2. Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека.— М., 1986.
3. Привалов В. А., Васильев С. А., Суслова Т. А., Селиверстов О. В. // Тр. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.— М., 1988.— С. 46—52.
4. Привалов В. А., Васильев С. А. // Пробл. эндокринол.— 1989.— № 4.— С. 22—27.
5. Привалов В. А., Васильев С. А., Суслова Т. А. // Тр. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.— М., 1989.— С. 130—137.
6. Привалов В. А., Яйцев С. В., Суслова Т. А., Селиверстов О. В. // Заболевания щитовидной и околощитовидной желез.— Харьков, 1991.— С. 95—96.
7. Расовский Б. Л., Киселева Т. П., Ахмедьянова Л. Г., Мишина В. М. // Тр. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.— М., 1988.— С. 52—56.
8. Расовский Б. Л. Сравнительная иммуногенетическая характеристика больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом и ее клинико-патогенетическое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1991.
9. Серова Л. Д., Морева Е. С., Мишина Л. В. // Вопросы хирургической патологии.— Л., 1980.— С. 23—27.
10. Dralle H., Robin-Winn M., Reilmann L. et al. // Klin. Wschr.— 1986.— Bd 64.— S. 522—525.
11. Lucas-Martin A., Fos-Sala M., Todd T. et al. // J. clin. Endocr.— 1988.— Vol. 66, N 2.— P. 367—375.
12. Mattiuz P., Inde D., Piazza A. et al. // Histocompatibility Testing.— 1970.— Vol. 2.— P. 193—205.

13. Terasaki P., McClelland J. // Nature.— 1964.— Vol. 204.— P. 998—1000.
14. Thomson G. // Tiss. Antigens.— 1983.— Vol. 21.— P. 320—328.
15. Wolff B. // Ann. hum. Genet.— 1955.— Vol. 19.— P. 251—253.

Поступила 09.01.92

B. L. Rasovsky, M. N. Dimova, T. P. Kiselyova, L. G. Akhmedyanova, V. M. Minina — HLA ANTIGENS IN NODULAR FORMATIONS OF THE THYROID

Summary. Distribution of the HLA system Class I specificities was studied in 97 patients with thyroid carcinoma, 101 ones with nodular goiter and 500 donors in the Central Urals. B15, B18 antigens were very frequent and A11 antigens quite rare in the patients with thyroid carcinoma; in patients with nodular goiter the incidence of A11, A28, B18 antigens was the highest, whereas the incidence of A11 antigen and the A2-B35 haplotype was low. The groups of patients with thyroid carcinoma and nodular goiter differed only by the incidence of A28 antigen and A2-B35 haplotype, this fact indicating the immunogenetic similarity of the diseases in question. Similar pathogenetic mechanisms of the formation of mammary carcinoma and of nodular goiter in the thyroid may be supposed, this giving grounds for the radical approach to the treatment of nodular formations of the thyroid.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-006-089.87-06:616.153.454]-07

В. М. Трофимов, В. И. Мазуров, В. Ф. Архипов, Н. Н. Климко

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ИНСУЛИНОМЫ

Кафедра абдоминальной хирургии (нач.— проф. В. М. Трофимов), кафедра гематологии и клинической иммунологии (нач.— проф. В. И. Мазуров) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Органический гиперинсулинизм (ОГИ) — заболевание, которое, как известно, вызывается опухолью β -клеток поджелудочной железы, синтезирующей избыточное количество инсулина.

В литературе, посвященной изучению углеводного обмена до и после удаления инсулиномы, можно встретить различные суждения. При изучении этого вопроса большинство авторов используют исследование уровня сахара в разное время суток, пробу с голоданием, пробу с однократной глюкозной нагрузкой [1, 2, 8]. Считается, что при ОГИ сахарная кривая при пробе с нагрузкой глюкозой вследствие избытка инсулина у больных ОГИ более пологая и регистрируется на более низком уровне [2, 3]. А. Е. Дубицкий и соавт. [1], обследуя больных с помощью глюкозотолерантного теста, показали, что при ОГИ имеется разбалансировка гормональной регуляции углеводного обмена (нет взаимосвязи уровня в крови сахара, инсулина и С-пептида). Такая несбаланси-

рованность авторами связывается с циркуляцией в крови избыточного количества проинсулина. V. Koivisto и соавт. [6] установили, что при инсулиноме уровень в крови проинсулина в 4—6 раз выше, чем у здоровых. Кроме того, имеются данные [4], показывающие, что при внутривенном введении глюкозы (проба с постоянной гипергликемией) у больных ОГИ происходит снижение утилизации сахара по сравнению с группой здоровых. Эти данные подтверждают положение о наличии у больных ОГИ перестройки в регуляции углеводного обмена [5].

