

12. *Mato J. M., Kelly K. L., Abler A., Jarett L.* // J. biol. Chem. — 1987. — Vol. 262, N 5. — P. 2131—2137.
13. *Meier R., Alessi D. R., Cron P.* et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 272, N 48. — P. 30491—30497.
14. *Misek D. E., Saltiel A. R.* // Ibid. — 1992. — Vol. 267, N 23. — P. 16266—16273.
15. *Misek D. E., Saltiel A. R.* // Endocrinology. — 1994. — Vol. 135, N 5. — P. 1869—1876.
16. *Morris J. C., Ping-Sheng L., Shen T. Y., Mensa-Wilmont K.* // J. biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 2517—2524.
17. *Morris J. C., Ping-Sheng L., Zhai H. X.* et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 271, N 26. — P. 15468—15477.
18. *Myers M. G. Jr., Backer J. M., Sun X. J.* et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89, N 21. — P. 10350—10354.
19. *Quon M. J., Butte A. J., Zarnowski M. J.* et al. // J. biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, N 45. — P. 27920—27924.
20. *Romero G., Luttrell L., Rogol A.* et al. // Science. — 1988. — Vol. 140, N 4851. — P. 509—511.
21. *Ruderman N. B., Kapeller R., White M. F., Cantley L. C.* // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87, N 4. — P. 1411—1415.
22. *Sakaue H., Hara K., Noguchi T.* et al. // J. biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 11304—11309.
23. *Saltiel A. R., Cuatrecasas P.* // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83, N 16. — P. 5793—5797.
24. *Saltiel A. R., Fox J. A., Sherline P., Cuatrecasas P.* // Science. — 1986. — Vol. 233, N 4767. — P. 967—972.
25. *Saltiel A. R.* // Endocrinology. — 1987. — Vol. 120, N 3. — P. 967—972.
26. *Saltiel A. R., Cuatrecasas P.* // Amer. J. Physiol. — 1988. — Vol. 255, N 1. — Pt 1. — P. C1—C11.
27. *Sanchez-Gutierrez J. C., Sanchez-Arias J. A., Lechuga C. G.* et al. // Endocrinology. — 1994. — Vol. 134, N 4. — P. 1868—1873.
28. *Stieger S., Diem S., Jakob A., Brodbeck U.* // Eur. J. Biochem. — 1991. — Vol. 197, N 1. — P. 67—73.
29. *Su T. Z., Wang M., Syu L. J.* et al. // J. biol. Chem. — 1998. — Vol. 273, N 6. — P. 3173—3179.
30. *Sun X. J., Rothenberg P., Kahn C. R.* et al. // Nature — 1991. — Vol. 352, N 6330. — P. 73—77.
31. *Wang L. M., Keegan A. D., Li W.* et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90, N 9. — P. 4032—4036.
32. *White M. F., Kahn C. R.* // J. biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, N 1. — P. 1—4.
33. *White M. F.* // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40, Suppl. 2. — P. S2—S17.
34. *White M. F., Yenush L.* // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 1998. — Vol. 228. — P. 179—208.
35. *Wiese R. J., Mastick C. C., Lazar D. F., Saltiel A. R.* // J. biol. Chem. — 1995. — Vol. 270, N 7. — P. 3442—3446.

Поступила 14.05.98

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616-092:612.017.1(048.8)

В. В. Фадеев, И. В. Шевченко, Г. А. Мельниченко

АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой первичное поражение аутоиммунным процессом 2 периферических эндокринных желез и более, приводящее, как правило, к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза.

В настоящее время на основании клинических и иммуногенетических особенностей выделяют АПС 1-го и 2-го типов (АПС-1 и АПС-2). Ряд авторов рассматривают и АПС 3-го типа (АПС-3), однако выделение этого синдрома как самостоятельного признается не всеми.

По данным разных авторов, частота встречаемости отдельных заболеваний в рамках АПС значительно варьирует, что, вероятно, связано с различным числом наблюдений, а также со значительным временным интервалом между возникновением отдельных компонентов синдромов (табл. 1).

