не найдены (данные о морфологических особенностях удаленного в 1997 г. правого яичка отсутствуют); обнаружена дисгерминома и с рег-

рессивными изменениями, и без признаков инфильтративного роста (рис. 1, е, ж). На магнитно-резонансных томограммах (МРТ) головного мозга и гипофиза на T1- и T2-взвешенных изображениях в сагиттальных и фронтальных проекциях в левых отделах аденогипофиза определяется объемное образование размером до  $12 \times 10$  мм, содержащее кистозный и мягкотканый компонент (аденома гипофиза). Вертикальный размер гипофиза увеличен до 15 мм. Воронка гипофиза отклонена вправо.

На краниограмме отмечаются умеренное увеличение сагиттального размера турецкого седла, двухконтурность его дна. В лобном отделе обызвествление твердой мозговой оболочки. На КТ гипофиза отмечается его увеличение, смещение в области его дна. Заключение: по данным краниографии, КТ и МРТ головного мозга выявляется интраселлярная аденома гипофиза с левым параселлярным и интраселлярным (в пазуху основной кости) ростом, левый задний клиновидный отросток отсутствует.

Гормональный анализ крови: ЛГ 3,7 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), ФСГ 1,1 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л).

Низкие значения гонадотропинов, нетипичные для синдрома тестикулярной феминизации — СТФ (для него характерны высокие уровни ЛГ и ФСГ), а также изменения, выявленные при краниографии, КТ и МРТ головного мозга, аменорея I и лакторея позволили заподозрить у больной наличие гормонально-активной опухоли гипофиза, что и было подтверждено исследованием уровня пролактина (ПРЛ) — 17 000 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л).

Таким образом, у больной выявлено сочетание СТФ и макроаденомы гипофиза, клинически и гормонально — пролактиномы.

Для лечения гиперпролактинемии был назначен норпролак (квинаголд) в суточной дозе 0,15 мг.

Через 8 мес, в июне 1998 г., при динамическом наблюдении в соматическом статусе — без изменений. На фоне приема норпролака отмечены снижение уровня ПРЛ сыворотки крови и нормализация других гормонов гипофиза, а также уровня тестостерона: ЛГ 4,4 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), ФСГ 5,3 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ПРЛ 330 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), прогестерон 2,56 нг/мл (норма 2,5—25 нг/мл), тестостерон 0,27 нг/мл (норма 0,07—0,65 нг/мл).

Консультация невропатолога: астеноневротические реакции на фоне эндокринопатии (аденомы гипофиза).

МРТ гипофиза в динамике: картина эндоселлярной аденомы гипофиза с кистозным компонентом. Отмечается пролабирование хиазмальной цистерны в полость турецкого седла (формирование "пустого" турецкого седла). По сравнению с МРТ-исследованием от 10.97 отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли (объемное образование размером  $6 \times 7$  см, вертикальный размер гипофиза до 10 мм). МРТ до и после лечения представлены на рис. 2, 3.

УЗИ органов малого таза: матка и яичники не определяются, в их проекции патологических объемных образований нет. В области послеоперационного рубца на передней брюшной стенке патологических объемных образований нет.

На рентгеноденситометрии на фоне приема альфа- $D_3$ -тева в поясничном отделе позвоночника отмечена положительная динамика (+3% от возрастной нормы), в проксимальном отделе бедренной кости — отрицательная динамика (−3% от возрастной нормы).

Больной было рекомендовано продолжить прием норпролака, овестина, альфа- $D_3$ -тева. В январе 1999 г. больная поступила в клинику для динамического наблюдения. При поступлении предъявляла жалобы на боли в позвоночнике, головные боли и приливы, генез которых недостаточно изучен. Через 1 мес после самостоятельной отмены норпролака вновь выявлены гиперпролактинемия, нормальный уровень ЛГ и повышенный уровень ФСГ: ПРЛ 1841 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), ЛГ 10,46 МЕ/л (норма 3—12 МЕ/л), ФСГ 11,76 МЕ/л (норма 1,6—6,6 МЕ/л).

МРТ головного мозга: за прошедшие 6 мес (июнь—январь) динамика размеров опухоли отсутствует, отмечается продолжение формирования полости кисты.

Рентгеноденситометрия: за прошедшие 6 мес в проксимальном отделе бедренной кости отмечается положительная динамика (+7% от возрастной нормы), в поясничном отделе позвоночника — слабоотрицательная динамика (−2% от возрастной нормы).

Больной был назначен абергин 4 мг в сутки, на фоне приема которого через 2 мес уровень ПРЛ нормализовался.

В описанном клиническом случае представляют интерес следующие особенности: обнаружены макроаденомы гипофиза, клинически — пролактиномы с пара- и интраселлярным ростом у больной с СТФ; положительный эффект от терапии

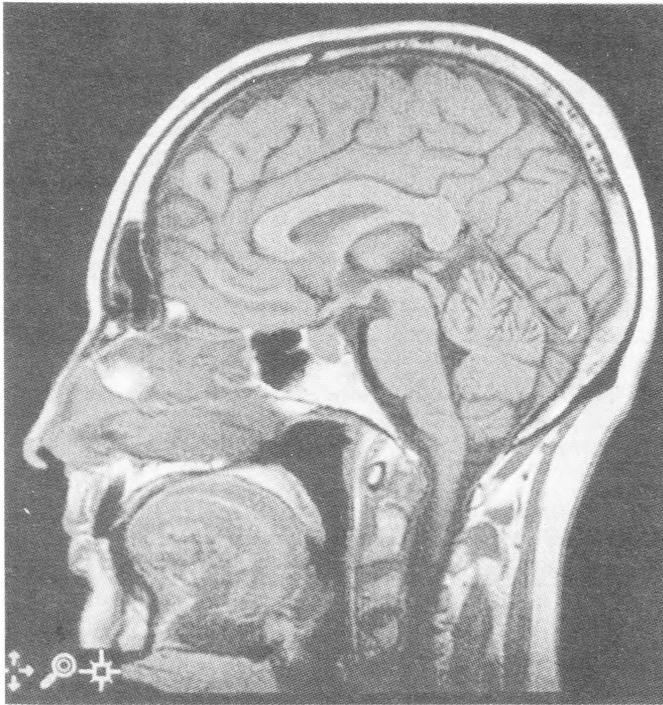


Рис. 2. МРТ головного мозга больной С. до лечения. Image 1—4 (1997 г.).

На T1- и T2-взвешенных изображениях в левых отделах аденогипофиза определяется объемное образование размером до  $12 \times 10$  мм, содержащее кистозный и мягкотканый компонент (аденома гипофиза). Вертикальный размер гипофиза увеличен до 15 мм. Воронка гипофиза отклонена вправо.

агонистами дофамина (уменьшение головных болей, исчезновение лактореи, нормализация уровня ПРЛ, положительная динамика по данным МРТ головного мозга); обнаружение в удаленном на втором этапе хирургического лечения тестикуле морфологических особенностей, характерных для СТФп у взрослых: небольшого количества мелких семенных канальцев без просвета, без половых клеток, полость которых выстлана незрелыми клетками Сертоли; вместе с тем в яичке отсутствуют клетки Лейдига, гиперплазия которых характерна для СТФ [11, 14], выявлено сочетание тубулярных аденом с дисгерминомой. Среди 40 больных с СТФ, прооперированных в ЭНИЦ РАМН за период с 1972 по 1982 г. [1], мы встретили только тубулярные аденомы у части больных и в одном случае — злокачественную сертолиому (больная до настоящего времени жива). Опухолей из половых клеток при СТФ мы не встретили и в последующих наших исследованиях. Приводимый нами случай дисгерминомы в яичке при СТФ в нашей практике первый. В литературе описаны случаи дисгерминомы у взрослых больных с СТФ [3, 13, 18, 19]. Обычно такие опухоли из половых клеток возникают в интраабдоминальных яичках [17]. В нашем случае она возникла в вентрофиксированном яичке.

Как мы уже указывали, для СТФ, особенно полной формы, характерны гиперплазия клеток Лейдига и высокий уровень ЛГ в крови (последний феномен обусловлен нечувствительностью гипоталамо-гипофизарной области к андрогенам) [5, 8, 21]. В описываемом нами случае уровень ЛГ в крови не только не повышен, но, напротив, резко снижен, более того, в удаленном на втором этапе хирургического лечения яичке в участках вне опухоли клетки Лейдига отсутствовали. Поскольку наличие клеток Лейдига в яичке и их функция находятся в прямой зависимости от уровня ЛГ, можно думать, что их отсутствие обусловлено чрезвычайно низким уровнем ЛГ в результате наличия в гипофизе гормонально-активной аденомы, вырабатывающей избыточные количества ПРЛ (пролактиномы). В свою очередь связывание ЛГ со своими рецепторами в клетках Лейдига пролактинзависимо, как было показано на взрослых мужчинах [15, 16] и на экспериментальных животных (крысах, мышах и др.) [2, 20, 22]. Пролактин поддерживает как количество рецепторов ЛГ в яичке, так и их связывающую способность и тем самым оказывает влияние по крайней мере на уровень тестостерона в крови [16]. При этом концентрация рецепторов ЛГ в яичке обусловлена и поддержанием клеток Лейдига в нем. Все эти эффекты пролактина на уровне яичек обусловлены прежде всего наличием в клетках Лейдига и собственных рецепторов ПРЛ. Однако эффекты ПРЛ на уровне яичек зависят от его концентрации и длительности воздействия; длительное действие, осо-

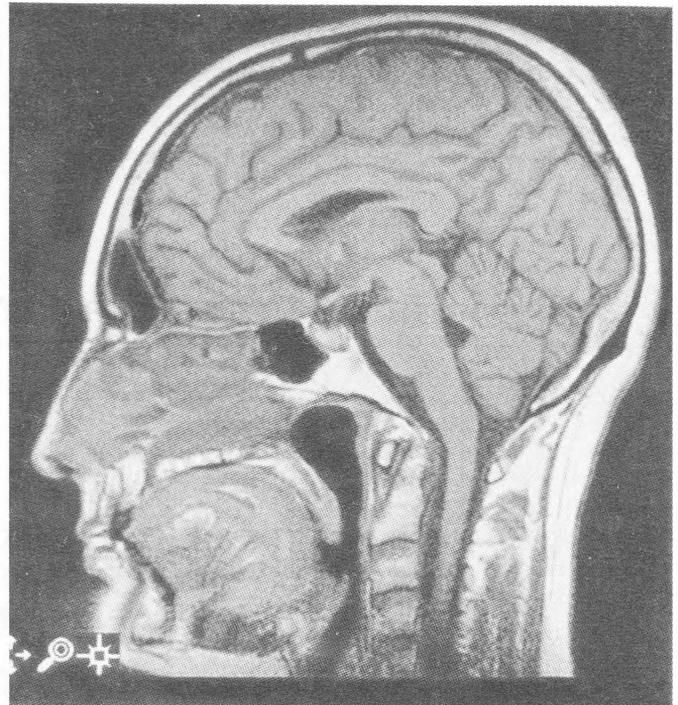


Рис. 3. МРТ головного мозга больной С. после лечения. Image 5—8 (1998 г.).

На T1- и T2-взвешенных изображениях в левых отделах аденогипофиза определяется объемное образование размером  $6 \times 7$  мм, содержащее кистозный и мягкотканый компонент (аденома гипофиза). Вертикальный размер гипофиза до 10 мм. Воронка гипофиза отклонена вправо. Отмечается пролабирование хиазмальной цистерны в полость турецкого седла (формирование "пустого" турецкого седла). По сравнению с исследованием до лечения отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров образования.

бенно больших концентраций, не оказывает такого влияния [16]. Не исключено, что хроническое воздействие большого количества ПРЛ, секретируемого пролактиномой, оказывает отрицательное влияние не только на уровни гонадотропинов, что имело место у нашей больной, но и непосредственно на клетки Лейдига и, возможно, на их предшественники, тормозя формирование и ЛГ, и собственных рецепторов, в результате чего тормозится дифференцировка клеток Лейдига, чем и можно, наиболее вероятно, объяснить их отсутствие в яичке у описываемой нами больной.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобохидзе Н. В., Броштин М. Э., Голубева И. В., Юрьева Н. П. // Пробл. эндокринологии. — 1984. — № 6. — С. 28—34.
2. Aragono C., Bohnet H., Friesen H. C. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1977. — Vol. 84. — P. 402—406.
3. Boyar R. M., Moore R. J., Rosner W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1978. — Vol. 47. — P. 1116—1122.
4. Delev P., Pacheva S. // Akus. i Ginekol. (Sofia). — 1998. — Vol. 37. — P. 55—57.
5. Faiman C., Winter J. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 39. — P. 631—638.
6. Isurugi K., Hasegawa F., Shibahara N. et al. // Endocr. Jap. — 1996. — Vol. 43. — P. 557—564.
7. Isurugi K., Hasegawa F., Shibahara N. et al. // Panminerva Med. — 1996. — Vol. 43. — P. 557—564.
8. Judd H. L., Hamilton C. R., Barlow J. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1972. — Vol. 34. — P. 229—234.
9. Lumbroso S., Lobaccaro J. M., Glorget V. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 43. — P. 1984—1988.
10. Migeon C. J., Brown T. R., Fichman K. R. // Pediatr. Adolesc. Endocrinol. — 1981. — Vol. 8. — P. 171—202.
11. Morris G. M. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1953. — Vol. 65. — P. 1192—1211.
12. Nedkova V., Kovacheva K., Tavchen S. et al. // Akus. i Ginekol. (Sofia). — 1996. — Vol. 35. — P. 35—37.
13. O'Connell M. J., Ramsay H. E., Whang Peng Y., Wiernic P. H. // Am. J. Med. Sci. — 1973. — Vol. 265. — P. 321—333.
14. O'Leary J. A. // Fertil. Steril. — 1965. — Vol. 16, N 6. — P. 813—819.
15. Rubin R. T., Poland R. E., Tower B. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1976. — Vol. 42. — P. 112—117.

