

никающий дефицит ОЦК в 1,5–3 раза превышает наружную кровопотерю.

По нашему мнению, все это приводит к тому, что в ответ на кровопотерю в портальной системе гипофиза возникают нарушения микроциркуляции. Элементами передней доли гипофиза, наиболее чувствительными к нарушениям микроциркуляции, являются гиперплазированные во время беременности лактотрофы, вследствие чего может возникать гипопролактинемия [5].

Своевременная и адекватная заместительная терапия предотвращает развитие нарушений макро- и микроциркуляции и, таким образом, является средством профилактики нарушений лактационной функции.

Выводы

1. В послеродовом периоде прослеживается прямая зависимость объема отделяемого молока от концентрации пролактина в сыворотке крови, которая в свою очередь зависит от объема кровопотери у родильниц. Чем выраженнее кровопотеря, тем более значимым оказывается снижение уровня пролактина в крови.

2. Инфузионная терапия, проводимая родильницам, перенесшим повышенную кровопотерю в послеродовом периоде, и направленная на воспол-

нение ОЦК и коррекцию волевических расстройств, оказывает благоприятное влияние на секрецию пролактина и, таким образом, улучшает лактационную функцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. — Н. Новгород, 1997.
2. Алипов В. И., Колодина Л. Н., Корхов В. В. Лактация женщины. — Ашхабад, 1988.
3. Мазурин А. В. // БМЭ. — М., 1977. — Т. 6. — С. 464–467.
4. Масоба П., Реркин И. А. // IX съезд акушеров-гинекологов СССР. — Киев, 1991. — С. 256–258.
5. Мясникова Г. П. Эндокринная система женщин после родов, осложненных массивной кровопотерей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1988.
6. Рагимова Ш. А. // Физиология человека. — 1991. — № 6. — С. 126–132.
7. Репина М. А. Кровотечения в акушерской практике. — М., 1986.
8. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А. Руководство по практическому акушерству. — М., 1997.
9. Синимяэ Х. В. // Тезисы XIII конференции эндокринологов Эстонии. — Тарту, 1990. — С. 147.
10. Beadry M., Fufour R., Marcoux S. // S. Radiats. — 1995. — Vol. 126. — P. 191–197.
11. Kent J. C., Arthur P. G., Retallack R. W. // J. Dairy Res. — 1992. — Vol. 59, N 2. — P. 161–167.
12. Perez A., Labbar M. H., Guenan J. T. // Lancet. — 1992. — Vol. 339, N 4. — P. 968–970.
13. Roqan W. J., Gladen B. C. // Early Hum. Dev. — 1993. — Vol. 31. — P. 181–193.

Поступила 11.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

Д. Е. Шилин, Н. И. Цветкова, Н. А. Горохова, Н. И. Бебишева

АНТИТИРЕОИДНЫЕ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Центральная больница № 6 МПС — детский консультативно-диагностический центр, кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста РМАПО Минздрава РФ, Москва

С целью выявления связи аллергических заболеваний (АЗ) с аутоиммунными эндокринопатиями, а также возможного влияния антигистаминных препаратов на состояние щитовидной железы и секрецию пролактина проведено обследование 33 детей, страдающих АЗ. Среди них было 5 детей с бронхиальной астмой, 8 — с аллергическим дерматитом, 2 — с аллергическим ринитом, 1 — с рецидивирующим ангионевротическим отеком. У 17 детей отмечалось сочетание бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями. Эндокринологическое обследование включало в себя оценку морфофункционального состояния щитовидной железы и двукратную оценку базального уровня пролактина. Выявлено, что у 73% детей с АЗ отягощена наследственность по аутоиммунным эндокринопатиям. Среди заболеваний щитовидной железы у обследованных пациентов преобладал аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (30,3%). Диффузный эндемический зоб выявлен у 9,1% пациентов с АЗ. Выявлено, что наиболее неблагоприятными для развития АИТ являются сочетание 2 АЗ и более и длительный аллергический анамнез. Установлено, что характер проводимой терапии АЗ не влияет существенно на течение аутоиммунной эндокринопатии.

Выявлено, что при длительной терапии блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов частота гиперпролактинемии (ГПРЛ) повышается в 4,8 раза. Во всех случаях ГПРЛ имела вторичный характер по отношению к субклиническому гипотиреозу и не требовала лечения дофаминомиметиками.

Endocrine status of 33 children suffering from allergic diseases (AD) was studied in order to detect the relationship between AD and autoimmune endocrinopathies and the probable effects of antihistaminic drugs on thyroid function and prolactin secretion. The group included 5 children with asthma, 8 with allergic dermatitis, 2 with allergic rhinitis, and 1 with relapsing angioneurotic edema. Asthma was concomitant with other allergic diseases in 17 children. Endocrinological study included evaluation of the thyroid morphology and function and two measurements of basal prolactin levels. 73% children with AD had a family history of autoimmune endocrinopathies. Autoimmune thyroiditis (AIT) predominated (30.3%) among thyroid diseases in the examined group. Diffuse endemic goiter was detected in 9.1% patients with AD. A combination of two and more AD and long allergic history were the most unfavorable factors promoting the development of AIT. Therapy for AD virtually did not influence the course of autoimmune endocrinopathy. Long therapy with H₁ histamine receptor blockers led to a 4.8 times increase in the incidence of hyperprolactinemia (HPRL). HPRL was associated with subclinical hypothyroidism in all cases and did not require dopaminomimetic therapy.