АПС-2 — наиболее распространенный, но менее изученный вариант АПС. Впервые этот синдром был описан М. Schmidt в 1926 г. как сочетание болезни Аддисона не туберкулезной этиологии и АИТ [68]. Позже, в 1964 г., С. Carpenter сообщил о частом сочетании первичной хронической надпочечниковой недостаточности (1-ХНН) и АИТ

Таблица 1

Компоненты АПС (по данным разных авторов)

АПС-1		АПС-2	
заболевание	частота встречаемости, %	заболевание	частота встречаемости, %
Гипопаратиреоз	76—96	Надпочечниковая недостаточность	80—100
Слизисто-кожный кандидоз	17—100	АИТ/ДТЗ	69—97
Надпочечниковая недостаточность	72—100	ИЗСД	35—52
Первичный гипогонадизм	26—45	Витилиго	5—50
Алопеция	30	Первичный гипогонадизм	3,5—16
Мальабсорбция	23	Пернициозная анемия	16
Пернициозная анемия	14		
ХАГ	12		
Первичный гипотиреоз/ДТЗ	10		
Витилиго	4		
ИЗСД	2—5		

Примечание. АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ДТЗ — диффузный токсический зоб; ИЗСД — инсулинзависимый сахарный диабет, ХАГ — хронический активный гепатит.

Таблица 2

Сравнительная характеристика АПС (по данным разных авторов)

АПС-1	АПС-2
Пик манифестации 12 лет При семейных формах проявляется только у сибсов	Пик манифестации 30 лет При семейных формах может проявляться в нескольких поколениях
Отсутствие ассоциации с гаплотипом HLA	HLA B8, Dw3, Dr3, Dr4
Гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, ХАГ, мальабсорбция. Относительная редкость аутоиммунных тиреопатий ИЗСД — 2—5%	Указанные заболевания не наблюдаются
Мужчины:женщины — 1,4:1	ИЗСД — 52% Мужчины:женщины — 8:1

с ИЗСД [18]. Термин "аутоиммунный полигландулярный синдром" был впервые введен в 1980 г. М. Neufeld [53], который определил АПС-2 как сочетание 1-ХНН с АИТ и/или ИЗСД при отсутствии гипопаратиреоза и хронического слизистозного кандидоза, тем самым выделив кардинальные различия АПС-1 и АПС-2 (табл. 2).

В настоящее время описано большое количество заболеваний, которые могут встречаться в рамках АПС-2. К ним наряду с 1-ХНН [24], АИТ [41], ИЗСД относят ДТЗ, первичный гипогонадизм [38, 82], реже наблюдаются лимфоцитарный гипопитит [50], изолированная недостаточность АКТГ и/или ФСГ/ЛГ [9]. Среди неэндокринных заболеваний при АПС-2 встречаются витилиго [57, 79], алопеция, пернициозная анемия [28], миастения [44, 62], целиакия [66, 78], герпетиформный дерматит [78], ювенильный дерматомиозит, изолированный дефицит IgA [44, 79, 87], аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура [17, 70], болезнь Паркинсона, очень редко — поллизерозит [80], stiff-man-синдром [72].

Многие заболевания, встречающиеся в рамках АПС-2, ассоциированы с гаплотипами HLA B8, DR3, DR4, DR5. Установлено, что 1-ХНН и ИЗСД в рамках АПС-2 строго ассоциированы с HLA DR3 и DR4 [13, 42, 47]. При обследовании 34 пациентов с изолированной 1-ХНН показано, что относительный риск развития заболевания при обнаружении HLA DR3 возрастает в 3,4 раза, при этом, если 1-ХНН встречается в рамках АПС-2, этот риск возрастает до 10 раз [42]. ДТЗ ассоциирован с HLA DR3 и DR5 [6, 30, 75]. В ряде исследований сообщалось о связи АИТ с HLA DR4 и DR5 [29, 84, 87] и витилиго с HLA DR4 [32]. Однако в более поздних наблюдениях не обнаружено значительной ассоциации АИТ и витилиго с HLA DR [67, 76]. Кроме того, отмечена связь с HLA B8 и DR3 таких заболеваний, встречающихся в рамках АПС-2, как изолированный дефицит IgA [33, 43, 86], ювенильный дерматомиозит и герпетиформный дерматит.

