

лочных желез. При обследовании выявлена первичная недостаточность гонад. С 14 лет велась заместительная гормональная терапия: этинилэстрадиол (микрофоллин) 0,05 мг (1/4 таблетки 1 раз в день в течение года), затем этинилэстрадиол 1/4 таблетки 1 раз в день, туринал 0,005 г (1/2 таблетки 1 раз в день) в цикловом режиме, что привело к развитию нормального женского фенотипа: начали развиваться молочные железы, появились оволосение на лобке и менструации. С 22 лет женщина стала получать заместительную терапию синтетическими прогестинами — антеовином. В 29 лет переведена на заместительную терапию фемостон 2/10 в циклическом режиме. На фоне проводимой терапии отмечалось увеличение размеров матки до необходимых для возможного вынашивания беременности. В ММА им. И. М. Сеченова, на кафедре акушерства и гинекологии, в отделении экстракорпорального оплодотворения, по желанию пациентки был применен этот метод (программа донорской яйцеклетки), в результате чего состоялась маточная беременность. В качестве заместительной терапии использовали прогинуву, утржестан, прогестерон.

Беременность протекала без осложнений и закончилась своевременными родами (кесарево сечение). Родилась здоровая девочка массой 2500 г, длиной 45 см с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов. Послеродовой период протекал без осложнений. Грудное вскармливание — 1 год 9 мес по желанию больной.

При обследовании в 2005 г. на МРТ головного мозга выявлены признаки микроаденомы гипофиза, киста аденогипофиза. При гормональном обследовании отклонений от нормы не выявлено. Нельзя исключить, что длительное кормление грудью отразилось на функции гипофиза и привело к гиперплазии отдельных клеток.

После родов проведено обследование органов малого таза: матка размером 47 × 30 × 55 мм, однородной структуры, эндометрий — 5 мм (6-й день цикла), однородный, соответствует 1-й фазе цикла. Яичники — 20 × 15 и 2 × 16 мм, фолликулы не визуализируются.

После окончания лактации и по настоящее время больная получает заместительную терапию: фемостон 2/10. Клинических данных нарушения функции гипофиза не выявлено.

Девочка растет и развивается нормально, возраст 3 года. Пациентка изъявляет желание провести повторное искусственное оплодотворение.

В настоящее время подбор лекарственных препаратов для лечения больных с СШТ проводится с учетом возраста больных [1]. Так, в допубертатном периоде, начиная с 2—5 лет, рекомендуется лечение гормоном роста. После 8 лет добавляется оксандролон. С 15 лет используются эстрогены. В дальнейшем применяются эстроген-прогестероновые препараты, что позволяет добиться имитации функции нормальных яичников. Проведение гормональной заместительной терапии больным с СШТ, помимо развития вторичных половых признаков, улучшает минерализацию костной ткани,

психологический статус и подготавливает женщину к материнству [5].

При правильном ведении больных с СШТ с раннего детства и при достижении эффекта от заместительной гормональной терапии стало возможным использовать экстракорпоральное оплодотворение для рождения у них ребенка. Показано, что процент хороших исходов у больных с СШТ сходен с результатами проведения этого метода лечения при другой патологии и составляет 24—47% [2]. Отмечено, что у больных с СШТ при проведении экстракорпорального оплодотворения в процессе беременности могут возникнуть нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, повышение артериального давления. Ввиду этого и других причин необходимо проводить подсадку 1 или 2 яйцеклеток, чтобы избежать многоплодной беременности и кардиоваскулярных осложнений [3].

Таким образом, больные с СШТ должны наблюдаться и лечиться с раннего возраста. На каждом жизненном этапе необходима адекватная терапия.

Рождение ребенка у наблюдаемой нами больной стало возможным только благодаря ранней диагностике заболевания и своевременному назначению гормональной терапии, что привело к развитию нормального фенотипа, позволило сохранить имплантированную яйцеклетку, способствовало нормальному течению беременности и появлению на свет здорового ребенка, а также кормлению его грудью в течение почти 2 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Петеркова В. А., Волеводз И. Н., Семичева Т. В. Синдром Шерешевского—Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Метод. рекомендации. — М., 2002.
2. Abir R., Fisch B. et al. // Hum. Reprod. Update. — 2001. — Vol. 7, N 6. — P. 603—610.
3. Fondila T., Soderstrom-Anttila V. et al. // Hum. Reprod. Update. — 1999. — Vol. 14, N 2. — P. 532—535.
4. Hovalta O. // Ann. Med. — 1999. — Vol. 31, N 2. — P. 106—110.
5. Kanaka-Gantenhein C. // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2006. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 214—218.
6. Schwack M., Schindler A. E. // Zbl. Gynakol. — 2000. — Bd 122, N 2. — P. 103—105.
7. Zielinski A., Sirko G. // Gynecol. Pol. — 2003. — Vol. 74, N 10. — P. 1367—1369.