Хорошо известно, что происхождение аллергических заболеваний (АЗ) связано с патологическими реакциями иммунной системы на экзогенные антигены (аллергены), тогда как иммунологическая агрессия против собственных антигенов (эндогенных аутоантигенов) ведет к развитию аутоиммунных болезней. Взаимосвязь АЗ с аутоиммунной патологией обсуждается достаточно давно. Показано, что при неадекватной иммунореактивности по отношению к экзогенным аллергенам в случаях АЗ может формироваться сочетанная сенсибилизация и к аутоантигенам (как синхронная, так и предшествующая или отсроченная по времени дебюта заболеваний) [21]. Более того, в последние годы выявлены аутоиммунные механизмы патогенеза ряда АЗ, традиционно относимых к "классической" аллергической патологии [18]. С другой стороны, нозологический вариант аутоиммунного заболевания зависит от типа ткани, служащей "мишенью" при иммунопатологическом процессе, а последний может захватывать широкий спектр аутоантигенов в самых различных клеточных системах. Наиболее уязвимы в такой ситуации клетки эндокринных желез и в первую очередь щитовидной железы (ЩЖ) [21].

Впервые внимание ассоциации АЗ с патологией ЩЖ было уделено в 1907 г. в работе М. Ravitch [28]. С тех пор опубликовано множество сообщений о патогенетической связи аутоиммунных тиреопатий с характером и тяжестью течения АЗ (хронической крапивницы [3, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 23, 24, 26, 30], ангионевротического отека [14, 19, 20, 25, 31], бронхиальной астмы [4, 8, 11, 21, 29], атопической экземы [15, 21, 22, 27], поллинозов [6, 21]). В этих же публикациях неоднократно сообщалось о благотворном влиянии терапии заболевания ЩЖ не только на тиреоидный статус пациентов, но и как следствие — на течение сочетанного АЗ. В отечественной педиатрической практике подобные исследования современными методами не проводились.

Наряду с этим в последние годы получены сведения о взаимных влияниях продукции разнообразных иммунологических факторов (интерлейкинов, других цитокинов) и гипофизарного пролактина (ПРЛ). Из нормальной физиологии известны гистаминергические механизмы регуляции лактотропной функции гипофиза у человека и животных [1]. Появились данные о возможном влиянии длительного лечения антигистаминными препаратами на лактотропную функцию гипофиза [2]. Вместе с тем в клинической практике взаимосвязь АЗ и их терапии с патологической гиперсекрецией ПРЛ почти не изучена.

В свете изложенного изучение состояния ЩЖ и секреции ПРЛ при АЗ у детей и подростков, ставшее целью нашего исследования, приобретает в клинической практике актуальность как для педиатров, так и для эндокринологов.

Материалы и методы

Морфофункциональное состояние ЩЖ и базальный уровень ПРЛ изучены у 33 детей и подростков в возрасте 6,2—16,9 года с разнообразными

АЗ (20 девочек и 13 мальчиков; 9 в препубертате, 24 в пубертате). Все обследованные с рождения проживали в условиях легкой йодной недостаточности в биосфере (Москва). АЗ были представлены 16 изолированными случаями [атопическая бронхиальная астма (БА; $n = 5$), аллергический дерматит (АД; $n = 8$), другие АЗ ($n = 3$: поллиноз у 2, ангионевротический отек у 1)] и 17 наблюдениями сочетанной аллергической патологии [сочетание БА и АД ($n = 6$), их сочетание с другими АЗ ($n = 11$: с поллинозами у 9, с ангионевротическим отеком у 2)]. Аллергический анамнез составлял 0,5—16 лет (в среднем $6,2 \pm 0,7$ года). У всех детей АЗ протекали в среднетяжелой или тяжелой форме.

Обследование проведено по единому аллергологическому протоколу, включавшему в себя наряду с рутинными клиническими исследованиями лабораторную оценку иммунного статуса (общие Ig A, M, G, E; аллергоспецифические IgE) и определение функции внешнего дыхания (компьютерная спирометрия). По показаниям оценивали субпопуляции и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, уровни циркулирующих иммунных комплексов, комплемента и его фракций, фагоцитоз и органоспецифические антитела. У 18 из 24 больных с АЗ диагностика включала в себя кожный скарификационный тест с аллергенами различных типов после отмены антигистаминных средств. Терапию минимальными дозами глюкокортикоидов ингаляционно (бекломет) ранее проводили 9 пациентам и отменили более чем за 3 мес до включения в исследование.