Известно, что после удаления инсулиномы развивается транзитная гипергликемия [1, 2, 7]. Однако в работах, посвященных этому вопросу, приводятся показатели гликемии, полученные, как правило, в первые часы, максимум дни, после операции. Нет четких данных о длительности развивающихся после устранения ОГИ нарушений углеводного обмена, не до конца ясны

Таблица 1
Дневные колебания уровня (в ммоль/л) сахара до и в различные сроки после удаления инсулиномы

Время взятия крови, ч	До операции	Срок после операции			
		1 сут	14 сут	21 сут	1 год и более
9 ч	2,18±0,71	10,2±0,63	7,2±2,71	5,12±1,71	4,42±0,56
12 ч	3,11±0,68	14,1±1,12	8,41±1,99	5,3±1,25	4,71±0,75
14 ч	2,50±1,08	9,1±0,97	8,9±3,7	4,94±0,89	4,11±0,49

Рис. 1. Островки поджелудочной железы у больных с инсулиномой.

Импregnация серебром по Гримелиусу. $\times 180$.

его причины. Нам не встретилось работ, в которых изучались бы показатели углеводного обмена в отдаленные сроки после удаления инсулиномы.

Нет достаточных сведений о резервных возможностях инсулинпродуцирующего аппарата при ОГИ. Для изучения этого вопроса одним из авторов настоящей работы (проф. В. И. Мазуров) впервые была предложена проба с двойной нагрузкой глюкозой (проба Штауба—Трауготта), использовавшаяся для выявления скрытых форм сахарного диабета.

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых показателей углеводного обмена и функционального состояния β -клеточного аппарата поджелудочной железы как до, так и после удаления инсулиномы.

Материалы и методы

Клиника абдоминальной хирургии академии располагает опытом оперативного лечения ОГИ у 34 человек. У 13 больных (10 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 17 до 70 лет проанализированы до операции, в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после операции (1 год и более) дневные колебания уровня сахара, результаты пробы с голоданием, пробы с двойной нагрузкой глюкозой. Наряду с этим было проведено определение в крови уровня инсулина и С-пептида. При анализе показателей углеводного обмена у обследованных больных (инсулин, С-пептид) частично использованы данные, полученные сотрудниками кафедры А. Ю. Ревским.

Клиническая картина ОГИ была типичной и характеризовалась развитием гипогликемических состояний вплоть до

комы. Длительность заболеваний до операции колебалась от 4 мес до 4 лет. Наиболее часто окончательный диагноз устанавливался через 2—3 года после появления первых признаков заболевания.

Для устранения гиперинсулинизма использовались различные по объему вмешательства. Чаще осуществлялась энуклеация опухоли (у 6 больных) или краевая резекция поджелудочной железы (у 5). Резекция хвоста или хвоста и тела поджелудочной железы была произведена 2 больным. У подавляющего большинства больных инсулинома была доброкачественной, и только у 3 из них выявлены отдельные признаки злокачественного роста, которые выражались в очаговом клеточном и ядерном полиморфизме, но без цитологического атипизма и ангиоинвазии. Ни регионарных, ни отдаленных метастазов не обнаружено.

Результаты и их обсуждение

Уровень сахара в крови до операции и в различные сроки после операции был неодинаковым (табл. 1).

Дневные колебания содержания сахара до операции были незначительными при низком его уровне. После операции развивалась транзиторная гипергликемия. Хотя у многих больных она была умеренной, но всегда требовала корректирующей терапии. У отдельных больных суточная потребность в инсулине достигала 60 ЕД.

У подавляющего числа больных повышение уровня сахара регистрировалось в первые 14 дней после удаления гормонально-активной опухоли. Нормализация показателей дневных колебаний уровня сахара, как правило, происходила на 3-й неделе послеоперационного периода.

Таблица 2
Результаты пробы с голоданием до и в отдаленные сроки после удаления инсулиномы

Показатель пробы	До операции	1 год и более после операции	Контрольная группа
Средние величины самого низкого уровня сахара в крови, ммоль/л	$1,72 \pm 0,28$	$3,48 \pm 0,13$	$4,1 \pm 0,71$
Средние величины уровня инсулина при самом низком уровне сахара, мкЕД/л	$38,52 \pm 1,15$	$4,5 \pm 0,19$	$2,55 \pm 0,26$
Средние величины уровня С-пептида крови при самом низком уровне сахара, нг/л	$5,31 \pm 1,04$	$0,14 \pm 0,073$	$0,97 \pm 0,12$

Рис. 2. Результаты пробы с двойной нагрузкой глюкозой у больных до (1) и после (2) удаления инсулиномы.