16. Rubin R. T., Poland R. E., Sobel J. et al. // Ibid. — 1978. — Vol. 47, N 2. — P. 447—452.  
17. Savage M. C., Lowe D. G. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 32, N 4. — P. 519—533.  
18. Scully R. E. // Cancer. — 1970. — Vol. 25. — P. 1340—1356.  
19. Scully R. // Pediatr. and Adolesc. Endocrinol. — 1981. — Vol. 8. — P. 203—217.

20. Swerdloff R. S., Odell W. D. // The Testis in Normal and Infertile Men / Eds P. Troen, H. R. Nannkin. — New York, 1977. — P. 395.  
21. Zarate A., Canales E. S., Soria J., Carballo O. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1974. — Vol. 119. — P. 971—977.  
22. Zipf W. B., Payne A. H., Kelch R. P. // Endocrinology. — 1978. — Vol. 103, N 2. — P. 595—600.

Поступила 24.02.2000

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2001

УДК 616.12-008.331.1-02:613.863]-092.9

В. В. Булыгина, Л. Н. Маслова, А. Л. Маркель

### ФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ У КРЫС С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНДУЦИРУЕМОЙ СТРЕССОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ\*

Лаборатория генетических основ нейроэндокринной регуляции (зав. — доктор биол. наук Н. Н. Дыгало)  
Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Проведено сравнительное исследование функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС) в ходе развития крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) и нормотензивных крыс линии Вистар. У крыс в возрасте 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 18 нед методом конкурентного белкового связывания определяли уровень кортикостерона в плазме периферической крови в состоянии покоя и через 1 ч после ограничения подвижности в сетчатых цилиндрах. Обнаружено, что у крыс гипертензивной линии базальный уровень кортикостерона и реакция ГГАС на стресс в ходе онтогенеза ниже, чем у крыс линии Вистар соответствующего возраста. Исключение составляет возраст 4 нед, когда у крыс НИСАГ начинает формироваться гипертензия и их ГГАС проявляет повышенную по сравнению с крысами линии Вистар чувствительность к эмоциональному стрессу, сопряженную с увеличенной реакцией надпочечников на АКТГ. Пониженная реакция ГГАС на эмоциональный стресс у взрослых крыс НИСАГ не связана с нарушением чувствительности надпочечников к АКТГ.

Functional activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system (HPAS) was evaluated over time in rats with hereditary stress-induced arterial hypertension (HSIAH) and normotensive Wistar rats. Peripheral blood plasma corticosterone was measured in rats aged 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 18 weeks at rest and after 1-h immobilization in perforated cylinders by competitive protein binding. Basal corticosterone level and HPAS reaction to stress were lower in hypertensive rats than in Wistar rats of the same age. The only exception was the age of 4 weeks, when hypertension starts to form in HSIAH rats and their HPAS is more sensitive to emotional stress than that of Wistar rats, this sensitivity being associated with increased adrenal reaction to ACTH. Decreased HPAS reaction to emotional stress in adult HSIAH rats was not associated with disorders in adrenal sensitivity to ACTH.

Среди различных форм генетической предрасположенности к высокому артериальному давлению эссенциальная гипертензия возникает, казалось бы, спонтанно, без видимых внешних причин. Для исследования этого явления широко используется линия крыс со спонтанной артериальной гипертензией (SHR). Однако гипертоническая болезнь у человека наиболее часто появляется в результате взаимодействия генетической предрасположенности и специфических условий [8, 20], среди которых стресс рассматривается как фактор риска [4, 22]. Новая линия крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ) получена из популяции Вистар селекцией на высокий уровень артериального давления при стрессе и является адекватной моделью стресс-чувствительной артериальной гипертензии у человека [2, 11]. Обязательным компонентом любой стрессовой реакции является активация гипотала-

мо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС), функция которой, как правило, изменена при гипертензии [6, 9]. На основании опытов, проведенных на SHR, и клинических наблюдений возникло предположение о том, что избыток глюкокортикоидов может играть перmissive роль в патогенезе артериальной гипертензии [16, 18, 19]. В отношении крыс НИСАГ известно, что у взрослых животных адренкортикальная реакция на системный стресс не изменена, а на эмоциональный стресс снижена [12, 13]. Однако первые признаки повышенной стрессорной реактивности сердечно-сосудистой системы при измерении артериального давления непрямым методом появляются еще в возрасте 3 нед [13]. В то же время данные о возрастной динамике адренкортикальной функции у крыс линии НИСАГ отсутствуют. Поэтому целью данной работы явилось изучение возрастных закономерностей и особенностей функционирования ГГАС у крыс НИСАГ в ходе развития наследственной стресс-чувствительной артериальной гипертензии.

\*Работа поддержана грантом РФФИ № 99-04-50019.

## Материалы и методы

В экспериментах использовали крыс линий НИСАГ и Вистар из популяции вивария Института цитологии и генетики СО РАН в возрасте 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 18 нед. До 4 нед крысят содержали с матерью и брали в опыт из гнезда. Остальных крыс содержали в группах и за 3—4 дня до опыта рассаживали в индивидуальные клетки. В каждой точке онтогенеза использовали отдельные группы животных и определяли уровень кортикостерона в плазме периферической крови в покое и при эмоциональном стрессе, вызванном 60-минутным ограничением подвижности в проволочных цилиндрах. Крыс забивали мгновенной декапитацией в 9—11 ч, плазму крови хранили при  $-40^{\circ}\text{C}$  до определения.

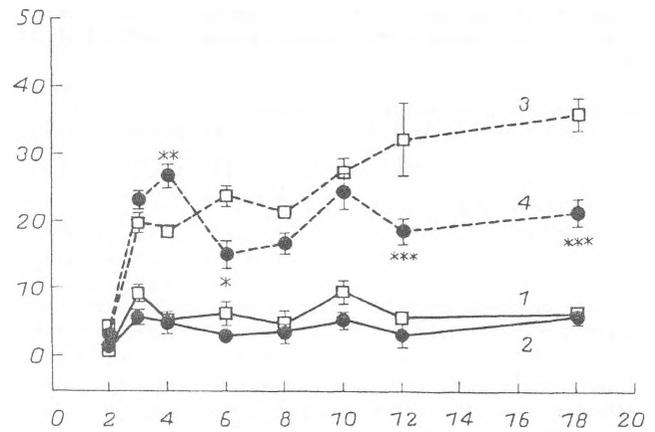
В отдельной серии экспериментов у самцов обеих линий в возрасте 4, 6 и 18 нед исследовали *in vivo* реакцию надпочечников на введение адренокортикотропного гормона (АКТГ). С целью блокады выделения эндогенного АКТГ всем животным вводили внутрибрюшинно суспензию дексаметазона ("Serva") в дозе 1 мг/кг массы тела в физиологическом растворе, в который был добавлен твин-80 для улучшения распределения препарата во взвеси. Далее животных делили на 2 группы. Через 3 ч животным 1-й группы вводили внутрибрюшинно раствор АКТГ ("Calbiochem") из расчета 30 мг/кг массы тела. Животные 2-й группы служили контролем и получали соответствующие объемы физиологического раствора. Крыс декапитировали через 20 мин после введения АКТГ.

Концентрацию кортикостерона в плазме периферической крови определяли методом конкурентного белкового связывания [5].

Статистическую обработку результатов при исследовании уровня кортикостерона в онтогенезе проводили с применением многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA, STATISTICA 4.5), различия между группами выявляли на основании *post-hoc*-сравнений по Neuman—Keuls. Межлинейные различия в адренокортикальной реакции на АКТГ оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

Трехфакторный дисперсионный анализ (2 линии крыс  $\times$  8 возрастных групп  $\times$  2 уровня кортикостерона — базальный и стрессорный) выявил достоверное влияние генотипа ( $F_{1,334} = 29,0$ ;  $p < 0,000001$ ), возраста ( $F_{7,334} = 36,4$ ,  $p < 0,000001$ ) и эмоционального стресса ( $F_{1,334} = 750,3$ ;  $p < 0,000001$ ). Достоверны были и все взаимодействия, что позволило провести последующий двухфакторный анализ отдельно для базального и стрессорного уровней гормона. Оказалось, что в целом по онтогенезу для крыс линии НИСАГ характерен более низкий по сравнению с нормотониками базальный уровень кортикостерона ( $F_{1,146} = 8,7$ ;  $p < 0,004$ ) (см. рисунок). Стрессорный уровень кортикостерона у крыс обеих линий минимален в возрасте 2 нед и существенно возрастает к 3 нед, что соответствует нормальной возрастной динамике стрессорной реактивности у крыс [17]. Дисперсионный анализ подтвердил влияние гено-



Возрастная динамика базального и стрессорного уровня кортикостерона в плазме крови у крыс линий Вистар и НИСАГ.

По оси ординат — уровень кортикостерона (в мкг/г ткани); по оси абсцисс — возраст крыс (в нед).  
1 — Вистар, покой; 2 — НИСАГ, покой; 3 — Вистар, стресс; 4 — НИСАГ, стресс.  
В каждой экспериментальной группе по 9—25 животных. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — достоверные различия уровня гормона при эмоциональном стрессе по сравнению с линией Вистар.

типа на стрессовую реакцию ГГАС. У крыс линии НИСАГ уровень кортикостерона при эмоциональном стрессе в ходе онтогенеза снижен по сравнению с крысами линии Вистар ( $F_{1,188} = 23,5$ ;  $p < 0,000003$ ). Данные о сниженной адренокортикальной реакции на этот вид стресса у взрослых крыс НИСАГ были неоднократно получены в нашей лаборатории [1, 3, 10, 13—15]. Исключение составляет возраст 4 нед, когда стрессовая реакция на ограничение подвижности у крыс НИСАГ не ниже, а достоверно выше, чем у крыс линии Вистар. Следует отметить, что именно в это время у крыс НИСАГ обнаруживаются первые признаки формирования гипертензии [13].

Измененная адренокортикальная реакция на эмоциональный стресс может быть обусловлена функциональными особенностями ГГАС на разных уровнях: от афферентных влияний на гипоталамус до рецепции стероидов. В данной работе была исследована реакция надпочечников *in vivo* на АКТГ в период повышенной стрессорной реактивности ГГАС в возрасте 4 нед и в период ее снижения — у крыс в возрасте 6 и 18 нед. Обнаружено, что введение АКТГ у 4-недельных крысят НИСАГ приводит к большему повышению уровня кортикостерона в крови, чем у крыс-нормотоников (см. таблицу). Сходные результаты были получены и на линии SHR, но в возрасте 3 нед [7]. Та же тенденция прослеживается в 6 нед, и различие достоверно выражено у взрослых крыс. Интересно отметить, что в то время как в возрасте 6 и 18 нед дексаметазон вызывал снижение уровня кортикостерона в крови до неопределяемых количеств у всех крыс обеих линий, у некоторых 4-недельных животных его величина попадала в пределы чувствительности метода, хотя и оставалась очень низкой. Эти данные согласуются с результатами работы [21], в которой было обнаружено, что в возрасте 25 дней, т. е. около 4 нед, у крыс для полной блокады ГГАС нужна большая доза дексаметазона, чем у взрослых животных.

На основании полученных результатов можно полагать, что повышенная у крыс НИСАГ реакция ГГАС на эмоциональный стресс в возрасте 4 нед

**Влияние АКТГ на уровень кортикостерона (в мкг/г ткани;  $M \pm m$ ) в плазме крови у крыс разного возраста линий НИСАГ и Вистар**

Возраст крыс и серии опытов	Вистар	НИСАГ
4 нед:		
дексаметазон + физиологический раствор	0,67 ± 0,14	0,29 ± 0,12
дексаметазон + АКТГ	15,9 ± 1,16	21,3 ± 1,6
6 нед:		
дексаметазон + физиологический раствор	Неопределяемый уровень	Неопределяемый уровень
дексаметазон + АКТГ	37,2 ± 1,98	41,2 ± 1,14*
4 мес:		
дексаметазон + физиологический уровень	Неопределяемый уровень	Неопределяемый уровень
дексаметазон + АКТГ	19,2 ± 0,93	23,6 ± 0,45**

Примечание. Звездочки — достоверность различий с линией Вистар: одна — при  $p < 0,05$ ; две — при  $p < 0,001$ .

может быть частично обусловлена высокой чувствительностью надпочечников к АКТГ, хотя участие центральных механизмов в этом феномене также вероятно. У взрослых крыс гипертензивной линии более высокая адренкортикальная чувствительность к АКТГ тем не менее сочетается со слабым ответом на ограничение подвижности, что может свидетельствовать об ослаблении центральных механизмов, обеспечивающих реакцию ГГАС на этот стрессор. Исходя из данных эксперимента, можно предполагать, что повышенная адренкортикальная реактивность на начальном этапе формирования артериальной гипертензии может вносить вклад в развитие патологии. В то же время не исключено, что увеличенный ответ ГГАС на стресс в возрасте 4 нед только отражает общую усиленную чувствительность к стрессу у молодых крыс-гипертоников, но сам по себе более высокий уровень кортикостерона не играет роли в становлении гипертензивного статуса. Таким образом, вопрос о роли стресса и повышенной стрессорной реактивности ГГАС на начальных стадиях формирования наследственной артериальной гипертензии у крыс линии НИСАГ нуждается в дальнейшем исследовании.