На момент эндокринологического обследования 9 пациентам терапия по поводу впервые выявленного АЗ еще не была назначена, 9 детей получали ингаляционные препараты селективных адrenomиметиков (салбутамол, дитек), 11 — кромогликат (интал), 16 — противорецидивную терапию кетотифеном. Сведения о наличии тиреоидной патологии отсутствовали у всех детей. Всем определяли базальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина и ПРЛ сыворотки крови (двукратно; ИФА; "Roche", Швейцария). Исследование антитиреоидного аутоиммунитета включало в себя определение титра антител к микросомальному антигену МАТ (РПГА; "ЭРИТРОГНОСТ-Тирео", Россия). Всем пациентам проведена ультразвуковая визуализация ЩЖ на сканере AU-3 датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ рассчитывали по формуле Дж. Брунна (1981) и оценивали по нормативам ВОЗ на площадь поверхности тела (1997).

Никто из детей не получал глюкокортикоиды (в течение последних 3 мес), йодистые препараты, тиреоидные гормоны и медикаменты с ПРЛ-модулирующими эффектами (никогда ранее). Антигистаминные препараты (блокаторы H_1 -рецепторов) на момент обследования получали 15 пациентов (4 ребенка — 1-го поколения, 11 — 2-го).

Статистическую обработку фактического материала проводили с использованием пакета программ для медико-биологических исследований (STATGRAPHICS, версия 2.1) и для эпидемиологического анализа данных (Epi Info 6, версия 6.04b). Она включала в себя одно- и многосторонний дисперсионный анализ ANOVA, корреляцион-

ный анализ, расчет отношений шансов и относительных рисков Ментела—Хенцзела с их 95% доверительными интервалами (Корнфилда—Мета или Тейлора). Количественные сведения представлены средними арифметическими величинами и их стандартными ошибками ($M \pm m$). Оценку значимости выявленных различий средних абсолютных величин для пар проводили по критерию t Стьюдента, для рядов с неравным числом вариантов — по критерию Манна—Вилкоксона—Уитни; значимость различий относительных величин оценивали по критерию χ^2 с учетом поправки Йетса при оценке риска. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Тиреоидный статус при АЗ у детей и подростков

У большинства обследованных пациентов с АЗ был отягощен семейный анамнез по АЗ — у 27 (82%) из 33. Более неожиданным явился факт неблагоприятной наследственности по аутоиммунным эндокринопатиям, распространенность которой находилась на аналогично высокому уровне — 24 (73%) из 33 обследованных. Подобных сведений в современной литературе мы не обнаружили.

Непосредственное эндокринологическое обследование самих пациентов показало высокую частоту патологических отклонений со стороны многих показателей тиреоидной системы при различных АЗ в детском и подростковом возрасте — от 24 до 55% (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что выявленные нарушения в первую очередь определяются количеством вовлеченных в иммунопатологический процесс органов и систем, а также длительностью аллергологического "стажа" (см. табл. 1), но не нозологическим вариантом АЗ (табл. 2). Так, наиболее неблагоприятной по тиреоидной патологии оказалась картина в подгруппе детей с полиор-

ганными проявлениями аллергии: при наличии 3—4 АЗ аутоиммунный тиреоидит (АИТ) выявлен в 2/3 случаев, что почти в 5 раз чаще, чем при 1—2 АЗ ($63,6 \pm 15,2\%$ при $n = 11$ против $13,6 \pm 7,5\%$ при $n = 22$; $p < 0,003$; см. табл. 1). Однако даже среди последних, казалось бы, более благополучных детей, распространенность АИТ превышала популяционную частоту (1% у школьников) как минимум на порядок.

В то же время частота диффузного эндемического зоба (ДЭЗ йоддефицитного генеза) была втрое ниже ($9,1 \pm 5,1\%$) и находилась у обследованных пациентов с АЗ на уровне, идентичном московским школьникам (по данным Эндокринологического научного центра РАМН 1999 г., $9,6 \pm 1,0\%$ у москвичей 9—12 лет; $n = 876$). Распространенность ДЭЗ в отличие от АИТ не зависела ни от нозологического характера АЗ, ни от их количества и давности (см. табл. 1, 2). Индекс отношения частот АИТ/ДЭЗ, указывающий на долю аутоиммунного зоба среди всех случаев увеличения ЩЖ, свидетельствует о явном доминировании аутоиммунных тиреопатий у пациентов с полиоргоанным аллергическим процессом (64:0 при 3—4 АЗ против 1:1 у детей с 1—2 АЗ; $p < 10^{-5}$).