Появление гипергликемии после удаления инсулиномы, вероятно, можно объяснить развившейся до операции повышенной активностью контринсулярных механизмов или существовавшей блокадой инсулярных рецепторов. В то же время нельзя исключить, что гипергликемия после операции обусловлена недостаточной функциональной активностью β -клеток вне опухоли, которая может быть «подавлена» гиперсекретирующей инсулиномой. Последнее предположение, однако, не находит подтверждения при исследовании тканей железы вне опухоли. Гистологических признаков атрофии β -клеток не выявлено. Строение островков Лангерганса не было нарушено (рис. 1).

При изучении дневных колебаний уровня сахара в отдаленные сроки после операции (через 1 год и более) мы не наблюдали каких-либо отклонений от нормы (см. табл. 1). При этом средние показатели гликемии в отдаленные сроки послеоперационного периода оказались в 2 раза выше, чем до оперативного вмешательства.

Изучение пробы с двойной нагрузкой глюкозой позволило выявить ряд особенностей функционирования инсулиномы. Как известно, у здорового человека наибольший подъем уровня сахара в крови отмечается после первого приема глюкозы в дозе 50 г на 1 м² поверхности тела, после второго приема уровень повышается менее значительно и обычно составляет $\frac{2}{3}$ от амплитуды первого пика [3].

Принимая во внимание избыточное количество инсулина, вырабатываемого опухолью, можно было ожидать, что второй пик подъема уровня сахара будет особенно низким. Проанализировав полученные данные, мы, однако, не выявили ожидаемых изменений. При этом было отмечено, что кривая при ОГИ напоминает кривую здорового человека, хотя и устанавливающуюся на более низком уровне, с более круто снижающейся конечной частью ее (рис. 2).

Мы полагаем, что выявленная особенность пробы Штауба — Трауготта у больных с ОГИ характерна для ответа опухолевых клеток на нагрузки глюкозой, и наряду с другими показателями эту пробу можно использовать при установлении природы гиперинсулинизма.

Следует отметить, что сахарная кривая, полученная у всех больных, у которых прошло больше года после операции, не отличается от таковой у практически здорового человека.

Уровень инсулина и С-пептида при пробе с двойной нагрузкой глюкозой представлен на рис. 3. Видно, что до операции в кровь выбрасывается очень большое количество инсулина и С-пептида. При этом следует отметить, что до операции после второго приема глюкозы уровень инсулина повышается и в то же время снижается содержание С-пептида. Вероятно, это и объясняется тем, что на повторную стимуляцию глюкозой в кровь выбрасывается инсулин, связанный с С-пептидом. После удаления инсулиномы при исследовании в сроки через 1 год и более содержание в крови инсулина и С-пептида у обследованных больных резко снижается и каких-либо особенностей в характере кривых не выявлено.

Нами изучена корреляционная зависимость между уровнем глюкозы, инсулина и С-пептида при пробе с двойной нагрузкой глюкозой. Математическая обработка данных была произведена с помощью пакета прикладных программ Statgraf и Supercalc на персональном компьютере типа IBM PC AT. Выявлено, что до операции корреляция между тремя этими показателями отсутствует. Имеется дисбаланс между уровнем глюкозы, инсулина и С-пептида, что, вероятно, можно объяснить определенной автономностью инсулинпродуцирующей опухоли. После ее удаления этот дисбаланс устраняется, отмечается нормализация показателей углеводного обмена. После

Рис. 3. Уровень инсулина (а) и С-пептида (б) при пробе с двойной нагрузкой глюкозой у больных до (1) и после (2) удаления инсулиномы.

удаления инсулиномы статистически достоверная корреляция определяется между уровнем глюкозы и содержанием инсулина ($p < 0,05$) и между уровнем инсулина и содержанием С-пептида ($p < 0,05$).

Очень показательной для характеристики состояния углеводного обмена, как известно, является проба с голоданием. До операции получены типичные для ОГИ данные. Средние величины самого низкого уровня сахара крови были $1,72 \pm 0,28$ ммоль/л. Признаки глубокой гипогликемии появлялись в среднем через 7 ч после начала проведения пробы.

После удаления инсулиномы в сроки через 1 год и более показатели самого низкого уровня сахара в крови увеличились в 2 раза и достигли $3,48 \pm 0,13$ ммоль/л. Голод больные после удаления инсулиномы переносили так же, как и здоровые люди.