### Выводы

1. Базальный уровень кортикостерона в плазме крови и реакция ГГАС на эмоциональный стресс в целом по ходу онтогенеза у крыс НИСАГ ниже, чем у нормотензивных крыс линии Вистар. Исключение составляет возраст 4 нед, когда адренкорти-

кальная реакция на ограничение подвижности повышена у крыс гипертензивной линии.

2. На начальном этапе формирования гипертензии у крыс НИСАГ (возраст 4 нед) повышенная по сравнению с крысами линии Вистар чувствительность к эмоциональному стрессу сопряжена с увеличенной реакцией надпочечников на АКТГ. Пониженная реакция ГГАС на эмоциональный стресс у взрослых крыс НИСАГ не связана с нарушением чувствительности надпочечников к АКТГ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дыгало Н. Н., Маркель А. Л., Науменко Е. В. // Бюл. экпер. биол. — 1987. — Т. 103, № 3. — С. 287—289.
2. Маркель А. Л. // Изв. АН СССР. Сер. биол. — 1985. — Вып. 3, № 5. — С. 466—469.
3. Маркель А. Л., Дыгало Н. Н., Науменко Е. В. // Бюл. экпер. биол. — 1986. — Т. 102, № 6. — С. 678—680.
4. Судаков К. В. // Физиол. журн. — 1993. — Т. 79, № 8. — С. 22—33.
5. Тинников А. А., Бажан Н. М. // Лаб. дело. — 1984. — Т. 12. — С. 709—713.
6. Clark P. M. // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157. — Suppl. 1. — P. S7—S10.
7. Kenyon C. J., Panarelli M., Holloway C. D. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1993. — Vol. 45. — P. 7—11.
8. Lifton R. P. // Science. — 1996. — Vol. 272. — P. 676—680.
9. Malee P. M., Wu K. Y. // Am. J. Hypertens. — 1999. — Vol. 12. — P. 511—518.
10. Markel A. L., Naumenko E. V. // Brain Res. — 1991. — Vol. 546. — P. 55—60.
11. Markel A. L. // Genetic Hypertension / Ed. J. Sassard. — London, 1992. — Vol. 218. — P. 405—407.
12. Maslova L. N., Shishkina G. T., Bulygina V. V. et al. // Handbook of Hypertension, Development of the Hypertensive Phenotype: Basic and Clinical Studies / Eds R. McCarty et al. — Amsterdam, 1999. — Vol. 19. — P. 493—526.
13. Maslova L. N., Shishkina G. T., Bulygina V. V. et al. // Neurosci. Behav. Physiol. — 1998. — Vol. 28. — P. 38—44.
14. Naumenko E. V., Markel A. L., Amstyslavski S. Y., Dygalo N. N. // Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms / Eds G. R. Van Loon et al. — New York, 1989. — Vol. 1. — P. 453—460.
15. Naumenko E. V., Maslova L. N., Shishkina G. T., Markel A. L. // Stress: Neuroendocrine and Molecular Approaches / Eds R. Kvetnansky et al. — New York, 1992. — P. 429—437.
16. Ruch W., Baumann J. B., Hauster A. et al. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1984. — Vol. 105. — P. 417—424.
17. Sapolsky R. M., Meaney M. J. // Brain Res. Rev. — 1986. — Vol. 11. — P. 65—76.
18. Suzuki H., Zweifach B. W., Schmid-Schonbein G. W. // Int. J. Microcirculat. Clin. Exp. — 1995. — Vol. 15. — P. 309—315.
19. Suzuki H., Zweifach B. W., Schmid-Schonbein G. W. // Hypertension. — 1996. — Vol. 27. — P. 114—118.
20. Swales J. D. // Br. Med. Bull. — 1994. — Vol. 50. — P. 235—245.
21. Vazquez A. // Pediatr. Res. — 1993. — Vol. 34. — P. 646—653.
22. Yamori Y. // Handbook of Hypertension, Experimental and Genetic Model of Hypertension / Eds W. Birkenhager, J. Reid. — Amsterdam, 1984. — Vol. 4. — P. 240—255.

Поступила 19.02.2000

О. П. Черкасова, В. И. Федоров

## ОДНОВРЕМЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КОРТИКОСТЕРОНА И 11-ДЕГИДРОКОРТИКОСТЕРОНА В НАДПОЧЕЧНИКАХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ

Лаборатория физиологии и биофизики Института лазерной физики (дир. — акад. С. Н. Багаев) Сибирского отделения РАН. Новосибирск

*Исследовано содержание кортикоостерона и его обратимого метаболита 11-дегидрокортикоостерона в плазме крови и надпочечниках интактных крыс и после лапаротомии. Показано, что у крыс по сравнению с людьми уровень основного глюкокортикоида в плазме крови значительно выше уровня его обратимого метаболита. При остром стрессе обнаружено увеличение содержания 11-дегидрокортикоостерона в надпочечниках на фоне повышения уровня кортикоостерона в плазме крови, что расценено как создание резервного пула кортикоостерона.*

*Adrenal and plasma levels of corticosterone and 11-dehydrocorticosterone were measured in intact and stressed (laparotomy) rats by microcolumn high performance liquid chromatography. In contrast to humans, in rats plasma level of basic glucocorticoid is essentially higher than the level of its reversible metabolite. Acute stress (laparotomy) led to an increase in the adrenal concentration of 11-dehydrocorticosterone and plasma concentration of corticosterone, which was regarded as creation of a reserve corticosterone pool.*

Кортикоостерон является основным глюкокортикоидом у крыс, а 11-дегидрокортикоостерон (вещество А по классификации Т. Рейхштейна) — его обратимым метаболитом. Взаимопревращение этих гормонов осуществляется ферментом 11 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназой (ЕС 1.1.1.146).

Существуют 2 изоформы этого фермента. Первая изоформа (НАДФ-зависимая) катализирует преимущественно реакцию восстановления 11-дегидрокортикоостерона в кортикоостерон. Эта изоформа солокализирована с глюкокортикоидными рецепторами различных тканей. Ее активность индуцируется глюкокортикоидами по механизму положительной обратной связи [3]. У самцов крыс активность этой изоформы фермента в печени в 2 раза выше, чем у самок, так как эстрогены подавляют транскрипцию ее гена в печени самок [6]. Активность этой изоформы фермента повышается при хроническом стрессе [5, 6].

В надпочечниках крыс эта изоформа фермента локализована преимущественно в кортикальных клетках, пограничных мозговому слою, и играет важную роль в регуляции биосинтеза адреналина, создавая высокую концентрацию кортикоостерона в мозговом слое надпочечника.

Вторая изоформа (НАДН-зависимая) катализирует реакцию окисления, тем самым превращая кортикоостерон в относительно неактивный 11-дегидрокортикоостерон [15]. Данная изоформа фермента у крыс обнаружена в классических тканях-мишенях альдостерона (мозг, почки, слюнные железы, кишечник, сосуды), где она солокализирована с минералокортикоидными рецепторами, в женской репродуктивной системе, в клетках Лейдига [10, 12, 14], т. е. в тех тканях, где необходима инактивация избытка глюкокортикоидов, а также в коре надпочечников, где она в отличие от 1-й изоформы распределена примерно одинаково во всех зонах и имеет микросомальную, внутриядерную и митохондриальную локализацию, тогда как 1-я изоформа — только микросомальную. Наибольшее содержание 2-й изоформы фермента встречается в надпочечниках самцов крыс [13]. Активность этой изоформы ингибируется продуктом реакции — 11-дегидрокортикоостероном [7].

Существует и неконкурентное ингибирование активности 2-й изоформы фермента, осуществляемое вторичными посредниками рецепторов АКТГ [8]. Показано также, что при повышении концентрации АКТГ в крови крыс происходит уменьшение конверсии кортикоостерона в 11-дегидрокортикоостерон в сетчатой и пучковой зонах коры надпочечников [2]. В интактных условиях перфузаты надпочечников крыс выделяют в инкубационную среду значительное количество 11-дегидрокортикоостерона, тогда как при введении АКТГ наблюдали значительное увеличение отношения кортикоостерон/11-дегидрокортикоостерон в пучковой зоне, увеличение секреции кортикоостерона и значительное уменьшение выделения 11-дегидрокортикоостерона [9].

Таким образом, наличие двух изоформ фермента и характер их регуляции, секреция 11-дегидрокортикоостерона надпочечниками свидетельствуют о значимости исследования содержания этого вещества при различных состояниях организма.

Целью настоящей работы явилось одновременное исследование содержания кортикоостерона и 11-дегидрокортикоостерона в плазме крови и надпочечниках интактных крыс и изменения этих показателей при остром стрессовом воздействии.

### Материалы и методы

Исследование влияния острого стрессового воздействия проведено на крысах-самках линии Вистар 5-месячного возраста. Подопытных животных подвергали лапаротомии под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, внутривентриально) после предварительного рауш-наркоза. Общее время нахождения крыс под наркозом составило 70 мин. Контролем служили интактные животные того же возраста. Оперативная подготовка выполнена сотрудниками центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского медицинского института под руководством Г. Н. Шориной.

Кровь и оба надпочечника забирали у всех животных после декапитации. Кровь собирали в гепаринизированные пробирки, центрифугировали 15 мин при 4000 об/мин при 4°C. Плазму отделяли

Животные	Кортикостерон		11-Дегидрокортикостерон		Кортикостерон/11-дегидрокортикостерон	
	плазма крови, нг/мл	надпочечники, нг	плазма крови, нг/мл	надпочечники, нг	плазма крови	надпочечники
Интактные ( $n = 8$ )	$588,0 \pm 32,0$	$1167,8 \pm 234,9$	$37,9 \pm 5,6$	$99,0 \pm 20,9$	$19,7 \pm 2,8$	$11,9 \pm 1,4$
Подопытные ( $n = 10$ )	$1141,0 \pm 117,0^*$	$1169,3 \pm 146,6$	$56,0 \pm 13,0$	$182,8 \pm 26,4^*$	$30,9 \pm 8,9^*$	$7,5 \pm 1,1^*$

Примечание. Звездочка — достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия относительно интактных животных.

и либо немедленно анализировали, либо хранили до дня анализа при  $-20^\circ\text{C}$ . Концентрацию кортикостерона и 11-дегидрокортикостерона в плазме крови определяли методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе "Милихром-1" (НПО "Научприбор", г. Орел) [1].

Надпочечники отделяли от жировой ткани, взвешивали на торсионных весах ВТ-500. Каждый надпочечник переносили в индивидуальный стеклянный гомогенизатор, находящийся в ледяной ванне. Затем в гомогенизатор добавляли 2,5 мл охлажденного ацетона (ч.д.а.) и тщательно растирали в течение 1—1,5 мин до полного измельчения ткани. Для анализа использовали 8 мкл гомогената. Затем его подвергали той же хроматографической процедуре, что и плазму крови.

### Результаты и их обсуждение

У интактных животных уровень кортикостерона в плазме крови составил  $588,0 \pm 32,0$  нг/мл, уровень 11-дегидрокортикостерона —  $37,9 \pm 5,6$  нг/мл (см. таблицу). Первое значение согласуется с данными о содержании кортикостерона в плазме крови крыс-самцов линии Вистар, также полученными методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [4]. Мы обращаем внимание на это замечание, так как в подавляющем большинстве опубликованных работ исследование кортикостерона в крови крыс проводится неселективными способами (флюориметрический, радиоиммунный, иммуноферментный, метод конкурентного белкового связывания), сравнение с которыми не имеет смысла. Что касается уровня 11-дегидрокортикостерона, то в литературе нет сведений о его исследовании в крови крыс или других лабораторных животных.

В клинической практике используется коэффициент кортизол/кортизон [11], изменения которого отражают функциональное состояние глюкокортикоидной системы. Поэтому представляло интерес оценить отношение кортикостерон/11-дегидрокортикостерон у крыс. Оно составило у интактных животных  $19,7 \pm 2,8$ . По данным нашей лаборатории, коэффициент кортизол/кортизон в сыворотке крови здоровых лиц равен  $4,34 \pm 0,1$ . Таким образом, у крыс по сравнению с людьми уровень ведущего глюкокортикоида в плазме крови значительно превышает уровень его обратимого метаболита.

Суммарное содержание кортикостерона в надпочечниках интактных животных составило в среднем  $1167,8 \pm 234,9$  нг, 11-дегидрокортикостерона —  $99,0 \pm 20,9$  нг. Отношение этих гормонов составило  $11,9 \pm 1,4$  (см. таблицу). Отсюда видно, что у интактных животных содержание кортикостерона в надпочечниках, так же как и в плазме крови, зна-

чительно выше, чем 11-дегидрокортикостерона. Эти данные оригинальны, поскольку в доступной литературе и базах данных информационных систем не удалось найти работ, где бы исследовали содержание кортикостероидных гормонов в надпочечниках крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Ранее надпочечники исследовали методом тонкослойной хроматографии, предел чувствительности которого составляет около 100 нг на 1 определение и потому для определения гормонов в надпочечниках для анализа брали органы от нескольких животных.