При иммунологическом исследовании у больных с АПС-2 часто определяются органоспецифические аутоантитела. В целом при АПС-2 высокие титры антител к тиреоглобулину наблюдаются в 23,4% [92], к пероксидазе тиреоцитов — в 50—58% [52, 92], к париетальным клеткам желудка — в 19,8—70% случаев [88, 92]. Гораздо реже встречаются антитела к островковым клеткам поджелу-

дочной железы — в 6,2—8% случаев [71, 92]. Появление антител к островковым клеткам при наличии 1-ХНН имеет неблагоприятный прогноз, поскольку каждый год у 8% больных с 1-ХНН, имевших антитела к островковым клеткам, манифестирует ИЗСД [26, 77]. Антитела к ткани яичников, по данным разных авторов, встречаются в 3,7—29% случаев [52, 92].

В ряде работ [19, 27, 71] показано, что высокочувствительными и специфичными маркерами 1-ХНН аутоиммунной этиологии являются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза — 21-гидроксилазе (P450c21), 17 α -гидроксилазе (P450c17), 20,22-десмолазе (P450scc). При исследовании титров этих антител у пациентов с АПС-2 [19] антитела к 21-гидроксилазе обнаружены у 96% больных, к 20,22-десмолазе — у 42% и к 17 α -гидроксилазе — у 33%. В исследовании [60] проведен анализ сывороток больных ИЗСД на наличие надпочечниковых аутоантител. Несмотря на то что только у 2,3% больных ИЗСД были обнаружены аутоантитела к 21-гидроксилазе, их титр был значительно выше, чем у больных с изолированной 1-ХНН. В ряде работ [10, 11, 24] показано, что высокие уровни надпочечниковых аутоантител обнаруживаются в субклинической стадии 1-ХНН с последующим снижением их в период выраженных клинических проявлений, поэтому, возможно, больные ИЗСД с высоким уровнем аутоантител к 21-гидроксилазе могут иметь субклиническую 1-ХНН. При длительном наблюдении за этими больными выяснили, что субклиническая фаза 1-ХНН может продолжаться несколько лет, при этом клиническая манифестация заболевания развивается в среднем через 5 лет после появления антител к ткани коры надпочечников.

В большинстве случаев АПС-2 встречается спорадически, однако описано немало случаев семейных форм, при которых заболевание наблюдается у разных членов семьи в нескольких поколениях. При этом характерен аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью, т. е. может наблюдаться разное сочетание заболеваний, встречающихся в рамках АПС-2, у разных членов семьи больных АПС-2.

АПС-2 примерно в 8 раз чаще встречается у женщин, манифестирует в среднем в возрасте 20—50 лет, при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составить более 20 лет. У 40—50% больных с изолированной 1-ХНН рано или поздно развивается другая аутоиммунная эндокринопатия. В противоположность этому у лиц, страдающих аутоиммунной патологией щитовидной железы при отсутствии в семейном анамнезе АПС-2, риск развития сочетанной эндокринопатии относительно низок.

В некоторых работах [39, 45, 49] исследовали частоту выявления функциональных нарушений щитовидной железы, а также образования антител к ткани щитовидной железы у больных ИЗСД и у лиц с 1-ХНН. Нарушение функции щитовидной железы отмечено у 7,3% больных ИЗСД и у 23,7—31,8% больных с 1-ХНН. При этом, по данным разных авторов [45, 49], у больных ИЗСД тиреотоксикоз наблюдался в 0,5—7%, гипотиреоз — в 1—3%, субклинический гипотиреоз — в 1,4—10% случаев, тогда как у больных с 1-ХНН тиреоток-

сикоз встречался в 7–14%, гипотиреоз — в 11–12%, субклинический гипотиреоз — в 5–5,7% случаев. У 46–93% больных с 1-ХНН были обнаружены антитела к тиреоглобулину, у 48,5–55% больных — к тиреоидной пероксидазе [39]. Антитела к ткани щитовидной железы выявлены у 19,1% больных ИЗСД. Антитела к пероксидазе тиреоцитов обнаружены у 15,9% обследованных, антитела к тиреоглобулину — у 7,5% больных. При этом вероятность функционального нарушения щитовидной железы при выявлении антител к ткани щитовидной железы составила 13%.