При любых АЗ и у абсолютного большинства больных преобладала избыточная продукция МАТ (см. табл. 2). При отягощенной наследственности по аутоиммунным эндокринопатиям МАТ-носительство встречалось более чем в 6 раз чаще, чем в отсутствие подобного семейного анамнеза: у 17 ($70,8 \pm 9,5\%$) из 24 и у 1 ($11,1 \pm 11,1\%$) из 9 обследованных соответственно; $p = 0,001$. Это определяет неблагоприятный прогноз по формированию у них АИТ и других заболеваний эндокринных желез. Так, относительный риск возникновения АИТ составил 6,4 (1,0—41,2; $p < 0,008$), а отношение шансов — 19,4 (1,8—911; $p < 0,005$). Иными словами, у ребенка с АЗ, имеющего родственников с ау-

Таблица 1

Показатели тиреоидного статуса у детей и подростков при изолированных АЗ и при их сочетаниях

Показатель	Изолированные АЗ ($n = 16$)	Сочетание двух АЗ ($n = 6$)	Сочетание менее трех АЗ ($n = 22$)	Сочетание трех АЗ и более ($n = 11$)	Всего ($n = 33$)
Возраст, годы	$11,14 \pm 0,87$	$12,32 \pm 1,23$	$11,46 \pm 0,71$	$14,45 \pm 0,63^{**}$	$12,46 \pm 0,57$
Доля девочек, %	$50,0 \pm 12,9$	$66,7 \pm 21,1$	$54,6 \pm 10,9$	$72,7 \pm 14,1$	$60,6 \pm 8,6$
Доля детей, вступивших в пубертат, %	$50,0 \pm 12,9$	$83,3 \pm 16,7$	$59,1 \pm 10,7$	100**	$72,7 \pm 7,9$
Число АЗ	1	2	$1,27 \pm 0,1$ (1—2)	$3,18 \pm 0,1$ (3—4)***	$1,91 \pm 0,18$
Сочетание трех АЗ и более, %	0	0	0	100***	$33,3 \pm 8,3$
Длительность аллергологического анамнеза, годы	$4,90 \pm 0,88$	$3,37 \pm 1,04$	$4,49 \pm 0,71$	$9,63 \pm 0,88^{***}$	$6,20 \pm 0,69$
Частота зоба, %	$31,3 \pm 12,0$	0	$22,7 \pm 9,2$	$54,6 \pm 15,8$	$33,3 \pm 8,3$
Относительный тиреоидный объем, % к норме	$100,25 \pm 10,9$ 2	$69,50 \pm 10,80$	$91,86 \pm 8,86$	$102,09 \pm 15,39$	$95,27 \pm 7,73$
Частота МАТ+ (> 1/160), % ТТГ, мЕД/л	$3,00 \pm 0,52$	$5,33 \pm 3,00$	$3,64 \pm 0,88$	$5,06 \pm 0,90$	$4,11 \pm 0,66$
Частота ТТГ+ (> 3,2 мЕД/л), %	$43,8 \pm 12,8$	$16,7 \pm 16,7$	$36,4 \pm 10,5$	$63,6 \pm 15,2^*$	$45,5 \pm 8,8$
Частота зоба с МАТ+, %	$18,8 \pm 10,1$	0	$13,6 \pm 7,5$	$54,6 \pm 15,8^{**}$	$27,3 \pm 7,9$
Частота зоба с ТТГ+, %	$18,8 \pm 10,1$	0	$13,6 \pm 7,5$	$45,5 \pm 15,8^*$	$24,2 \pm 7,6$
Частота ТТГ+ с МАТ+, %	$37,5 \pm 12,5$	$16,7 \pm 16,7$	$31,8 \pm 10,2$	$64,6 \pm 15,2$	$42,4 \pm 8,7$
Частота АИТ, %	$12,5 \pm 8,5$	$16,7 \pm 16,7$	$13,6 \pm 7,5$	$63,6 \pm 15,2^{**}$	$30,3 \pm 8,1$
Частота ДЭЗ, %	$18,8 \pm 10,1$	0	$13,6 \pm 7,5$	0	$9,1 \pm 5,1$

Примечание. Звездочки — достоверные различия между группами "Сочетание менее трех АЗ" и "Сочетание двух АЗ": одна — при $p \leq 0,05$; две — при $p \leq 0,01$; три — при $p \leq 0,001$.