У крыс, подвергнутых лапаротомии, мы наблюдали двукратное достоверное увеличение уровня кортикостерона в плазме крови по сравнению с интактными животными. По уровню 11-дегидрокортикостерона достоверных отличий от контроля не отмечено. Отношение кортикостерон/11-дегидрокортикостерон увеличилось достоверно (см. таблицу).

Таким образом, под влиянием острого стрессового воздействия уровень кортикостерона в большей степени, чем в контроле, превышает уровень его обратимого метаболита в плазме крови.

Суммарное содержание кортикостерона в надпочечниках крыс, подвергнутых лапаротомии, практически не отличалось от контрольных значений. Содержание 11-дегидрокортикостерона было достоверно увеличено. В результате отношение кортикостерон/11-дегидрокортикостерон в ткани надпочечников достоверно снизилось (см. таблицу).

Соотношение исследуемых гормонов в плазме крови и ткани надпочечников показывает, что острое стрессовое воздействие приводит к повышению секреции кортикостерона, поскольку при сходном содержании гормона в надпочечниках его уровень в плазме крови становится в 2 раза выше, и к снижению секреции 11-дегидрокортикостерона, поскольку прирост его содержания в надпочечниках непропорционально выше, чем в плазме крови. Об этом же свидетельствуют и их попарные отношения. Также не исключено превращение 11-дегидрокортикостерона в кортикостерон в печени, катализируемое 1-й (печеночной) изоформой 11 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназы, активность которой повышается при стрессе (см. введение). Кроме того, сопоставляя значения концентрации 11-дегидрокортикостерона в плазме крови и его содержания в ткани надпочечников, можно предположить, что острое стрессовое воздействие вызывает образование "стратегического запаса" кортикостерона в надпочечниках в виде накопления его обратимого метаболита, что достигается активизацией 2-й изоформы 11 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназы в надпочечниках.

Таким образом, настоящее исследование показало, что суждение о глюкокортикоидной функции надпочечников будет более полным, если одновременно анализировать содержание и кортикостерона, и его обратимого метаболита 11-дегидрокортикостерона как в плазме крови, так и в ткани надпочечников. По-видимому, 11-дегидрокортикостерон можно рассматривать как функциональный аналог кортизола у тех видов животных, у которых основным глюкокортикоидом является кортикостерон.

## Выводы

1. Отношение содержания в плазме крови крыс основного глюкокортикоида и его обратимого метаболита существенно превышает подобный показатель у людей.

2. При остром стрессе (лапаротомия) увеличение секреции кортикостерона сочетается с повышением содержания 11-дегидрокортикостерона в ткани надпочечников, что создает резервный пул основного глюкокортикоида.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байкова Л. А., Федоров В. И., Черкасова О. П. // Лаб. дело. — 1989. — № 5. — С. 57—60.

2. Bell J. B., Gould R. P., Hyatt P. J. et al. // J. Endocrinol. — 1979. — Vol. 83, N 3. — P. 435—447.
3. Hundertmark S., Buhler H., Ragosch V. et al. // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, N 6. — P. 2573—2578.
4. Imaizumi N., Yamamoto I., Kamei M. et al. // Hormone Res. — 1987. — Vol. 27, N 1. — P. 56—60.
5. Jellinck P. H., Dhabhar F. S., Sakai R. R., McEwen B. S. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1997. — Vol. 60, N 5—6. — P. 319—323.
6. Low S. C., Chapman K. E., Edwards C. R. et al. // J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 143, N 3. — P. 541—548.
7. Morita H., Zhou M., Foecking M. F. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 6. — P. 2308—2314.
8. Morita H., Cozza E. N., Zhou M. Y. et al. // Endocrine. — 1997. — Vol. 7, N 3. — P. 331—335.
9. Musajo F., Neri G., Tortorella C. et al. // Life Sci. — 1996. — Vol. 59, N 17. — P. 1401—1406.
10. Nacharaju V. L., Muneyirci-Delale O., Khan N. // Steroids. — 1997. — Vol. 62, N 3. — P. 311—314.
11. Nomura S., Fujitaha M., Sakura N., Uedi K. // Clin. Chim. Acta. — 1997. — Vol. 266, N 2. — P. 83—91.
12. Roland B. L., Funder J. W. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 3. — P. 1123—1128.
13. Shimajo M., Condon J., Whorwood C. B., Stewart P. M. // Endocr. Res. — 1996. — Vol. 22, N 4. — P. 771—780.
14. Slight S. H., Ganjam V. K., Gomez-Sanchez C. E. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1996. — Vol. 28, N 4. — P. 781—787.
15. Yau J. L., Van Haarst A. D., Moisan M. P. et al. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260, N 5, Pt 2. — P. F764—F767.

Поступила 05.08.99

## ◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.379-008.64-092:616.633.857.4

Г. Г. Мейрамов, К.-Д. Конерт, А. Г. Мейрамова

## О ДИАБЕТОГЕННОМ ДЕЙСТВИИ КСАНТУРЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Государственный университет, Караганда; Институт патофизиологии Грейфсвальдского университета "Эрнст-Моритц-Арндт", Карлсбург, ФРГ

В 1935 г. L. Musajo и соавт. сообщили о синтезе ксантуреновой кислоты. Это химическое вещество было выделено из мочи экспериментальных животных и идентифицировано как 4,8-дигидрооксихинолин-2-карбоновая кислота [55]. Химическая формула  $C_{10}H_7NO_4$ .

Это соединение заинтересовало группу исследователей во главе с S. Lerkovsky и соавт. [47]. В условиях накопления в организме избыточного количества жирных кислот и триптофана на фоне дефицита витамина  $B_6$  (пиридоксин) отмечалось усиленное образование ксантуреновой кислоты в тканях. Это сопровождалось появлением у животных признаков, характерных для сахарного диабета [28, 32, 33, 37, 71].

Ксантуреновая кислота является продуктом измененного обмена триптофана, в обычных условиях подвергающегося метаболизации по серотониновому и кинурениновому путям (рис. 1), которые при этом завершаются формированием соответственно 5-оксииндолуксусной кислоты и НАДФ [30]. Недостаток пиридоксаль-5-фосфата (П-5-Ф), вызываемый дефицитом витамина  $B_6$ , ведет к угнетению 5-окситриптофандекарбоксилазы и кинурениназы, что сопровождается подавлением процессов метаболизации по обоим путям. В результате образуются 4 соединения: ксантуреновая кислота и 8-оксихинальдин из 3-окскинуренина, а также кинуреновая и окскинуреновая кислоты из кинуренина [21, 49, 64, 76].

Ключевыми ферментами в образовании ксантуреновой кислоты являются кинуренинаминотрансфераза и окситриптофандекарбоксилаза, коферментом которых служит П-5-Ф [49, 65]. Под влиянием кинуренинаминотрансферазы из 3-окскинуренина образуется ксантуреновая кислота. При недостаточности в организме П-5-Ф образование серотонина снижается, а

синтез ксантуреновой и кинуреновой кислот возрастает [47, 68]. Однако здесь возникает, казалось бы, противоречие: почему дефицит П-5-Ф тормозит синтез серотонина и стимулирует образование ксантуреновой кислоты? С одной стороны, это объясняется тем, что пиридоксальные ферменты системы межточечного обмена триптофана по-разному реагируют на дефицит П-5-Ф: если активность кинурениназы снижается на 83%, то кинуренинаминотрансферазы — всего на 42% [76]. С другой стороны, при изучении локализации ферментных систем в клетках печени и почек было установлено, что кинуренинаминотрансфераза находится как в митохондриях, так и в растворимой части клетки, тогда как кинурениназа — только в растворимой части клетки. При недостатке П-5-Ф в организме содержание этих двух ферментов в растворимой части клетки существенно снижается, а уровень митохондриальной кинуренинаминотрансферазы остается прежним [44]. Этим объясняется увеличение выделения с мочой ксантуреновой кислоты. Впервые повышенные количества ксантуреновой кислоты были обнаружены в моче белых крыс, содержащихся на рационе, богатом триптофаном и лишенном витамина  $B_6$ . Добавление витамина к пище сопровождалось исчезновением ксантуреновой кислоты из мочи [30, 70]. Однако при далеко зашедшем авитаминозе  $B_6$  происходит снижение активности кинуренинаминотрансферазы, что сопровождается уменьшением ее выделения с мочой [78]. Позднее ксантуреновая кислота была обнаружена в моче у кроликов, собак, морских свинок и у человека [21, 23, 28].

Повышенное выделение ксантуреновой кислоты с мочой отмечается у больных сахарным диабетом в среднем и пожилом возрасте. У лиц пожилого возраста [20] с мочой выделяются повышенные количества ксантуреновой и кинуреновой кислот.

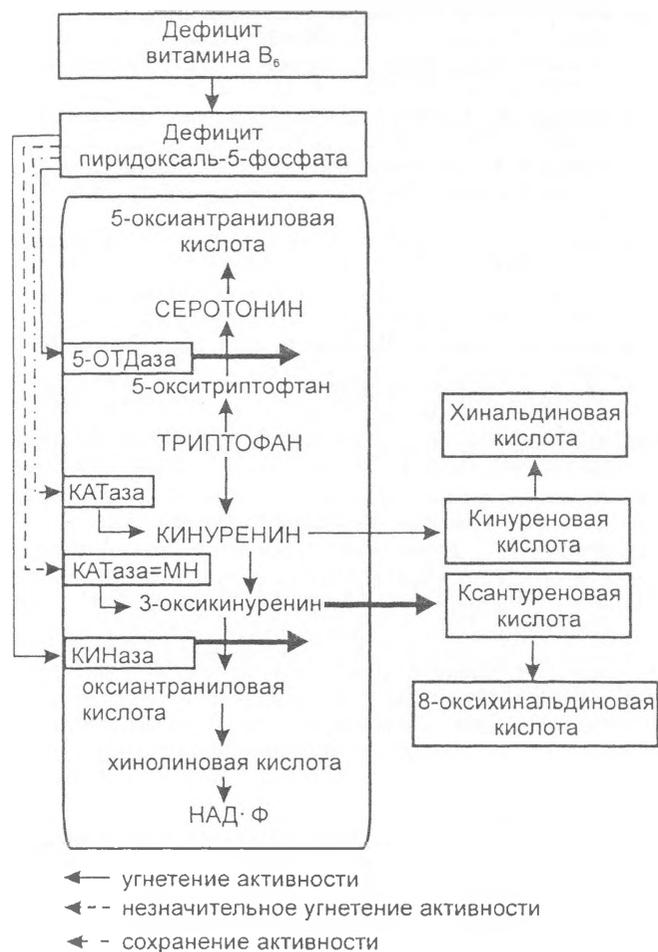


Рис. 1. Изменение обмена триптофана.

5-OTDaза — 5-окситриптофангидрогеназа; КАТаза — кинуренинаминотрансфераза; КАТаза-МН — митохондриальная кинуренинаминотрансфераза; КИНаза — кинурениназа.

Несмотря на то что дополнительным введением пиридоксина в организм можно снизить уровень этих веществ в моче, полной нормализации их выделения добиться не удается [20]. Выделение кантуреновой кислоты из организма идет через почки. Средняя концентрация ее в организме здоровых лиц в суточной моче колеблется от 2,1 до 8,8 мг [64].

Дефицит П-5-Ф в организме развивается в результате недостатка витамина  $B_6$  в пище или вследствие нарушений синтеза П-5-Ф из витамина  $B_6$ . Синтез кантуреновой кислоты усиливается при употреблении пищи, обогащенной насыщенными жирными кислотами и казеином. Известны 2 ферментные системы, которые обеспечивают биосинтез П-5-Ф: пиридоксинфосфатоксидаза (ПФО) и пиридоксинкиназа. Диета, обогащенная насыщенными жирными кислотами, способствует снижению активности ПФО в печени [56], которая может быть восстановлена введением в организм витамина  $B_2$ , являющегося коферментом ПФО. При изучении возрастных сдвигов межлечебного обмена триптофана обратили внимание на то, что у новорожденных в первые 4 дня жизни производные кинуренинового пути в моче не обнаруживаются [6]. В период с 5-го по 20-й день жизни в моче уже выявляются следы кантуреновой кислоты. Нагрузка а-триптофаном не повышает выделения кантуреновой кислоты у грудных детей [7], но увеличивает его у младенцев, отнятых от груди, а также у детей в возрасте 4–6 лет [61]. У людей в возрасте 70 лет и старше образование кинуренина ускорено. Нагрузка а-триптофаном в количестве 100 мг/кг в большинстве случаев сопровождается обильным выделением кантуреновой кислоты. Введением пиридоксина удается нормализовать ее выделение у лиц пожилого возраста [66]. Изменение межлечебного обмена триптофана наблюдается у беременных женщин [67]. Нагрузка а-триптофаном сопровождается у них увеличенным выделением кантуреновой кислоты с мочой [5, 74]. Введение а-триптофана в количестве 100 мг/кг при беременности сопровождалось увеличенным выделением не только кантуреновой, но и кинуреновой кислоты [19]. При этом повышенное выделение

кантуреновой кислоты обнаруживалось на протяжении всего периода беременности, а увеличение выделения кинуреновой кислоты наблюдалось главным образом в первые 3 мес [19]. Усиленную экскрецию кантуреновой кислоты, наблюдаемую при беременности после нагрузки триптофаном, удалось снизить введением пиридоксина [74, 75]. По-видимому, повышенное выделение кантуреновой кислоты является признаком недостатка витамина  $B_6$  в организме, значительный дефицит которого обнаружен у больных диабетом [15, 16].