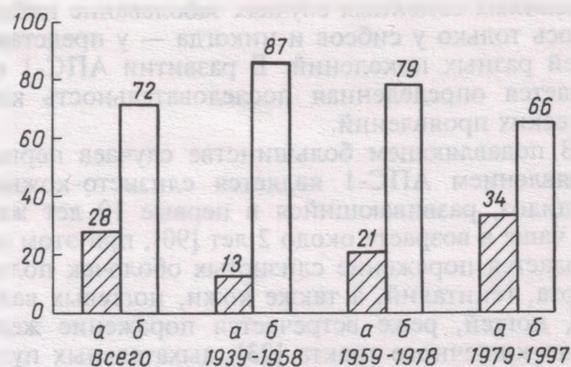
Наиболее распространенным вариантом АПС-2 является сочетание 1-ХНН и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или ИЗСД. В исследовании [56] изучали частоту развития 1-ХНН, аутоиммунных тиреопатий и ИЗСД в рамках АПС-2, а также временную связь между началом 1-ХНН, аутоиммунных тиреопатий и ИЗСД. АПС-2 обнаружен у 22 (50%) из 44 пациентов с 1-ХНН (16 женщин и 6 мужчин), при этом 16 (73%) из 22 человек имели аутоиммунные тиреопатии, а 9 (41%) — ИЗСД. Показано, что ДТЗ чаще предшествовал 1-ХНН, и только в 2 случаях он развивался после 1-ХНН, в то время как появление АИТ во всех случаях наблюдалось после или одновременно с 1-ХНН. ИЗСД предшествовал 1-ХНН в большинстве случаев (7 из 9) и в 66% наблюдений развивался в возрасте до 25 лет. Однако в исследовании [25] показано, что при АПС-2 ИЗСД развивается в среднем через 7 лет после 1-ХНН.

В проведенном нами исследовании [1] при динамической оценке соотношения частоты изолированной 1-ХНН и 1-ХНН в рамках АПС выявлено, что если в 30-х — 50-х годах XX века 1-ХНН в рамках АПС встречалась в 13% случаев, то к 80-м — 90-м годам этот показатель увеличился до 34%, в связи с чем можно сделать вывод об очередном этапе патоморфоза болезни Аддисона, который заключается в постепенном переходе этой патологии в разряд АПС, в первую очередь АПС-2 (см. рисунок). Другими словами, АПС-2 на сегодняшний день встречается достаточно часто, и заболеваемость им продолжает расти.

В клинической картине у больных с АПС-2 превалируют проявления 1-ХНН. Гиперпигментация при этом может быть выражена слабо, особенно при сочетании 1-ХНН и гипотиреоза. Типичной ошибкой является интерпретация умеренного повышения уровня ТТГ в фазе декомпенсации 1-ХНН как первичного гипотиреоза. Такое повышение уровня ТТГ связывается с аденогипофизарной дисфункцией на фоне гипокортицизма [25]. Тест необходимо повторить после достижения клинико-лабораторной компенсации 1-ХНН, дополнив его исследованием уровня антител к ткани щитовидной железы и УЗИ щитовидной железы.

Типичными признаками развития 1-ХНН на фоне ИЗСД являются снижение дозы инсулина и склонность к гипогликемиям, сочетающиеся, несмотря на, казалось бы, более легкое течение ИЗСД, с похуданием, диспепсическими расстройствами, гипотонией.

В случае присоединения гипотиреоза к ИЗСД течение последнего утяжеляется. На развитие гипотиреоза могут указывать немотивированная



Динамика соотношения частоты изолированной идиопатической 1-ХНН и 1-ХНН в рамках АПС (ретроспективный анализ 298 случаев идиопатической болезни Аддисона за 1939–1997 гг.) [1].