Таблица 2

Показатели тиреоидного статуса у детей и подростков с различными АЗ

Показатель	БА ($n = 5 + 17 = 22^*$)	АД ($n = 8 + 16 = 24^*$)	Другие АЗ ($n = 3 + 9 = 12^*$)
Возраст, годы	$12,81 \pm 0,66$ (6,8—16,9)	$13,05 \pm 0,62$ (6,3—16,9)	$13,77 \pm 0,85$ (6,2—16,9)
Доля девочек, %	$63,6 \pm 10,5$	$66,7 \pm 9,8$	$58,3 \pm 14,9$
Доля детей, вступивших в пубертат, %	$77,3 \pm 9,2$	$83,3 \pm 7,8$	$91,7 \pm 8,3$
Число АЗ	$2,36 \pm 0,20$ (1—4)	$2,17 \pm 0,21$ (1—4)	$2,60 \pm 0,31$ (1—4)
Сочетание трех АЗ и более, %	$50,0 \pm 10,9$	$41,7 \pm 10,3$	$75,0 \pm 13,1$
Длительность аллергологического анамнеза, годы	$6,75 \pm 0,93$ (0,5—16)	$6,57 \pm 0,81$ (0,5—16)	$8,28 \pm 0,73$ (4—11)
Частота зоба, %	$31,8 \pm 10,2$	$37,5 \pm 10,1$	$58,3 \pm 14,9$
Относительный тиреоидный объем, % к норме	$93,0 \pm 9,6$ (20—180)	$97,0 \pm 9,5$ (20—210)	$104,8 \pm 14,0$ (23—175)
Частота МАТ+ ($> 1/160$), %	$72,2 \pm 9,7$	$54,2 \pm 10,4$	$66,7 \pm 14,2$
ТТГ, мЕД/л	$4,94 \pm 0,89$ (0,8—20,2)	$4,45 \pm 0,88$ (0,8—20,2)	$4,52 \pm 0,92$ (0,9—12,6)
Частота ТТГ+ ($> 3,2$ мЕД/л), %	$54,6 \pm 10,9$	$45,8 \pm 10,4$	$50,0 \pm 15,1$
Частота зоба с МАТ+, %	$31,8 \pm 10,2$	$33,3 \pm 9,8$	$50,0 \pm 15,1$
Частота зоба с ТТГ+, %	$27,3 \pm 9,7$	$29,2 \pm 9,5$	$41,7 \pm 14,9$
Частота ТТГ+ с МАТ+, %	$54,6 \pm 10,9$	$41,7 \pm 10,3$	$50,0 \pm 15,1$
Частота АИТ, %	$40,9 \pm 10,7$	$37,5 \pm 10,1$	$58,3 \pm 14,9$
Частота ДЭЗ, %	0	$8,3 \pm 5,8$	$8,33 \pm 8,33$

Примечание. * — первое значение из суммы указывает на число случаев нозологии как таковой, второе — при ее сочетании с другими АЗ. Здесь и в табл. 3 в скобках — среднее значение.

тоиммунными заболеваниями эндокринной системы, вероятность формирования сочетанного АИТ повышена почти в 20 раз по сравнению с детьми с аналогичным АЗ, имеющими благополучный семейный анамнез.

Все больные АЗ с АИТ ($n = 10$) были в возрасте старше 10 лет и в среднем на 2 года старше детей с АЗ без АИТ ($13,8 \pm 0,6$ года против $11,8 \pm 0,8$ года; $n = 23$), находились на стадии активного полового созревания (100% против $60,9 \pm 10,4\%$; $p < 0,02$), среди них преобладали девочки (70% против 56%), а продолжительность основного АЗ была более длительной (длительность анамнеза АЗ более 7 лет у $80,0 \pm 13,3\%$ против $30,4 \pm 9,8\%$; $p = 0,007$). Во всех случаях АИТ сопровождался, по данным гормональной диагностики, субклиническим гипотиреозом, что проявлялось повышением уровня ТТГ

более 3,2 мЕД/л. Компенсация гипотиреоза в результате заместительной терапии адекватными дозами левотироксина способствовала улучшению течения АЗ — урежению и облегчению приступов БА, удлинению ремиссии и смягчению проявлений АД.

Для оценки возможного вмешательства проводимой терапии в формирование отклонений со стороны ЩЖ отдельно проведен сравнительный анализ изученных показателей по подгруппам лечения (табл. 3). Установлено, что у детей, получавших терапию адrenomиметиками или кромогликат, в отличие от детей без всякой терапии на момент обследования и получавших кетотифен имеет место удвоенная частота антителоносительства к МАТ, что скорее всего обусловлено более длительным анамнезом АЗ и (или) более тяжелым течением основной патологии.

Таблица 3

Показатели тиреоидного статуса у детей и подростков с различными АЗ в зависимости от вида терапии