В большинстве случаев нарушения межлечебного обмена проявляются в виде усиленного расщепления триптофана с образованием избыточных количеств кантуреновой кислоты. Причиной нарушенного межлечебного обмена триптофана является недостаточное содержание П-5-Ф в организме [68].

У. Kotake [37] в 1957 г. исследовал процессы образования кантуреновой кислоты в организме и ее выделение. Им были использованы различные натриевые соли жирных кислот и триптофан, которые одновременно вводили крысам интраперитонеально. Наибольший эффект образования и выделения с мочой кантуреновой кислоты (10,49 мг) был отмечен при использовании состава триптофан + олеиновая кислота, наименьший (1,6 мг) — при введении одного триптофана. Уровень экскреции кантуреновой кислоты при введении в организм жирных кислот в комбинации с триптофаном составил: триптофан + ацетат — 5,37 мг, триптофан + пропионовая кислота — 8,79 мг, триптофан + масляная кислота — 9,87 мг, триптофан + валериановая кислота — 9,64 мг, триптофан + пальмитиновая кислота — 9,61 мг, триптофан + стеариновая кислота — 8,57 мг.

Приближая условия опыта к более естественным, У. Kotake [37] рекомендовал специфическую диету, усиливающую образование кантуреновой кислоты, что приводило к развитию диабета. Процентный состав диеты был следующим: казеин — 22, солевая микстура McCollum — 6, агар-агар — 3, дрожжи — 2, масло — 10, сахар — 5, крахмал — 52. Данная диета включала в свой состав большинство вышеперечисленных жирных кислот, каждая из которых вызывала увеличение экскреции кантуреновой кислоты с мочой в 3,5–6,5 раза по сравнению с диетой, содержащей только триптофан.

Показано, что биосинтез П-5-Ф зависит от содержания жира или жирных кислот в пище: при употреблении жирной пищи активность пиридоксаламинотрансферазы печени у интактных крыс снижается [56]. За счет ускорения кинуренинового пути обмена триптофана его диабетогенные метаболиты могут накапливаться при стрессе [1–3]. Между тем инъекция 10 мг витамина  $B_6$  в условиях опыта уменьшала экскрецию кантуреновой кислоты до 2,03 мг [41]. Без введения витамина  $B_6$  количество выделенной за 24 ч у крыс кислоты составило 8,42 мг. У. Kotake в 1968 г. установил, что жирные кислоты подавляют образование П-5-Ф из витамина  $B_6$  и тем самым инициируют нарушения триптофанового обмена, что усиливает образование кантуреновой кислоты. Внутривентрикулярное введение мышам 200 мг/кг эндогенно образуемой кантуреновой кислоты сопровождалось развитием сахарного диабета [40]. Удалось получить временную гипергликемию у кроликов путем введения им кантуреновой кислоты [39]. Однако синтетическая кантуреновая кислота в дозе 200 мг/кг не вызывала у собак и кроликов развития диабета [77]. В то же время, если животные предварительно получали большое количество жира, то назначение кантуреновой или кинуреновой кислоты сопровождалось гипергликемией и развитием гистологических изменений, типичных для экспериментального сахарного диабета [29, 48, 49, 73, 77]. Между тем не удалось вызвать нарушения углеводного обмена у крыс и кроликов при однократном или повторном назначении им кантуреновой кислоты или при содержании их на диете, лишенной витамина  $B_6$  [22].

Использование диеты, содержащей триптофан в количестве 10 мг/кг, в сочетании с гиповитаминозом  $B_2$  [37] сопровождалось развитием гипергликемии и кантуренурии. Аналогичный результат был получен при использовании 10 мг/кг триптофана на фоне гиповитаминоза  $B_6$ . В последующем к диете У. Kotake добавлял в рацион животных витаминную смесь, а именно: витамин  $B_1$  — 3,3 γ, никотиновая кислота — 10,0 γ, холин — 16,6 γ, инозитол — 333,0 γ, Р-аминобензойная кислота — 200,0 γ, рибофлавин — 6,6 γ. У крыс, содержащихся на диете по методу У. Kotake, через 1 ч уровень гликемии значительно повышался. В последующем гипергликемия принимала стойкий характер. Параллельно возникали симптомы глюкозурии и полиурии. У животных появлялась склонность к увеличению массы тела, в среднем от 140 до 220 г, с последующим развитием ожирения до 260 г. Уровень кантуренурии за 1 сут составлял в среднем 2–3 мг [41].

Исследование гистроструктуры срезов ткани поджелудочной железы подопытных животных позволило выявить заметные изменения в В-клетках панкреатических островков. Обна-

руживались слабоокрашенные и умеренно гранулированные В-клетки, вакуолизация и разрушение цитоплазмы, гидропическая дистрофия, изменения ядер [14, 31, 33, 35, 37].

Установлено, что повышение уровня глюкозы крови, помимо ксантуреновой кислоты, вызывает кинуреновая кислота [52], конечным продуктом которой является хиналидиновая кислота [69]. Ксантуреновая кислота бесферментативным путем превращается в конечный продукт обмена — 8-оксихиналидиновую кислоту [70], которая обладает диабетогенными свойствами. Другие триптофановые метаболиты, такие как хиналидиновая, ксантуреновая и кинуреновая кислоты, обладают инсулиноспособствующей активностью [58, 59]. Это проявляется массивным освобождением инсулина из изолированных островков в первые 30 мин после начала инкубации и незначительным — в последующий час. Присутствие хиналидиновой кислоты практически полностью подавляет вторую фазу освобождения инсулина [58]. При инкубации инсулина и ксантуреновой кислоты образуется стойкий комплекс, выделенный на сефадексе [41, 43]. Флюориметрические исследования указывают на связывание двух молей ксантуреновой кислоты с димером инсулина. Гормональная активность этого комплекса составляет лишь 49% активности нативного инсулина [41, 42] и возрастает при добавлении в среду ионов цинка [43, 44, 72].

Е. MuraKami [53, 54] показал, что инкубация ксантуреновой кислоты с инсулином сопровождается образованием двух комплексов, которые ему удалось выделить и очистить. В одном из них инсулин связан с 1 молекулой ксантуреновой кислоты, в другом — уже с 1,5. Вероятно, подобные комплексы, активность которых составляет лишь 50% активности инсулина, могут образовываться не только *in vitro*, но и в организме. Ксантуреновая кислота легко соединяется с инсулином в сыворотке крови, не нарушая при этом структуру инсулина. Этот комплекс отличается значительной стабильностью [41]. Полагают, что связь осуществляется за счет атома цинка с имидазольной группой в молекуле инсулина [40, 41]. Ксантуреновая кислота проявляет особую тропность к ионам цинка [26]. Добавляя ионы цинка к сыворотке крови, содержащей комплексы ксантуреновой кислоты и инсулина, удалось восстановить активность гормона [45].

Приведенные выше данные о диабетогенных свойствах ксантуреновой кислоты интересны прежде всего тем, что в отличие от других диабетогенных химических соединений ксантуреновая кислота способна образовываться и образуется в организме человека и животных при относительно несложных нарушениях диеты, а также при дефиците витамина В<sub>6</sub>.

#### О диабетогенном действии производных 8-оксихинолина

Известно, что как химическое соединение ксантуреновая кислота относится к производным 8-оксихинолина (рис. 2). Между тем К. Okamoto и I. Kadota [27, 61, 62] удалось вызвать экспериментальный диабет с помощью 8-оксихинолина. К. Okamoto [59] показал, что 8-оксихинолин и несколько его производных способны вызывать тяжелый диабет. Позднее было установлено, что многие другие дериваты 8-оксихинолина обладают диабетогенными свойствами: 8-пара(толуолсульфониламино)хинолин, 8-пара(бензолсульфониламино)хинолин, 8-пара(метансульфониламино)хинолин, 5-пара(ацетаминифенилазо)-8-оксихинолин, 8-гидроксихиналидин и 5-амино-8-гидроксихинолин. Парентеральное введение этих веществ в дозах от 30 до 100 мг/кг сопровождалось быстрым (в течение 1—3 сут) развитием тяжелого экспериментального диабета [9, 25, 46].

Было обращено внимание на тот факт, что 8-оксихинолин является комплексобразующим соединением. Еще в 1947 г. А. Albert [17] сообщил, что 8-оксихинолин, который сам по себе не является токсичным соединением, в присутствии ионов металлов становится весьма токсичным для клеток; 6 его изомеров, не содержащих в положении 8 активных групп, не были способны образовывать хелатные комплексы с металлами и не являлись токсичными для клеток. G. Zentmyer [80] выдвинул предположение о том, что токсический эффект 8-оксихинолина является результатом его способности связывать и выводить из клеток ионы металлов. Однако S. Rubbo и соавт. и А. Albert и соавт. [18, 68] установили, что токсический эффект 8-оксихинолина связан с его способностью образовывать комплексные соединения с ионами металлов. Обнаружено, что хелаты, состоящие из 1 молекулы 8-оксихинолина и 1 атома металла (1:1), являются наиболее токсичными для клеток [17].

Исследования механизмов диабетогенного действия производных 8-оксихинолина Я. А. Лазарисом и соавт. [8—11] показали, что только его производные, имевшие в положении 8 их молекулы гидроксильную или другую активную группу, содержащую атомы серы или кислорода, могли вызывать экспериментальный диабет благодаря способности формировать токсичные комплексы с ионами цинка в цитоплазме В-клеток. Экстракция этих групп из положения 8 или их инактивация со-

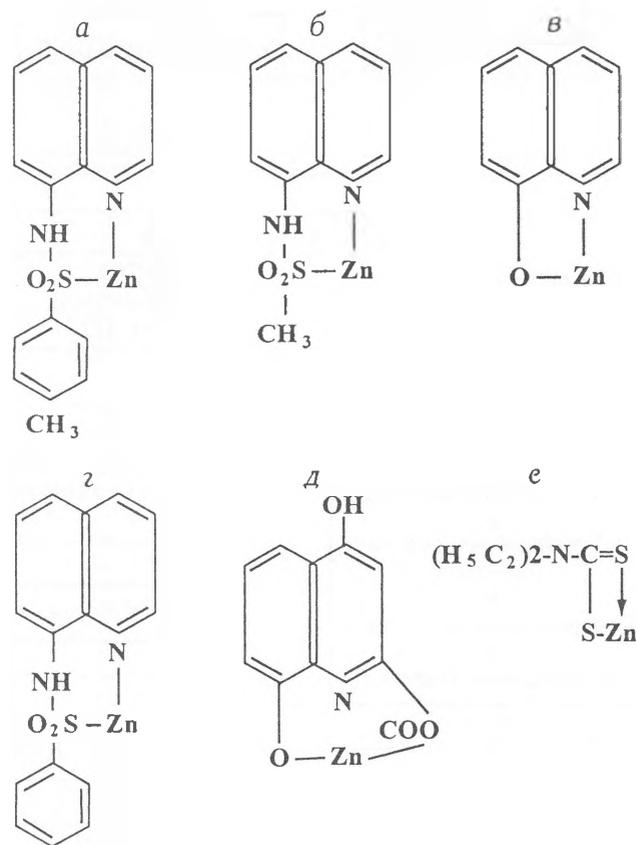


Рис. 2. Производные 8-оксихинолина.

а — комплекс 8-пара(толуолсульфониламино)хинолина (8 ТСАХ) с Zn (1:1). Разрушает В-клеток, вызывая развитие экспериментального диабета; б — комплекс 8-метан(сульфониламино)хинолина (8 МСАХ) с Zn (1:1). Вызывает разрушение В-клеток и развитие экспериментального диабета; в — комплекс 8-оксихинолина с Zn (1:1). Вызывает разрушение В-клеток и развитие экспериментального диабета; г — комплекс 8-бензол(сульфониламино)хинолина (8 БСАХ) с Zn (1:1). Вызывает разрушение В-клеток и развитие экспериментального диабета; д — комплекс ксантуреновой кислоты (КК) с Zn (1:1). КК — диабетогенное вещество, оказывающее прямое повреждающее действие на В-клетки; е — комплекс диэтилдитиокарбамата натрия с Zn (2:1) нетоксичен для В-клеток.

провождались полным исчезновением диабетогенных свойств производных 8-оксихинолина, включая ксантуреновую кислоту [38]. Необходимо было вернуть активную группу в положение 8, чтобы восстановить диабетогенную активность ксантуреновой кислоты. Детальное изучение динамики образования и диссоциации комплексов в цитоплазме В-клеток показало, что они формируются сразу после инъекции и полностью распадаются через 1,5—2 ч после образования, причем ионы цинка остаются в цитоплазме В-клеток и способны к повторному связыванию с диабетогеном [12]. Установлено, что присутствие хелатов в цитоплазме В-клеток в течение первых 15—20 мин после их формирования ведет к развитию тяжелых и необратимых изменений в клетке с развитием первичной инсулиновой недостаточности в течение 1—2 дней [12, 13].

Интересным является тот факт, что некоторые из диабетогенных производных 8-оксихинолина формируют с ионами цинка комплексы, способные давать яркую люминесценцию в ультрафиолетовых лучах. Это обстоятельство было использовано в качестве основы для разработки строго специфичных и высокочувствительных гистохимических люминесцентных методов выявления ионов цинка в цитоплазме В-клеток и в других тканях, содержащих ионы этого металла [4].