Поступила 19.05.06

© И. Л. НИКИТИНА, 2007

УДК 616.43-092:612.017.1]-055.76-036.1

И. Л. Никитина

КАТАМНЕЗ СЕСТЕР — ОДНОЯЙЦОВЫХ БЛИЗНЕЦОВ, БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ 1-ГО ТИПА

ГОУ ВПО Государственная медицинская академия, Чита

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС 1-го и 2-го типов) представляют собой первичное поражение аутоиммунным процессом двух и более периферических эндокринных желез, как правило, приводящее к их функциональной недостаточности и часто сочетающееся с различными

органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза [4].

АПС 1-го типа клинически представлен триадой Уайтекера — слизисто-кожный кандидоз, первичный гипопаратиреоз, первичный гипокортицизм. АПС 1-го типа — аутоиммунное заболевание с мо-

Течение заболевания в последующие 8 лет

ногенным (менделевским) характером наследования, когда аутоиммунный процесс в эндокринных и неэндокринных органах обусловлен мутацией одного-единственного гена AIRE (autoimmune regulator) [3, 4]. В настоящее время можно охарактеризовать наиболее типичную последовательность развития клинической симптоматики, эмпирически вычислить шансы вовлечения различных органов и систем, спланировать комбинированную заместительную терапию, обозначить круг лиц высокого риска по данной патологии с целью ранней диагностики заболевания. Редкость самой патологии, протекающей длительно, с индивидуальными вариантами последовательности развития клинических синдромов требует длительного клинического наблюдения за больными с АПС 1-го типа [1, 3, 5]. Ранее мы опубликовали описание развития АПС 1-го типа у пациентки 8 лет [2]. В настоящее время длительность ее наблюдения составляет 10 лет. Через 1,5 года после заболевания этой девочки подобный диагноз был установлен ее сестре — одной-единственной близнецу. Полагая, что сведения об особенностях течения заболевания у сестер-близнецов внесут определенный вклад в существующие знания по проблеме АПС 1-го типа, мы предлагаем описание вышеназванных клинических случаев.

Начало заболевания. Близнецы Ю. и Н. родились от первой многоплодной беременности в установленный срок, масса при рождении соответственно 2200 и 1800 г. Н. с 3 лет страдала онихомикозом I пальца правой кисти, переболела краснухой в возрасте 1 года, ветряной оспой в 4 года, частыми ОРВИ. В 5 лет перенесла менингококковую инфекцию, с которой по времени совпал дебют гипопаратиреоза с судорожным синдромом, длительное время расценивавшийся как эпилептиформный синдром на фоне перенесенной нейроинфекции. Судороги носили генерализованный характер, практически не поддавались терапии антиконвульсантами (фенобарбиталом). В возрасте 7 лет появились симптомы гипокортицизма (диффузная гиперпигментация кожных покровов, слабость, анорексия, артериальная гипотония, приступы рвоты и диареи), по поводу чего пациентка неоднократно по экстренным показаниям была госпитализирована в инфекционное отделение. Диагноз АПС 1-го типа поставлен в возрасте 8 лет при госпитализации больной в неврологический стационар с приступом генерализованных судорог. Типичная клиническая картина аддисонического криза на фоне декомпенсированного гипопаратиреоза подтверждалась лабораторными и функциональными тестами (гиперкалиемия 6,7 ммоль/л, гипонатриемия 118 ммоль/л, склонность к гипогликемии, гипокальциемия 1,8 ммоль/л, гиперфосфатемия 1,6 ммоль/л, стойкое значимое удлинение интервала QT на электрокардиограмме, высокий остроконечный зубец T в левых грудных отведениях). Также диагностированы помутнение хрусталика и обызвествление в области базальных ганглиев при компьютерной томографии головного мозга.

Дебют заболевания у пациентки Ю. был более стертым, через 1,5 года после заболевания сестры. Онихомикоз также отмечался с раннего возраста, однако симптомы гипопаратиреоза были клинически слабо выражены и заключались в редких болевых ощущениях в области мышц голени и парестезиях в нижних конечностях. Диагноз поставлен во время первого обращения в стационар в возрасте 10 лет с жалобами на тошноту, слабость, абдоминальные боли. Клинически отмечались тенденция к артериальной гипотонии, локальная гиперпигментация (складки кожи, белая линия живота), показатели электролитов — на пограничных значениях (калий сыворотки 5,4 ммоль/л, натрий 124 ммоль/л), умеренная гипокальциемия: кальций плазмы общий 2 ммоль/л, фосфор 1,4 ммоль/л. Общим пациенткам была назначена терапия глюко- и минералокортикоидами, препаратами витамина D (D₂, затем D₃), кальция, антимикотиками, однако стойкой клинико-лабораторной компенсации на начальном этапе болезни удалось добиться значительно быстрее у больной Ю., чем у ее сестры.