Показатель	Без лечения ($n = 9$)	Адреномиметики ($n = 9$)	Кромогликат ($n = 11$)	Кетотифен ($n = 16$)
Возраст, годы	$12,46 \pm 1,21$	$12,56 \pm 0,96$	$12,74 \pm 1,07$	$12,11 \pm 0,81$
Доля девочек, %	$44,4 \pm 17,6$	$77,8 \pm 14,7$	$81,8 \pm 12,2$	$62,5 \pm 12,0$
Доля детей, вступивших в пубертат, %	$66,7 \pm 6,7$	$75,0 \pm 11,1$	$72,7 \pm 14,1$	$77,8 \pm 14,7$
Число АЗ	$1,78 \pm 0,33$ (1—3)	$2,44 \pm 0,38$ (1—4)	$2,27 \pm 0,36$ (1—4)	$1,81 \pm 0,26$ (1—4)
Сочетание трех АЗ и более, %	$33,3 \pm 16,7$	$44,4 \pm 17,6$	$45,5 \pm 15,8$	$31,3 \pm 12,0$
Длительность аллергологического анамнеза, годы	$5,69 \pm 1,61$	$5,86 \pm 1,19$	$7,41 \pm 0,91$	$6,28 \pm 0,94$
Частота зоба, %	$33,3 \pm 16,7$	$33,3 \pm 16,7$	$36,4 \pm 15,2$	$43,8 \pm 12,8$
Относительный тиреоидный объем, % к норме	$99,0 \pm 16,0$	$94,1 \pm 17,5$	$101,1 \pm 15,7$	$102,1 \pm 10,0$
Частота МАТ+ ($> 1/160$), %	$44,4 \pm 17,6$	$89,0 \pm 11,1^*$	$90,9 \pm 9,1^*$	$43,8 \pm 12,8$
ТТГ, мЕД/л	$3,57 \pm 0,67$	$7,16 \pm 1,97$	$4,79 \pm 0,91$	$3,50 \pm 0,76$
Частота ТТГ+ ($> 3,2$ мЕД/л), %	$33,3 \pm 16,7$	$77,8 \pm 14,7$	$72,7 \pm 14,1$	$43,8 \pm 12,8$
Частота зоба с МАТ+, %	$33,3 \pm 16,7$	$33,3 \pm 16,7$	$36,4 \pm 15,2$	$31,3 \pm 12,0$
Частота зоба с ТТГ+, %	$22,2 \pm 14,7$	$33,3 \pm 16,7$	$36,4 \pm 15,2$	$31,3 \pm 12,0$
Частота ТТГ+ с МАТ+, %	$33,3 \pm 16,7$	$77,8 \pm 14,7$	$72,7 \pm 14,1$	$37,5 \pm 12,5$
Частота АИТ, %	$33,3 \pm 16,7$	$55,6 \pm 17,6$	$36,4 \pm 15,2$	$25,0 \pm 11,2$
Частота ДЭЗ, %	0	0**	$9,1 \pm 9,1$	$18,8 \pm 10,1$

Примечание. Звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — с подгруппой детей без лечения; две — с частотой АИТ в подгруппе детей, получавших терапию адреномиметиками.

Уровень ПРЛ при аллергических заболеваниях у детей и подростков. Патологическая гиперпродукция ПРЛ — гиперпролактинемия (ГПРЛ; > 23 мкг/л) выявлена почти у каждого третьего ребенка — у 10 ($30,3 \pm 8,1\%$) из 33. При этом и ее частота при сочетании 3—4 АЗ преобладала над таковой при 1—2 АЗ ($54,5 \pm 15,7\%$ против $18,2 \pm 8,4\%$; $p = 0,03$). ГПРЛ встречалась в основном на фоне приема антигистаминных средств (у 2 из 4 детей, получавших препараты 1-го поколения, и у 6 из 11, получавших препараты 2-го поколения) — в 4,8 раза чаще, чем в отсутствие терапии H_1 -блокаторами — 8 ($53,3 \pm 13,3\%$) из 15 детей против 2 ($11,1 \pm 7,6\%$) из 18 ($p < 0,08$). У большинства (7 из 10) пациентов ГПРЛ не требовала лечения, и лишь у 3 (9% из всей выборки АЗ) она была персистирующей, т. е. стойко сохранялась при повторном определении в динамике. Все случаи последней наблюдались у пациентов с АЗ, сочетавшимися с АИТ в фазе субклинического гипотиреоза, а его компенсация адекватными дозами левотироксина привела к стойкой нормализации уровня ПРЛ без отмены антигистаминных средств. Поэтому ГПРЛ ретроспективно расценена как вторичная, являющаяся проявлением тиреоидной недостаточности, а не результатом нарушений центральной регуляции лакотропной функции гипофиза (в том числе медикаментозного характера). Поэтому отмену антигистаминных препаратов и(или) назначение лекарственных средств с ПРЛ-ингибирующими эффектами больным с АЗ в связи с ГПРЛ до уточнения состояния ЩЖ следует признать нецелесообразным.

Установленные при обследовании детей и подростков с АЗ признаки частого формирования сочетанной аутоиммунной патологии ЩЖ позволяют широко рекомендовать педиатрам и аллергологам консультации детей с АЗ детским эндокринологом при наличии дополнительных факторов риска (сочетание 3 АЗ и более, отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям эндокринных органов, длительность аллергологического анамнеза более 7 лет, период полового созревания, женский пол).

С целью исключения наиболее распространенного при АЗ сочетания с АИТ показано ультразвуковое обследование ЩЖ (с подсчетом суммарного тиреоидного объема, оценкой эхоструктуры и эхоплотности ткани) наряду с лабораторным исследованием антител к МАТ (тиреоидной пероксидазе) и уровня ТТГ в сыворотке крови. Верификация диагноза АИТ потребует назначения заместительной гормональной терапии препаратами левотироксина ($2,6$ — $2,8$ мкг/кг МТ/сут), что не только обеспечит компенсацию патологии ЩЖ, но и, возможно, позволит повысить эффективность противоаллергического лечения. Наличие диффузного эутиреоидного зоба у ребенка с АЗ будет расценено при условии надежного исключения АИТ как проявления зобной эндемии и послужит поводом для безопасного применения препаратов йодида калия в физиологических дозах (100 мкг/сут детям до 12 лет и 200 мкг/сут подросткам).