#### О механизмах диабетогенного действия ксантуреновой кислоты

Более 40 лет тому назад Y. Kotake обратил внимание на большое сходство химического строения молекулы ксантуреновой кислоты с другими диабетогенными производными 8-оксихинолина. Он предположил, что активная ОН-группа в положении 8 молекулы ксантуреновой кислоты имеет связь с ее диабетогенными свойствами [34, 36]. В 1957 г. Y. Kotake и M. Kato подтвердили тот факт, что ксантуреновая кислота обладает диабетогенными свойствами лишь в том случае, если в положении 8 хинолинового кольца фиксирована ОН-группа. Экстракция

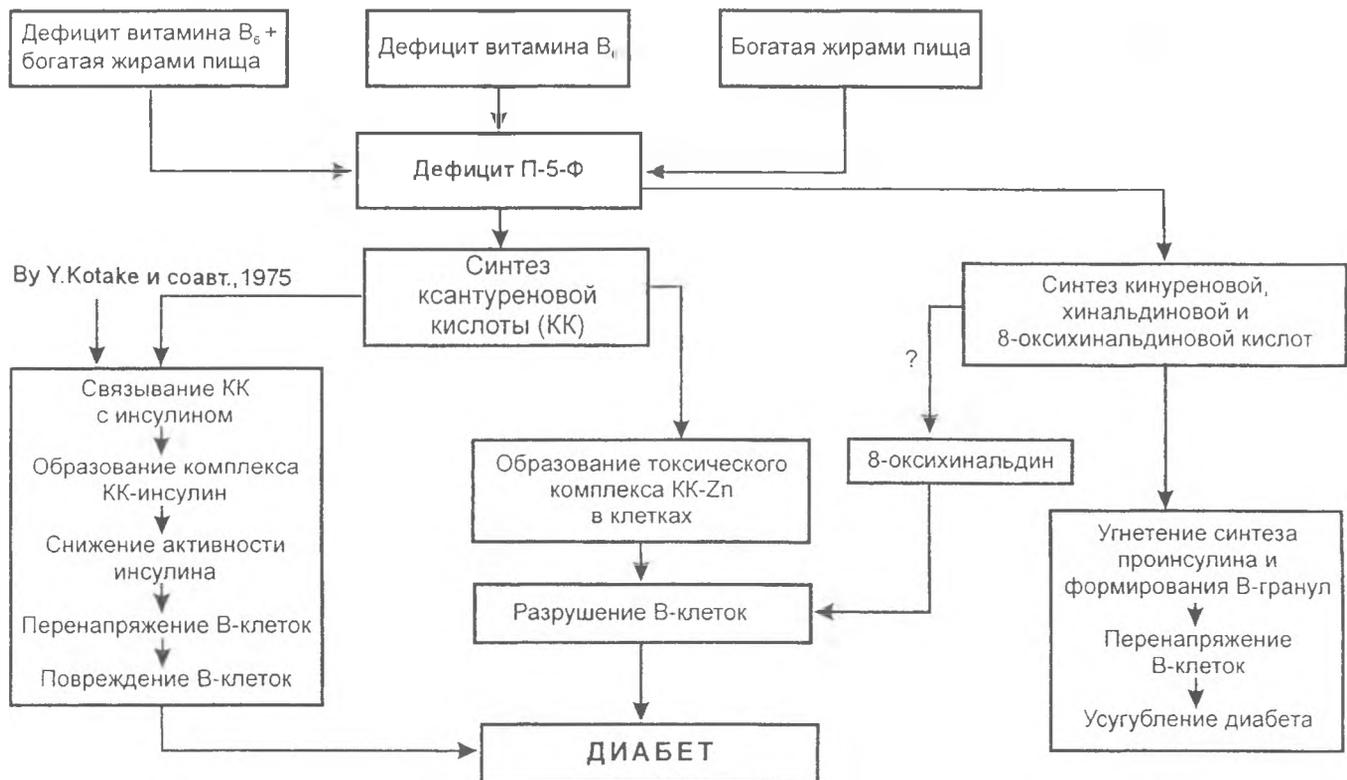


Рис. 3. Схема механизмов диабетогенного действия ксантуруеновой кислоты.

или замена ее другой группой сопровождались полной потерей ею диабетогенных свойств [38].

G. Weitzel и соавт. подтвердили, что ксантуруеновая кислота формирует с ионами цинка хелатный комплекс состава 1:1, и атом цинка при этом фиксируется между гидроксильной и карбоксильной группами хинолинового кольца. Как известно, именно такой тип комплекса металла с дериватами 8-оксихинолина является наиболее токсичным для клетки [17].

E. Murakami и Y. Kotake исследовали взаимодействие между инсулином и ксантуруеновой кислотой. Впервые доказательства способности ксантуруеновой кислоты связывать инсулин в опытах *in vitro* были представлены E. Murakami [44]. Комплекс был выделен на сефадексе.

На основе полученных результатов Y. Kotake, T. Ueda и соавт. предложили в виде следующей схемы свой взгляд на понимание механизмов диабетогенного действия ксантуруеновой кислоты (рис. 3, левая часть).

T. Ueda и соавт. [72] попутно обнаружили, что после диссоциации комплекса ксантуруеновая кислота—инсулин формируется новый комплекс ее с ионами цинка, однако соответствующего внимания данному факту не придали, и это соединение не было исследовано. В опытах *in vitro* было показано, что ксантуруеновая кислота связывает цинк В-клеток, одновременно оказывая непосредственное повреждающее влияние на них [14, 50, 51].

Дефицит витамина B<sub>6</sub> усиливает образование не только ксантуруеновой кислоты. Конечным продуктом является 8-оксихинальдиновая кислота, образующаяся из ксантуруеновой кислоты, тогда как кинуреновая кислота превращается в хинальдиновую кислоту. Оба этих соединения обладают инсулиносвобождающей активностью, стимулируя освобождение инсулина из изолированных панкреатических островков [59]. С другой стороны, эти метаболиты тормозят формирование В-гранул в результате блокирования ионов цинка в В-клетках. 8-Оксихинальдиновая кислота в этом отношении менее эффективна [60]. Кроме того, ксантуруеновая кислота тормозит синтез инсулина в результате угнетения связывания инсулина с цинком [63]. Между тем 8-оксихинальдин, являющийся дериватом 8-оксихинолина, обладает диабетогенными свойствами и способен вызывать гипергликемию и развитие дегенеративных изменений в В-клетках [61].

Диабет, вызываемый производными 8-оксихинолина, может быть предотвращен с помощью предварительного связывания островкового цинка недиабетогенными комплексобразующими веществами либо путем мобилизации ионов этого металла из В-клеток перед введением диабетогенного комплексобразующего реагента. Предварительное связывание ионов цинка с

недиабетогенным хелатообразователем при этом надежно защищает В-клетки от разрушения в течение 10—12 ч. Такой метод защиты, использовавшийся при изучении механизмов развития экспериментального диабета, не имеет реальной перспективы практического использования, равно как и метод мобилизации ионов цинка из В-клеток. Это связано с тем, что практически невозможно и нецелесообразно держать ионы цинка в В-клетках в постоянно связанном состоянии с недиабетогенными хелатообразователями либо постоянно выводить ионы этого металла из цитоплазмы В-клеток. Таким образом, несмотря на то что путем предварительной элиминации или связывания островкового цинка с недиабетогенными комплексобразующими веществами в эксперименте удается в 95—100% случаев предупредить развитие диабета, вызываемого хелатообразователями, такой способ малоприменим в отношении ксантуруеновой кислоты. Между тем известно, что образование в организме ксантуруеновой кислоты может быть предотвращено или уменьшено путем введения витамина B<sub>6</sub>. Этот путь предупреждения развития ксантуруенового диабета представляется, по-видимому, одним из более перспективных. Он, кроме того, не требует дополнительных исследований фундаментального характера, кающихся разработок, связанных с применением витамина B<sub>6</sub>.

В отличие от всех других моделей экспериментального диабета, вызываемого диабетогенными производными 8-оксихинолина, которые после одномоментного введения абсолютно диабетогенной дозы вещества уже через 1—2 сут приводят к разрушению большей части В-клеток и развитию тяжелого диабета, ксантуруеновый диабет развивается постепенно, по характеру проявлений напоминая скорее диабет типа 2, а не типа 1, который вызывают другие дериваты 8-оксихинолина. Вероятно, это объясняется тем, что в результате нарушений триптофанового обмена ксантуруеновая кислота образуется в небольших количествах, не способных вызвать одномоментно поражение большей части В-клеток, но синтезируется при этом постоянно, в течение длительного времени.

Интерес к диабету, вызываемому ксантуруеновой кислотой, возрастает, если учесть следующие 3 обстоятельства.

1. Ксантуруеновая кислота в отличие от всех других диабетогенных дериватов 8-оксихинолина образуется в организме человека при относительно несложных нарушениях диеты.

2. Она появляется в значительных количествах в моче не только у больных сахарным диабетом, особенно в среднем и пожилом возрасте, но и у лиц этого же и, что чаще, более старшего возраста, не имеющих на момент определения диагноза сахарного диабета. Известно между тем, что наибольшая заболеваемость диабетом типа 2 отмечается среди лиц пожилого возраста.

3. Среди лиц пожилого возраста, не имеющих диагноза сахарного диабета, а также среди тех, кто страдает им, часто обнаруживается дефицит содержания в организме витамина B<sub>6</sub>, что является причиной усиленного образования ксантуреновой кислоты.

Исследования механизмов диабетогенного действия ранее изученных диабетогенных производных 8-оксихинолина, которые не могут образовываться в организме и возможность поступления которых в организм человека крайне низка, имеют чисто теоретическое значение. Вместе с тем их результаты с учетом того, что ксантуреновая кислота является одним из дериватов 8-оксихинолина, позволяют глубже понять механизмы ее действия. Ксантуреновая кислота, таким образом, заставляет обратить на себя внимание как на фактор, который может иметь определенное значение в патогенезе сахарного диабета человека.

На основе анализа результатов, полученных на сегодняшний день, предлагается следующее понимание механизмов диабетогенного действия ксантуреновой кислоты (см. рис. 3).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесова Т. С., Свиридова Е. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1980. — Вып. 6. — С. 857—863.
2. Аяферова В. А., Раскин И. М. // Вопр. мед. химии. — 1962. — № 1. — С. 20—22.
3. Апросина З. Г., Серов В. В. // Тер. арх. — 1995. — Т. 67, № 5. — С. 77—80.
4. Божеевский Е. А., Серебрякова Г. В. // Химические реактивы и препараты. — М., 1961. — С. 36—42.
5. Горбачева Л. Н. // Акуш. и гин. — 1989. — № 11. — С. 16—20.
6. Джиоев Ф. К. // Материалы 7-й и 8-й научной конференции онкологов. — Л., 1976. — С. 41—42.
7. Кнапп Д. Е., Вельтицев Ю. И., Барашиев И. П. // Вопр. охр. мат. — 1978. — Т. 23, № 10. — С. 51—56.
8. Красавин И. А., Бавельский З. Е., Лазарис Я. А., Дзиомко В. М. // Пробл. эндокринологии. — 1969. — № 3. — С. 102—105.
9. Лазарис Я. А., Лазарис А. Я. // Там же. — 1967. — Т. 13, № 3. — С. 75—81.
10. Лазарис Я. А. // Пат. физиол. — 1968. — № 6. — С. 38—42.
11. Лазарис Я. А., Бавельский З. Е. // Там же. — 1970. — № 2. — С. 44—48.
12. Лазарис Я. А., Мейрамов Г. Г. // Пробл. эндокринологии. — 1974. — № 5. — С. 90—94.
13. Мейрамов Г. Г., Труханов Н. И. // Там же. — 1975. — № 6. — С. 92—95.
14. Мейрамов Г. Г., Конерт К.-Д., Андреева А. П. // Бюлл. экпер. биол. — 1997. — № 6. — С. 669—672.
15. Рудзит В. К. Диабетогенные метаболиты триптофана как причина сахарной болезни. — Рига, 1981.
16. Шарафутдинов Х. Х. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 1. — С. 13—15.
17. Albert A., Rubbo S. et al. // Brit. J. exp. pathol. — 1947. — Vol. 28. — P. 69—70.
18. Albert A., Gibson M. et al. // Ibid. — 1953. — Vol. 34. — P. 119—121.
19. Coppini O., Comurri A. // Amer. J. clin. Med. — 1954. — N 6. — P. 673—683.
20. Crepaldi G., Allegri G. et al. // Acta vitaminol. enzymol. — 1975. — Vol. 29. — P. 140—144.
21. Davis R., Calder J. et al. // Pathology. — 1976. — N 2. — P. 151—156.
22. Gandin-Harding F., Blum J. // Arch. Sci. Physiol. — 1964. — Vol. 18, N 1. — P. 49—58.
23. Glaser H., Mueller T. et al. // Arch. Biochem. — 1951. — Vol. 33. — P. 243—247.
24. Hattori M., Koyama S. et al. // Intern. Meet. Trypt. Metab. — 2-nd Ed. — Madison, 1977. — P. 32.
25. Ichioka T., Kobe J. // Med. Sci. — 1958. — Vol. 4, N 2. — P. 121—138.
26. Ikeda S., Kotake Y. // Ital. J. Biochem. — 1986. — Vol. 35, N 4. — P. 232—241.
27. Kadota I., Abe T. // J. Lab. clin. Med. — 1954. — Vol. 43, N 3. — P. 375—385.
28. Katori F., Fujinaga Y. et al. // Yonago Acta Med. — 1959. — Vol. 3. — P. 146.
29. Kotake Y. // J. Osaka Med. School. — 1953. — Vol. 14. — P. 51—60.
30. Kotake Y., Inada T. // J. Biochem. — 1953. — Vol. 40, N 3. — P. 287—289.
31. Kotake Y., Inada T. // Ibid. — P. 291—294.
32. Kotake Y., Tani S. // Ibid. — P. 295—298.