На протяжении всей болезни у обеих сестер прогрессировали симптомы слизисто-кожного кандидоза в следующей последовательности: тотальное поражение ногтевых пластинок, распространение процесса на кожу туловища, конечностей, затем волосистую часть головы с транзиторной тотальной алопецией, мигрирующие кандидозы слизистых полости рта, слухового прохода, гениталий, верхних дыхательных путей. Процесс носил упорный рецидивирующий характер, требовал постоянной антимикотической терапии, хотя заметной динамики удавалось добиться лишь на фоне парентерального введения флуконазола (препарат дифлюкан). За первые 5 лет наблюдения Н. перенесла 2 криза острой надпочечниковой недостаточности; у Ю. заболевание на этом этапе протекало относительно компенсировано.

Пациентки дважды (в 2002 и 2004 гг.) консультировались в ЭНЦ РАМН, где диагноз подтвердили молекулярно-генетически — выявили мутацию в гене AIRE, проводили коррекцию заместительной терапии. С 2004 г. обе сестры получали кортеф 20 мг/сут, кортинеф 0,025 мг/сут, оксидевит 3 мкг/сут, кальций-сандоз-форте 500 мг/сут, дифлюкан по схеме. Данная терапия позволяла компенсировать электролитные нарушения, нормализовать уровень фосфора, однако оставалась умеренная гипокальциемия, более выраженная у Ю. Клинически у пациенток сохранялась задержка роста, однако за период с 14,5 до 16 лет скачок роста составил 13,5—14 см (соответственно у Н. и Ю.), появились признаки пубертата — к 16 годам Таннер 3, при этом обращало на себя внимание отсутствие адrenaрхе. В 17 лет у обеих сестер начались нерегулярные менструации.

В конце 2004 г. ухудшилось состояние 16-летней Ю. Постепенно нарастали ощущение слабости в мышцах ног, парестезии, болезненные тонические судороги в икроножных мышцах, вздутие живота, метеоризм, запоры, периодическая головная боль и повышение артериального давления до 135/80 мм рт. ст. (при обычном АД 90/50—60 мм рт. ст.), однако девушка за помощью не обращалась. Была доставлена по "скорой помощи" с жалобами на "невозможность стоять и ходить" в течение 2 дней. Клинически констатированы резкая бледность кожных покровов, слабость и гиподинамия, положительные симптомы Хвостека 1, 2, 3, гипомимичность и асимметрия лица, "рыбий рот" за счет периодических спазмов мимической мускулатуры, вздутие живота, тахикардия. Лабораторно установлены гипокальциемия 2,5—1,9 ммоль/л, уровень натрия в плазме 148—152 ммоль/л, гипокальциемия: общий 1,6 ммоль/л, ионизированный 0,6 ммоль/л; ЭКГ — резко удлиненный интервал QT, плоский зубец T; повышение уровня трансаминаз в 2—2,5 раза. Поставлен диагноз: АПС 1-го типа, декомпенсированный гипопаратиреоз, аутоиммунный гепатит. Состояние пациентки было тяжелым, проводимые терапевтические мероприятия позволили добиться эффекта далеко не сразу. Относительной стабилизации состояния удалось добиться путем повышения дозы витамина D₃ до 5 мкг/сут, парентерального титрования препаратов кальция, постепенного снижения дозы минералокортикоидов до полной отмены (под контролем электролитов крови).

Через 2 мес после выписки из стационара Ю. снова была госпитализирована с маточным кровотечением, осложнившимся тяжелой анемией (уровень Hb снизился до 47 г/л). Генез данного состояния связан, вероятно, как с гипозэстрогенией на фоне основного заболевания, так и с хроническим аутоиммунным гепатитом. Состояние больной стабилизировалось на фоне гемотрансфузии, проведения гормонального и негормонального гемостаза, применения рекомбинантного эритропоэтина. При выписке из стационара были нормализованы уровни электролитов, трансаминаз, гемоглобина, однако сохранялась умеренно выраженная гипокальциемия. В течение последующих 10 мес до настоящего момента состояние Ю. не ухудшалось.

Состояние больной Н. в период полового созревания, напротив, значительно стабилизировалось, и медицинские осмотры в отношении нее носят плановый диспансерный характер.