Оценка продукции ПРЛ у детей и подростков с АЗ до достижения нормализации функции ЩЖ не-

целесообразна, поскольку возможная при подобных сочетаниях ГПРЛ носит обычно вторичный (по отношению к гипотиреозу) характер и полностью разрешается на фоне приема адекватных доз препаратов тиреоидных гормонов.

Выводы

1. У абсолютного большинства детей с АЗ отягощена наследственность по аутоиммунным эндокринопатиям (почти в $3/4$ случаев), чем определяется неблагоприятный прогноз формирования у них патологии ЩЖ и других эндокринных заболеваний аутоиммунного генеза.

2. Высокая частота аутоиммунного поражения ЩЖ, приводящего к ее гипофункции, на фоне АЗ обосновывает необходимость обследования у эндокринолога детей и подростков — "аллергиков" для исключения АИТ, особенно девочек пубертатного возраста с отягощенным семейным анамнезом, длительностью аллергического процесса более 7 лет, при сочетании 3 аллергических проявлений и более.

3. Учитывая высокую частоту антителоносительства к тиреоидным антигенам у детей с АЗ, требуется дифференцированный подход к индивидуальной йодной профилактике: назначение им йодистых препаратов оправдано только после надежного исключения АИТ.

4. Оценка лакотропного статуса при АЗ в детском и подростковом возрасте показала следующее: а) отягощенный аллергологический статус сам по себе не сопровождается избыточным риском развития дисфункции лакотропной функции гипофиза; б) редкие случаи стойкой вторичной гиперпролактинемии на фоне АЗ могут быть связаны скорее с сочетанным гипотиреозом, чем с приемом антигистаминных препаратов; в) детям с АЗ, сопровождающимся АИТ и симптоматической ГПРЛ, для нормализации лакотропного статуса необходимо назначение тиреоидных гормонов с целью компенсации гипотиреоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шилин Д. Е., Арефьева О. А. // Клин. мед. — 1993. — № 2. — С. 11—16.
2. Сибилева Е. Н., Усыгина А. А. // Материалы Всероссийского съезда эндокринологов (4—7 июня 1996 г.). — М., 1996. — С. 234.
3. Altus P., Blandon R., Wallach P. M., Flannery M. T. // Am. J. Med. Sci. — 1993. — Vol. 306. — P. 379—380.
4. Ayers J., Clark T. J. H. // Lancet. — 1981. — Vol. 2. — P. 1110—1111.
5. Belkahia M., Hamza M., Thighourti N., Miled M. // Tunis Med. — 1988. — Vol. 66. — P. 619—622.
6. Benvenega S., Trimarchi F., Barbera C. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1984. — Vol. 7. — P. 47—50.
7. Bernelot Moens H., Wiersinga W., Drexhage H. // Lancet. — 1984. — Vol. 2. — P. 582—583.
8. Bush R., Ehrlich E., Reed C. // J. Allergy. — 1977. — Vol. 59. — P. 398—401.
9. Collet E., Petit J. M., Lacroix M. et al. // Ann. Dermatol. Venerol. — 1995. — Vol. 122. — P. 413—416.
10. Dreyfus D. H., Schocket A. L., Milgrom H. // J. Pediatr. — 1996. — Vol. 128. — P. 576—578.
11. Fitzpatrick W., Foreman P., Porter E., Beckett A. // Br. Med. J. — 1984. — Vol. 288. — P. 314—315.
12. Granier F., Marchand C., Navarranne A. et al. // Rev. Med. Interne. — 1987. — Vol. 8. — P. 169—172.