33. Kotake Y., Inada T. // Ibid. — 1954. — Vol. 41. — P. 255—261.
34. Kotake Y., Nogami K. // Ibid. — P. 621—624.
35. Kotake Y., Mori T. // Proc. Jap. Acad. — 1955. — Vol. 31, N 4. — P. 247—251.
36. Kotake Y., Kato M. // Ibid. — 1956. — Vol. 32, N 5. — P. 361—363.
37. Kotake Y. // Clin. Chem. — 1957. — Vol. 3, N 4. — P. 432—446.
38. Kotake Y., Kato M. // J. Biochem. — 1957. — Vol. 44, N 2. — P. 787—795.
39. Kotake Y., Kido R. // Proc. Jap. Acad. — 1960. — Vol. 49, N 7. — P. 439—444.
40. Kotake Y., Sotokawa Y. et al. // J. Biochem. — 1968. — Vol. 63, N 5. — P. 578—581.
41. Kotake Y., Sotokawa Y. et al. // Ibid. — Vol. 64. — P. 895—896.
42. Kotake Y., Murakami E. // Amer. J. clin. Nutr. — 1971. — Vol. 24, N 7. — P. 826—829.
43. Kotake Y., Ueda T. et al. // Acta vitaminol. enzymol. — 1975. — Vol. 29. — P. 236—239.
44. Kotake Y., Ueda T. et al. // J. Biochem. — 1975. — Vol. 77, N 3. — P. 685—687.
45. Kotake Y., Ueda T. et al. // Intern. Meet. Trypt. Metab. — 2-nd Ed. — Madison, 1977. — P. 31.
46. Kusuzaki I. // Shikoku Acta Med. — 1975. — Vol. 2. — P. 155—170.
47. Lepkovsky S., Robox E. et al. // J. biol. chem. — 1943. — Vol. 149. — P. 195—201.
48. Markees S. // Helv. physiol. pharmacol. Acta. — 1954. — Vol. 12, N 4. — P. 80—83.
49. Mason V. // Diabetes. — 1956. — N 6. — P. 486—489.
50. Meyramov G. et al. // Can. J. pharm. Ther. — 1994. — Vol. 72. — P. 602.
51. Meyramov H. et al. // Transplant. Proc. — 1998. — Vol. 30, N 6. — P. 2682—2684.
52. Mirsky I. A., Perisutti G. et al. // Endocrinology. — 1957. — Vol. 60, N 10. — P. 318—324.
53. Murakami E. // J. Biochem. — 1968. — Vol. 63, N 5. — P. 573—577.
54. Murakami E. // Acta vitaminol. enzymol. — 1975. — Vol. 29, N 1—6. — P. 210—242.
55. Musajo S. // Atti. Acad. Lincei. — 1935. — Vol. 21. — P. 368—370.
56. Nakahara I., Watanabe Y. et al. // J. Biochem. — 1961. — Vol. 49, N 5. — P. 343—347.
57. Oka M., Lefparen V. // Acta med. scand. — 1963. — Vol. 173. — P. 361—364.
58. Okamoto H., Mijamoto S. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1974. — Vol. 59, N 4. — P. 623—628.
59. Okamoto H. // Acta vitaminol. enzymol. — 1975. — Vol. 29. — P. 227—231.
60. Okamoto H. // Int. Meet. Trypt. Metab. — 2-nd Ed. — Madison, 1977. — P. 29.
61. Okamoto K. // Tohoku J. exper. Med. — 1955. — Vol. 61, Suppl. 3. — P. 27—33.
62. Okamoto K. // Diabetes Mellitus. Theory and practice. — New York, 1970. — P. 230—258.
63. Okamoto K. // Tohoku J. exper. Med. — 1975. — Vol. 61, Suppl. 3. — P. 1—61.
64. Price J., Brown R. et al. // J. clin. Invest. — 1957. — Vol. 36. — P. 1600—1607.
65. Prince S., West A. // J. Pharmacol. — 1960. — Vol. 12, N 10. — P. 617—623.
66. Ranke A., Spellacy W. // Amer. J. Gynecol. — 1977. — N 6. — P. 599—602.
67. Rose D., Toseland P. // Metabolism. — 1973. — Vol. 22, N 2. — P. 165—171.
68. Rubbo S., Albert A. et al. // Brit. J. exp. Pathol. — 1950. — Vol. 31. — P. 425—428.
69. Takamashi H., Kaihara M. et al. // J. biol. Chem. — 1956. — Vol. 223. — P. 705—708.
70. Takanashi H., Price J. // Ibid. — 1958. — Vol. 233. — P. 150—153.
71. Takaoka Y., Yamagushi N. et al. // Sashinigaku. — 1967. — N 11. — P. 19—25.
72. Ueda T., Goda K. et al. // J. Biochem. — 1977. — Vol. 82, N 1. — P. 67—72.
73. Vanaga M., Wakayama H. // Med. Soc. — 1957. — N 4. — P. 635—642.
74. Vandelli F. // Amer. J. clin. Nutr. — 1951. — N 6. — P. 684—693.
75. Wachstein G., Gudaitis F. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1953. — Vol. 66, N 12. — P. 1207—1213.

76. Weber F., Wiss O. // Hoppe—Seylers Z. physiol. Chem. — 1963. — Bd 331. — S. 124—131.  
 77. Weitzel G., Budecke E. et al. // Ibid. — 1954. — Bd 298. — S. 169—184.  
 78. Wiss O., Weber F. // Vitam. and Horm. — 1964. — Vol. 22. — P. 495—501.

79. Zartman E., Barnes A. et al. // Amer. J. Gynecol. — 1955. — Vol. 70, N 3. — P. 645—649.  
 80. Zentmyer G. // Science. — 1944. — Vol. 100. — P. 294.

Поступила 02.03.99

## ◆ ЮБИЛЕИ

УДК 616.43:92 Делов

### ИВАН ИВАНОВИЧ ДЕДОВ (к 60-летию со дня рождения)



Исполнилось 60 лет со дня рождения выдающегося российского ученого, академика РАМН директора Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН, заведующего кафедрой эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова Дедова Ивана Ивановича.

И. И. Дедов родился 12 февраля 1941 г. в селе Дмитришевка Воронежской области. В 1964 г. окончил Воронежский медицинский институт, в 1967—1982 гг. был аспирантом, научным сотрудником, старшим научным сотрудником Института медицинской радиологии, Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР. В 1976 г. защитил докторскую диссертацию, а в 1987 г. утвержден в звании профессора. В 1982—1988 гг. заведовал курсом эндокринологии на кафедре внутренних болезней I ММИ им. И. М. Сеченова. В 1988 г. И. И. Дедов организовал кафедру эндокринологии этого института (ныне ММА им. И. М. Сеченова), которой заведует и в настоящее время.

С 1988 г. И. И. Дедов — директор Всесоюзного эндокринологического научного центра АМН СССР (с 1992 г. — ЭНЦ РАМН). В 1991 г. был избран членом-корреспондентом, а в 1994 г. — действительным членом (академиком) РАМН.

И. И. Дедов возглавил отечественную эндокринологию на сложном этапе ее развития. Под его руководством клиническая эндокринология, узкая, во многом второстепенная область, приобрела в настоящее время значение фундаментальной и приоритетной клинической дисциплины.

В работе крупных исследователей трудно отделить собственную научную деятельность от организационной, у клинициста же оба эти вида деятельности подчинены интересам больного. Конец 80-х — начало 90-х годов — период, когда И. И. Дедов возглавил ЭНЦ РАМН, стал переломным в истории отечественной эндокринологии. В труднейшее в экономическом отношении время, в период распада множества академических научных коллективов И. И. Дедову удалось консолидировать отечественных эндокринологов, выбрать приоритеты, умело поддержать те "зоны роста", которые открыли новые горизонты в эндокринологии.

В качестве приоритетных были поставлены социально наиболее значимые задачи, связанные с проблемами диабетологии: генетика и иммунология сахарного диабета и его осложнений. Именно организовав наиболее рациональные исследования в диабетологии и добившись кооперации с передовыми исследователями за рубежом, И. И. Дедов создал принципиально новую модель работы в клинической эндокринологии, была организована — полностью открытая для международного сотрудничества, быстро и эффективно работающая команда единомышленников, решающая наиболее острые клинические проблемы и немедленно распространяющая опыт работы по регионам. Первые школы диабета, первые кабинеты диабетической стопы, первые ассоциации больных, выступления молодых русских эндокринологов за рубежом, бои за качественный инсулин и средства самоконтроля, поддержка передовых организаторов здравоохранения и подготовка кадров для кафедральных коллективов регионов России. Сегодня это уже история.

Неоценимый опыт организации работы в такой социально значимой сфере, как диабетология, помог И. И. Дедову оперативно включиться в решение наиболее актуальной в настоящее время для Европы проблемы диагностики и лечения йоддефицитных состояний, направленное на обеспечение интеллектуально полноценного развития нового поколения граждан России. И. И. Дедов принял эстафету борьбы с йоддефицитными заболеваниями от такого корифея отечественной эндокринологии, как О. В. Николаев. Под руководством И. И. Дедова изучаются аутоиммунные и опухолевые заболевания шитовидной железы, различные клинические формы радиационно-индуцированных заболеваний.

И. И. Дедов внес неоценимый вклад в изучение гипоталамо-гипофизарных заболеваний, в том числе аденом гипофиза, был пионером внедрения в клиническую эндокринологию магнитно-резонансной томографии. Под его руководством организовано отделение нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН, широко внедряются передовые технологии микрохирургии гипофиза, новые методы медикаментозной терапии аденом гипофиза и заместительной терапии недостаточности гормона роста.

И. И. Дедов является руководителем Федерального диабетологического центра Минздрава РФ, координатором 8 научно-практических программ, в том числе федерального уровня (Федеральная целевая программа "Сахарный диабет"), членом президиума РАМН, заместителем академика-секретаря ОКМ РАМН, председателем Межведомственного научного совета по комплексной проблеме "Эндокринология" РФ, руководителем Сотрудничающего центра ВОЗ по сахарному диабету, экспертом ВОЗ по сахарному диабету, президентом Российской ассоциации эндокринологов, главным редактором журнала "Сахарный диабет"; членом редколлегий ряда медицинских журналов, в том числе и журнала "Проблемы эндокринологии".

И. И. Дедов, возглавив отечественную эндокринологию, приложил максимум усилий для обеспечения роста молодых исследовательских кадров. Качественный и количественный рост научных работ в эндокринологии в последнее десятилетие — это во многом результат систематической работы по максимальной интеграции отечественной клинической эндокринологии в общемировую, результат реорганизации педагогической деятельности как на додипломном уровне, так главным образом и на последипломном. Отечественным специалистам стали доступны новейшие достижения в области диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы. На протяжении 20 лет И. И. Дедов ведет преподавательскую работу вначале на курсе эндокринологии кафедры внутренних болезней, а затем на кафедре эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова. В 1999 г. И. И. Дедовым организован курс диабетологии последипломного обучения при кафедре эндокринологии ФППО ММА им. И. М. Сечено-

ва. Под его руководством защищены 12 докторских и 32 кандидатские диссертации. Под руководством акад. РАМН И. И. Дедова разработаны и внедрены в широкую клиническую практику оптимальные алгоритмы современной диагностики и лечения эндокринных заболеваний, в том числе сахарного диабета, щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарной и репродуктивной систем.

И. И. Дедов является автором более 350 научных работ, в том числе 20 монографий, руководств и учебника эндокрино-

логии для студентов медицинских вузов. И. И. Дедов — клиницист-эндокринолог широкого профиля, неутомимый исследователь, талантливый организатор. Эндокринологи, врачи других специальностей, члены редколлегии журнала "Проблемы эндокринологии" поздравляют Ивана Ивановича Дедова с юбилеем и желают ему сил и здоровья для продолжения интенсивной и благородной работы на благо наших пациентов и нашей Родины.

УДК 616.4:92 Исламбеков

## РАДЖАБ КАПЛАНОВИЧ ИСЛАМБЕКОВ (к 75-летию со дня рождения)



Исполнилось 75 лет со дня рождения известного ученого-эндокринолога, консультанта Эндокринологического научного центра РАМН, члена-корреспондента Российской АМН, лауреата Ленинской премии, заслуженного деятеля науки Республики Узбекистан, доктора медицинских наук, профессора Раджаба Каплановича Исламбекова.

Р. К. Исламбеков в 1947 г. окончил Ташкентский медицинский институт, а в 1950 г. — аспирантуру.

Р. К. Исламбеков был одним из организаторов Института краевой медицины (ныне Институт эндокринологии) в Ташкенте, в котором он проработал 18 лет — сначала руководителем лаборатории, затем заведующим отделом эндокринологии и директором института.

В 1961 г. он защитил докторскую диссертацию "Клинико-морфологическое исследование эндемического зоба".

Р. К. Исламбеков — талантливый ученый, научные интересы которого сосредоточены в области физиологии и патологии щитовидной железы, проблемы эндемического зоба. Он один из пионеров внедрения в СССР методов диагностики и лечения болезней щитовидной железы радиоактивным йодом. Р. К. Исламбеков предложил и обосновал концепцию о роли йода и других микроэлементов в мультифакториальной этиологии эндемического зоба, на основе которой создан препарат для профилактики и лечения эндемического зоба. Р. К. Исламбеков является организатором многих экспедиций по изучению этиологии, патогенеза и распространенности эндемического зоба в Узбекистане, проведения массовой йодной профилактики, в результате чего заболеваемость эндемическим зобом в данном регионе резко снизилась.