Следует отметить, что обе пациентки, несмотря на тяжесть основного заболевания и его осложнений, хорошо социально адаптированы: всегда обучались очно (в школе, затем в техникуме), очень оптимистичны и эмоционально позитивны, занимают активную жизненную позицию.

В заключение хотим еще раз подчеркнуть клиническую многоликость АПС I-го типа, касающуюся как многочисленных масок, затрудняющих диагностику заболевания в начале, так и в определенной степени непредсказуемость дальнейшего течения болезни с наступлением относительной клинко-лабораторной ремиссии в периоде пубертата у ранее декомпенсированной больной и, напротив, формированием в этом возрасте тяжелой декомпенсации у пациентки со стертым нетяжелым дебютом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илютович Т. Б. // Педиатрия. — 1989. — № 8. — С. 92—93.
2. Никитина И. Л., Астафьева Л. И. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 37.
3. Фадеев В. В., Шевченко И. В., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — № 1. — С. 47—54.
4. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Надпочечниковая недостаточность: Метод. рекомендации. — М., 2001.
5. Czerwiec F. S., Culler G. B. // Curr. Opt. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 3. — P. 239—246.

Поступила 18.04.06

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 612.112.95:612.433.62]:612.64.08

О. Л. Горбунова, С. В. Ширшев, Б. А. Бахметьев

РЕГУЛЯЦИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ХОРИОНИЧЕСКИМ ГОНАДОТРОПИНОМ В ПЕРИОД ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

В экспериментах на самках мышей породы Swiss изучали влияние хорионического гонадотропина (ХГ) на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов с учетом этапов формирования гуморального иммунного ответа. Установлено, что введение ХГ стимулирует формирование антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и повышает уровень эндогенного прогестерона в сыворотке крови мышей. В системе *in vitro* ХГ независимо от дозы угнетает фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови и перитонеальных макрофагов. При оценке влияния ХГ на фагоцитарную активность лейкоцитов и макрофагов у неиммунизированных животных не обнаружено статистически значимых изменений. Однако на пике формирования гуморального иммунного ответа ХГ независимо от дозы активизирует фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов. Выявлена корреляционная зависимость между активацией фагоцитарной активности лейкоцитов и повышением уровня прогестерона.

Полученные результаты указывают, что, несмотря на самостоятельное фагоцит-депрессивное действие ХГ, индуцированный им синтез прогестерона способен активировать фагоциты только на фоне иммунизации. Гормонозависимая активация фагоцитов периферической крови и перитонеальной полости может служить одним из механизмов защиты плода от возможных патогенов, определяя высокий уровень системы естественного иммунитета в целом.

Ключевые слова: хорионический гонадотропин, фагоцитарная активность лейкоцитов, гуморальный иммунитет.

Experiments on male Swiss mice studied the effect of chorionic gonadotropin (CG) on the phagocytic activity of peripheral leukocytes and peritoneal macrophages, by taking into account the stages of formation of a humoral immune response. The administration of CG was found to stimulate the splenic production of antibody-forming cells (AFC) and to elevate the serum level of endogenous progesterone (Pr) in the mice. Irrespective of the dose, CG suppressed the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils and peritoneal macrophages in the *in vitro* system. Evaluation of the effect of CG on the phagocytic activity of leukocytes and macrophages revealed no statistically significant changes in nonimmunized animals. Whatever the dose was, CG, however, enhanced the phagocytic activity of neutrophils and macrophages at the peak of formation of a humoral immune response. A correlation was established between the phagocytic activity of leukocytes and the elevated level of Pr.

The findings indicate that despite the intrinsic phagocyte-depressive effect of CG, its induced Pr synthesis can activate phagocytes only during immunization. Hormone-dependent activation of phagocytes of peripheral blood and peritoneal cavity can be one of the mechanisms responsible for fetal protection from possible pathogens, by determining the high level of the natural immunity system as a whole.

Key words: chorionic gonadotropin, phagocytic activity of leukocytes, humoral immunity.

Процесс беременности — от оплодотворения до рождения ребенка — можно назвать феноменом естественной аллотрансплантации, поскольку геном развивающегося в организме матери плода наполовину заимствован у отца [7]. Однако при физиологически протекающей беременности отторжения генетически чужеродного трансплантата не происходит. Основной гормон беременности — хорионический гонадотропин (ХГ) — обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, защищая

зародыш от агрессии иммунокомпетентных клеток матери [1, 8]. Помимо этого, ХГ стимулирует секрецию прогестерона и эстрадиола, которые оказывают самостоятельное иммуномодулирующее действие [11]. В период беременности супрессия адаптивного иммунного ответа матери компенсируется активацией системы естественного иммунитета [9, 10]. Основными клетками, определяющими функционирование данной системы, являются моноциты и макрофаги. Во время беременности в матке и