13. Hassan M. L., Perez J. A., Yachi Del Pino E., Schroh R. G. // Med. Cutan. Ibero-Lat. Am. — 1990. — Vol. 18. — P. 179—184.
14. Heymann W. R. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1999. — Vol. 40. — P. 229—232.
15. Hornstein O. P. // Z. Hautkrankh. — 1984. — Bd 59. — S. 1125—1126, 1129—1132.
16. Lanigan S. W., Adams S., Gilkes J., Robinson T. // Lancet. — 1984. — Vol. 1. — P. 1476.
17. Lanigan S. W., Short P., Moul P. // Clin. Exp. Dermatol. — 1987. — Vol. 12. — P. 335—338.
18. Leung D. Y., Diaz L. A., DeLeo V., Soter N. A. // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 270. — P. 1914—1923.
19. Leznoff A., Josse R. G., Denburg J., Dolovich C. // Arch. Dermatol. — 1983. — Vol. 119. — P. 636—640.
20. Leznoff A., Sussman G. L. // J. Allergy. — 1989. — Vol. 84. — P. 66—71.
21. Lindberg B., Ericson U.-B., Fredricson B. et al. // Acta Paediatr. — 1998. — Vol. 87. — P. 371—374.
22. Mullin G. E., Eastern J. S. // Am. Fam. Physician. — 1986. — Vol. 34. — P. 93—98.
23. Pace J., Garretts M. // Br. J. Dermatol. — 1975. — Vol. 93. — P. 97—99.
24. Pandya A. G., Tharp M. D. // Arch. Dermatol. — 1990. — Vol. 126. — P. 1238—1239.
25. Peltz S., Barchuk W., Oppenheimer J. et al. // Clin. Exp. Dermatol. — 1995. — Vol. 20. — P. 351—352.
26. Prigent F. // Ann. Dermatol. Venereol. — 1996. — Vol. 123. — P. 124.
27. Ramanathan M. // Med. J. Malaysia. — 1986. — Vol. 44. — P. 324—328.
28. Ravitch M. // J. Cutan. Dis. — 1997. — Vol. 25. — P. 512.
29. Rowe M. // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 114. — P. 97.
30. Rumblyrt J. S., Katz J. L., Schocket A. L. // J. Allergy. — 1995. — Vol. 96. — P. 901—905.
31. Turkas I., Gokcora, Demirsoy S. et al. // Int. J. Dermatol. — 1997. — Vol. 36. — P. 187—190.

Поступила 19.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-07

Г. А. Мельниченко, Е. И. Марова, Т. И. Романцова, В. А. Черногоров, И. А. Иловайская

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ С УМЕРЕННОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Изучали влияние длительной (от 2 до 15 лет) гиперпролактинемии до 100 нг/мл на состояние репродуктивной системы у 42 пациенток с микроаденомами гипофиза и 40 больных с идиопатической гиперпролактинемией. Также оценивали состояние аденогипофиза и эффективность применения агонистов дофамина у данной категории пациенток. За длительный период наблюдения у больных с умеренной гиперпролактинемией не наблюдалось ухудшения клинических проявлений заболевания, существенного повышения уровня пролактина и (или) отрицательной динамики в состоянии турецкого седла. У пациенток с умеренной гиперпролактинемией независимо от наличия или отсутствия микроаденомы гипофиза отмечалась более низкая чувствительность к дофаминиметикам по сравнению с больными с гиперпролактинемией более 100 нг/мл. С другой стороны, примерно у половины больных независимо от наличия или отсутствия микроаденомы гипофиза возможно спонтанное восстановление менструального цикла и фертильности без медикаментозного лечения. Назначение агонистов дофамина больным с умеренной гиперпролактинемией показано при наличии аменореи и (или) жалоб на бесплодие. Другим пациенткам данного контингента целесообразно находиться под динамическим наблюдением.

Effect of long (2–15 years) hyperprolactinemia (up to 100 ng/ml) on the reproductive status was studied in 40 female patients with pituitary microadenomas and 40 patients with idiopathic hyperprolactinemia. Adenopituitary status and efficiency of dopamine agonists were evaluated. Clinical manifestations of the disease did not deteriorate, prolactin level did not notably increase and (or) there were no negative changes in the sella turcica status during long observation. Patients with moderate hyperprolactinemia were less sensitive to dopaminomimetics in comparison with patients with hyperprolactinemia of more than 100 ng/ml, irrespective of pituitary microadenoma. On the other hand, in about half of all patients (irrespective of pituitary microadenoma) the menstrual cycle and fertility spontaneously recovered without drug therapy. Therapy with dopamine agonists is indicated for patients with moderate hyperprolactinemia with amenorrhea and/or sterility. Other patients with this condition should be regularly examined.

С внедрением в начале 70-х годов в клиническую практику методов определения содержания пролактина (ПРЛ) одним из приоритетных направлений клинической эндокринологии стало изучение нарушений секреции этого гормона. Гиперпролактинемия является широко распространенным эндокринным расстройством.

Одной из причин гиперпролактинемии является ПРЛ-секретирующая аденома гипофиза. Гормональным маркером этого заболевания принято считать уровень пролактинемии более 100 нг/мл [3, 5]. В таких случаях показаны активная медикаментозная терапия или другие виды лечения.

Вместе с тем до настоящего времени остаются нерешенными вопросы тактики в отношении боль-

ных с повышением уровня ПРЛ до 100 нг/мл (так называемая пограничная, или "умеренная" гиперпролактинемия). Влияние стойкой умеренной гиперпролактинемии на организм изучено недостаточно. Часто возникает вопрос, является ли умеренное повышение уровня ПРЛ одним из вариантов течения заболевания или представляет собой этап в дальнейшем развитии значительной гиперпролактинемии и классической симптоматической триады. В связи с этим клиницистами обсуждается необходимость применения агонистов дофамина при каждом зафиксированном стойком повышении уровня ПРЛ.

Целью настоящей работы явились изучение влияния длительной умеренной гиперпролактине-