Р. К. Исламбеков — автор более 150 научных работ по различным проблемам эндокринологии, в том числе 7 монографий. Он внес большой вклад в подготовку высококвалифицированных кадров эндокринологов. Под его руководством подготовлены 20 докторских и кандидатских диссертаций.

Раджаб Капланович пользуется заслуженным авторитетом среди специалистов в нашей стране и за рубежом. В 1994 г. он избран академиком Международной академии информатизации.

Ученые-медики, врачи, медицинская общественность знают профессора Р. К. Исламбекова и по его лирическим и философским произведениям, которые многократно публиковались на страницах "Медицинской газеты", "Медицинского вестника".

Трудовая деятельность Р. К. Исламбекова получила высокую правительственную оценку. Он награжден орденом Трудового Красного Знамени, многими медалями.

Поздравляя Р. К. Исламбекова с юбилеем, коллектив Эндокринологического научного центра РАМН желает ему доброго здоровья, многих лет плодотворной деятельности, большого личного счастья.

**МИХАИЛ ЕФИМОВИЧ ЗЕЛЬЦЕР (к 70-летию со дня рождения)**

Михаил Ефимович Зельцер — врач-эндокринолог, доктор медицинских наук, профессор родился 23 сентября 1930 г. в Ленинграде. В 1954 г. окончил лечебный факультет I Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. Трудовую деятельность начинал санитаром центрального приемного покоя больницы им. Эрисмана в 1949 г., а затем грузчиком на заводе "Лесопильщик". После окончания института работал в Испульской районной больнице Гурьевской области (с. Кулагино) врачом-терапевтом, а затем главным врачом; с 1957 г. — врачом-терапевтом Ванновской районной больницы Южно-Казахстанской области, в 1959—1960 гг. — врачом городской станции скорой помощи в Алма-Ате.

В 1960 г. М. Е. Зельцер поступил в аспирантуру НИИ краевой патологии. В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию "Функциональные состояния щитовидной железы при экспериментальной свинцовой интоксикации". Далее, до 1990 г., он работал в том же институте младшим научным сотрудником, заведующим отделением эндемического зоба, заместителем директора по науке (с 1965 по 1968 г. — заведующим отделением радиологии ЦНИЛ АГМИ).

С 1990 по 1997 г. М. Е. Зельцер был заведующим вновь организованной кафедрой эндокринологии в Алматинском государственном институте усовершенствования врачей. Основные научные направления его деятельности — эндокринные последствия йодного дефицита, эпидемиология заболеваний, эндокринные сдвиги при профессиональных заболеваниях (профессиональная эндокринология), эффективные методы лечения сахарного диабета.

Под научным руководством профессора М. Е. Зельцера подготовлены и успешно защитили диссертации 18 кандидатов и 4 доктора наук. Он автор более 230 научных публикаций, в том числе 7 монографий, 4 изобретений. Под его редакцией вышло более 10 научных сборников.

Профессор М. Е. Зельцер выполняет большую научно-организационную работу, является членом Международной и Европейской ассоциаций диабетологов. В последние 2 года он президент Центрально-Азиатской ассоциации диабетологов.

В 1979 г. М. Е. Зельцер защитил докторскую диссертацию "Эндемическая гиперплазия щитовидной железы и резистентность к инфекции" в Киеве. В 1980 г. доктору М. Е. Зельцеру присвоено звание профессора, в 1998 г. — академика Академии профилактической медицины Казахстана.

Ученики профессора М. Е. Зельцера заведуют кафедрами, отделами во многих научно-исследовательских институтах. За 10 лет работы кафедры (курса) подготовлено 1140 курсантов.

Под редакцией профессора М. Е. Зельцера впервые в республике подготовлен "Медико-экологический атлас Казахстана".

Он первый президент ДАРК, председатель медицинского совета ДАРК.

Труд профессора М. Е. Зельцера по достоинству оценен, он награжден медалями "За трудовую доблесть", "За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина", значками "Житель блокадного Ленинграда", "Отличнику здравоохранения", "Победитель социалистического соревнования".

М. Е. Зельцер — консультант многих лечебных учреждений, в том числе Центральной больницы при Управлении делами Президента Республики Казахстан. С 1979 по 1996 г. он был главным эндокринологом Минздрава Республики Казахстан.

Сердечно поздравляем Михаила Ефимовича со славным юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, долгих лет жизни и дальнейшей плодотворной деятельности.

УДК 616.1/.4:92 Спесивцева

**ПАМЯТИ ВЕРЫ ГЕОРГИЕВНЫ СПЕСИВЦЕВОЙ**

На 87-м году жизни скончалась профессор Вера Георгиевна Спесивцева, заслуженный врач РСФСР, видный отечественный терапевт, внесшая большой вклад в развитие отечественной клиники внутренних болезней и прежде всего эндокринологии.

С 1943 по 1964 г. В. Г. Спесивцева работала в факультетской терапевтической клинике под руководством акад. АМН СССР В. Н. Виноградова, где выполнила оригинальные работы по применению радиоактивного йода у больных диффузным токсическим зобом. Ею написаны 5 монографий, некоторые из них и в наши дни являются руководством для врачей. Монография о применении  $^{131}\text{I}$  у больных диффузным токсическим зобом стала первой в России и является сейчас раритетом. И в настоящее время клиницисты пользуются методами лечения тиреотоксического зоба, разработанными В. Г. Спесивцевой.

С 1964 по 1967 г. Вера Георгиевна работала профессором на кафедре пропедевтики внутренних болезней I ММИ на базе ГКБ № 23 под руководством проф. И. И. Сивкова; с 1967 по 1987 г. — на кафедре факультетской терапии 2-го лечебного факультета на базе ГКБ № 61, с 1972 по 1987 г. была заведующей кафедрой.

В больницах № 23 и 61 Москвы ею были созданы радиоизотопные лаборатории для диагностики заболеваний щитовидной железы и другой патологии. Под ее руководством создан один из первых блоков интенсивной терапии больных с острым инфарктом миокарда.

Профессор В. Г. Спесивцева одна из первых в России привлекла внимание к проблеме диагностики ранних стадий сахарного диабета при беременности; изучала проблемы изменений микроциркуляции и гемостаза у больных диабетом; использовала искусственную поджелудочную железу — биостатор для лечения больных сахарным диабетом. Ею успешно разрабатывалась проблема полиорганной патологии при сахарном диабете и применения гипербарической оксигенации.

Большой вклад внесен В. Г. Спесивцевой в изучение питания человека. Многие работы Веры Георгиевны выполнены совместно с акад. АМН СССР В. Г. Барановым.

Будучи председателем Московского эндокринологического общества, В. Г. Спесивцева способствовала объединению научных исследований по эндокринологии, выполняемых в различных республиках бывшего СССР.

Долгое время она являлась заместителем главного редактора журнала "Советская медицина".

Под руководством Веры Георгиевны были подготовлены 11 докторов и 35 кандидатов медицинских наук. Особое внимание она уделяла преподаванию основ деонтологии.

Веру Георгиевну отличали исключительная скромность, доброжелательность, огромное желание передать свой богатый опыт врача молодым коллегам. Многие врачи помнят ее прекрасные лекции — образец глубокого размышления опытного педагога и клинициста.

За долготелый труд В. Г. Спесивцева награждена медалью "За трудовую доблесть". За время работы в ММА им. И. М. Сеченова ей неоднократно объявлялись благодарности министром здравоохранения СССР и ректором академии.

Светлая память о прекрасном и добром человеке, видном ученом, блестящем педагоге и враче Вере Георгиевне Спесивцевой навсегда сохранится в наших сердцах.

---

## **Два каталога — два варианта подписки**

Для более полного удовлетворения потребностей подписчиков издательство "Медицина" наряду с каталогом Агентства "Роспечать" включило свои журналы в Объединенный каталог Государственного комитета РФ по телекоммуникациям. Теперь подписчики могут получать наши журналы по адресной системе — заказными бандеролями (только в России).

### **Внимание!**

Подписные индексы и стоимость подписки по этим каталогам различаются, так же как и условия доставки. Спрашивайте каталоги на почте и выбирайте наиболее удобный для Вас вариант подписки!

---

## **Уважаемые читатели!**

Редколлегия журнала предполагает посвятить № 2 2001 г. обзорным статьям.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале "Проблемы эндокринологии" публикуются статьи по клинической и экспериментальной эндокринологии, содержащие новые данные. Журнал печатает статьи только по собственно эндокринологической проблеме (гистология, физиология, биохимия, этиология, патогенез, профилактика, лечение, эпидемиология эндокринных заболеваний, гормонотерапия, первичная патология эндокринной системы).

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами:

1. На 1-й странице указываются инициалы, фамилия автора, название статьи, лаборатория (отдел) и учреждение, из которого выходит статья, звание и ученая степень руководителя лаборатории (отдела) и учреждения.

2. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи подписывается всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса, телефона и факса (служебного или домашнего).

3. Объем оригинальной работы не должен превышать 7 стр. машинописного текста, заметок из практики — 3, лекций — 8—10, обзора литературы — 18—20, рецензий — 3.

При подготовке обзорных статей просьба ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания.

4. Объем графического материала минимальный. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения "верх", "низ". Требования к рисункам, представленным на магнитных носителях.

Черно-белые штриховые рисунки:

формат файла — TIFF (расширение \*.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, CorelDRAW, Adobe Illustrator и т. п.); режим — bitmap (битовая карта); разрешение — 600 dpi (пиксели на дюйм); серые заливки должны быть заменены на косую, перекрестную или иную штриховку или на черную заливку; рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от "пыли" и "царапин"; ширина рисунка — не более 180 мм, желательно не использовать ширины от 87 до 150 мм; высота рисунка — примерно не более 200 мм (с учетом запаса на подрисовочную подпись); размер шрифта подписей на рисунке — не менее 7 pt (7 пунктов); возможно использование сжатия LZW или другого; носители — floppy 3.5" (1,44 MB), Zip 100 MB, DD-ROM, CD-R, CD-RW.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами:

платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый; формат файла рисунка — TIFF (расширение \*.tif); программа, в которой выполнена публикация — PageMaker 6.5; CorelDRAW 7 и 8; цветовая модель — CMYK; разрешение — не более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975 пиксели на см; рисунок должен быть связан с публикацией; возможно использование сжатия LZW; не использовать цвета PANTONE; носители — Zip 100 MB; компакт диск CD-ROM.

5. На отдельном листе прилагаются подрисовочные подписи в порядке нумерации рисунков. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к фотографиям надо указать степень увеличения, метод окраски (или импрегнации) препарата.

6. План построения статей следующий: краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи и задачи настоящего исследования, материалы и методы, резуль-

таты и их обсуждение, выводы по пунктам, список цитированной литературы, резюме.

7. Резюме, объемом 2/3 стр., должно обеспечить понимание главных положений статьи и того нового, что в ней содержится. Составляется резюме по следующей схеме: тема, объекты, характер и цель работы; методики, использованные в работе (в тех случаях, когда они новые или необходимы для понимания сути и особенностей содержания статьи); основные теоретические и экспериментальные результаты работы. Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, результатом одного наблюдения или целой серии, привести пределы точности, надежности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье. При оформлении резюме указываются фамилии всех авторов и название статьи.

8. Таблицы должны иметь заготовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте.

9. Цитаты, приводимые в статье, выверяются и на полях заверяются автором. В сноске указывается источник (название, издание, год, том, выпуск, страница).

10. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

11. Автор должен разметить в статье все формулы и отдельные символы.

12. Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. Названия ферментов тканевых препаратов, буферов суспензионных сред и экспериментальных методов (за исключением ЭПР, ЯМР, ЦД, ДОВ) не сокращаются. Химические элементы и простые неорганические соединения следует обозначать химическими формулами. Названия органических соединений можно заменять формулами, если они короче названия и ясно показывают его структуру. Не допускаются смешанные сокращения, в которые наряду с русскими буквами входят символы атома в латинской транскрипции. В таких случаях всю аббревиатуру следует писать либо латинскими буквами, либо по-русски без сокращений.

13. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы, в котором авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). В список литературы включаются работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7—8 лет и только в отдельных случаях — более ранние публикации. В лекциях библиографические ссылки не приводятся. К таким статьям прилагается литература, рекомендуемая по данному вопросу, расположенная в алфавитном порядке без номеров.

14. В списке цитируемой литературы указываются: а) для книг фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, страницы "от" и "до"; б) для журнальных статей — фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, номер, страницы "от" и "до"; в) для диссертаций — фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания.

15. При публикации переработанных статей указывается дата поступления переработанного экземпляра в редакцию.

16. Редакция оставляет за собой право редактирования статей. Статьи следует направлять по адресу: 101000 Москва, Петроверигский пер., 6/8, издательство "Медицина", редакция журнала "Проблемы эндокринологии". Тел. (095)924-12-41

Редакция журнала "Проблемы эндокринологии"

### Вниманию читателей!

Подписка на журнал "Проблемы эндокринологии" открыта во всех отделениях связи.

Индивидуальные подписчики Москвы и Московской области могут подписаться на наш журнал и получать его непосредственно в издательстве "Медицина".

Тел. для справок 925-89-88.

Индекс для индивидуальных подписчиков 71462, для предприятий и организаций 71463.