Результаты исследования уровня инсулина и С-пептида при проведении пробы с голоданием представлены в табл. 2. Как видно, до операции в момент наиболее низких показателей сахара крови при ОГИ вырабатывается большое количество инсулина и С-пептида. После удаления инсулиномы при такой же пробе с голоданием уровень инсулина и С-пептида значительно снижается и приближается к величинам, выявленным у здоровых лиц. Мы сравнивали полученные данные с показателями контрольной группы, состоящей из 11 человек в возрасте от 20 до 40 лет, не имевших заболеваний поджелудочной железы.

Уровень сахара при пробе с голоданием у больных после устранения гиперинсулинизма был более низким, чем в контрольной группе, хотя и находился в пределах нормальных величин, а уровень инсулина, не выходя за пределы нормы, превышал аналогичный показатель в контрольной группе здоровых людей.

Выводы

1. В характеристике углеводного обмена у больных с органическим гиперинсулинизмом целесообразно использовать пробу с двойной нагрузкой глюкозой.

2. Выраженные нарушения углеводного обмена у больных с ОГИ в отдаленные сроки после операции устраняются. Наступает клиническое выздоровление. В то же время при пробе

с голоданием средние величины уровня сахара в крови, инсулина и С-пептида не достигают соответствующих показателей в контрольной группе здоровых людей.

3. После удаления инсулиномы транзиторная гипергликемия сохраняется первые 2 нед после операционного периода. Нормализация показателей дневных колебаний уровня сахара происходит на 3-й неделе после устранения гиперинсулинизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубицкий А. Е., Кожара С. А., Лифшиц Ю. З., Мельник И. Ф. // Клин. хир.— 1987.— № 11.— С. 26—28.
2. Николаев О. В., Вейнберг Э. Г. Инсулома.— М., 1968.— С. 76—100; 152—180.
3. Шурыгин Д. Я., Попов С. Е. Пособие по клинической эндокринологии.— М., 1968.— С. 141—143.
4. Garcia Lopez J. M., De La Fuente A., To mé Ma A., Caberaz-Cerrato J. // Horm. Metab. Res.— 1987.— Vol. 19, N 4.— P. 160—163.
5. Hale P. J., Natrass M. // Clin. Endocr.— 1989.— Vol. 30, N 1.— P. 29—38.
6. Koivisto V., Yki-Järvinen H., Hartling S. G. et al. // J. clin. Endocr.— 1986.— Vol. 63, N 5.— P. 1117—1120.
7. Vao Chong-Zheng, Zeng-Xian-jin, Nin Zhan-po // Chin. med. J.— 1984.— Vol. 97, N 1.— P. 57—60.
8. Zeng-Xian-jin, Vao chong-Zheng, Zhong Shou xian et al. // Ibid.— 1983.— Vol. 96, N 8.— P. 575—582.

Поступила 21.02.92

V. M. Trofimov, V. I. Mazurov, V. F. Arkhipov, N. N. Klimko —
SOME CARBOHYDRATE METABOLISM PARAMETERS IN
THE PATIENTS PRIOR TO AND AFTER REMOVAL OF
INSULINOMA

Summary. Measurements of the daily fluctuations in the sugar blood levels, fasting test, the double glucose tolerance test, and measurements of the blood insulin and C peptide levels were carried out in 13 patients with organic hyperinsulinism prior to insulinoma removal and in the immediate and late periods after it. The double glucose tolerance test was for the first time used to study carbohydrate metabolism in patients with organic hyperinsulinism. The curve of this test in insulinoma patients was found to resemble that in health, though with lower levels and a more abrupt lowering of its end section. This feature may be used to define the origin of hyper insulinism. No correlation between the blood glucose, insulin, and C peptide levels was detectable before surgery in this patient population. After surgery the imbalance in these three parameters relationships is eliminated. Carbohydrate metabolism parameters normalized after the operation; the lowest blood sugar level was increased twofold in the fasting test. Transitory hyperglycemia persisted for two weeks after elimination of hyperinsulinism. Daily fluctuations in the blood sugar levels normalize during the third week after surgery.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.453-008.61-07+616.453-008.61-089

С. Ю. Серпуховитин, Ю. К. Трунин, С. Д. Арапова

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИКРОКОРТИКОТРОПИНОМ

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

За последние годы подходы к лечению болезни Иценко—Кушинга претерпели большие изменения. В настоящее время используются четыре основных метода: хирургические вмешательства на гипофизе, облучение гипофиза, удаление надпочечников, медикаментозная терапия.

Важным шагом явилось внедрение микрохи-

рургической техники для селективного удаления микроаденом гипофиза. Этот метод позволяет добиться полного выздоровления у 90 % больных с болезнью Иценко—Кушинга [3—6, 8].

В настоящее время в случаях выявления с помощью современных рентгенологических методов или магнитно-резонансной томографии микро-