По оси ординат — доля каждой группы от общего числа больных (в %); по оси абсцисс — период установления диагноза 1-ХНН; над столбиками — процент данной группы от общего числа больных. а — 1-ХНН в рамках АПС; б — изолированная идиопатическая болезнь Аддисона.

прибавка в массе тела на фоне утяжеления течения сахарного диабета, склонность к гипогликемиям. Сочетание ИЗСД и ДТЗ взаимно отягощает течение этих заболеваний. При этом наблюдаются тяжелое, лабильное течение сахарного диабета, склонность к кетозу, который в свою очередь может провоцировать тиреотоксический криз.

Сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с какой-либо другой аутоиммунной эндокринопатией при отсутствии надпочечниковой недостаточности некоторые авторы выделяют в отдельный синдром — АПС-3 [14, 18]. Однако в настоящее время по этому вопросу нет единого мнения, и выделение данного синдрома многие считают неправомерным. Это связано с тем, что иммуногенетические различия, подобные таковым между АПС-1 и АПС-2, между АПС-2 и предполагаемым АПС-3 на сегодняшний день не выявлены.

АПС-1 (APECED — Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy, MEDAC — Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis, кандидополиэндокринный синдром) — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования или (реже) встречающееся спорадически, для которого характерна классическая триада, описанная J. Whitaker и соавт. [89]: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреозе, 1-ХНН. Классической триаде могут сопутствовать первичный гипогонадизм [3, 91], значительно реже первичный гипотиреоз, ИЗСД [5]. Среди неэндокринных заболеваний при АПС-1 могут встречаться пернициозная анемия, витилиго, алопеция [35, 74], ХАГ [5], синдром мальабсорбции [69], гипоплазия зубной эмали [5], кератопатия [5], дистрофия ногтей [5], эктодермальная дисплазия [5], аспленизм [34], изолированный дефицит IgA, бронхиальная астма, гломерулонефрит.

АПС-1, в целом являясь редкой патологией, несколько чаще встречается в финской популяции, среди иранских евреев и сардинцев, что, вероятно, связано с длительной генетической изолированностью этих народов. Частота новых случаев в Финляндии составляет 1 на 25 тыс. населения [2].

АПС-1 дебютирует, как правило, в детском возрасте, несколько чаще встречается у мужчин. В

описанных семейных случаях заболевание наблюдалось только у сибсов и никогда — у представителей разных поколений. В развитии АПС-1 отмечается определенная последовательность клинических проявлений.

В подавляющем большинстве случаев первым проявлением АПС-1 является слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, чаще в возрасте около 2 лет [90], при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей, реже встречается поражение желудочно-кишечного тракта [23], дыхательных путей [31]. На фоне слизисто-кожного кандидоза у 84% [25] пациентов появляется гипопаратиреоз, который у 88% больных развивается в первые 10 лет.

Клинические признаки гипопаратиреоза отличаются полиморфизмом. Кроме характерных судорог мышц конечностей, положительных симптомов Труссо и Хвостека, парестезий, ларингоспазма, у больных наблюдаются судорожные припадки, которые часто расцениваются как проявления эпилепсии. В среднем через 2 года [23] после гипопаратиреоза развивается 1-ХНН, которая у 75% пациентов манифестирует в течение последующих 9 лет. Однако гипокортицизм чаще протекает в латентной форме, при которой отсутствует выраженная гиперпигментация; его первым проявлением может оказаться острая надпочечниковая недостаточность на фоне стрессовой ситуации. Спонтанное улучшение течения гипопаратиреоза с исчезновением всех его проявлений, кроме транзиторной гипокальциемии, может служить признаком развития гипокортицизма, при этом темная пигментация кожи может быть выражена незначительно [16].

У 10–20% женщин с АПС-1 [91] встречается первичный гипогонадизм. Клинически он проявляется первичной или вторичной аменореей [16], при гормональном исследовании определяются высокие уровни ЛГ и ФСГ. У мужчин первичный гипогонадизм чаще всего проявляется бесплодием. В Ирландии была описана семья [55], в которой АПС-1 имели 5 человек, при этом у 4 женщин в возрасте 18–23 лет была диагностирована первичная овариальная недостаточность. Интересно, что у 4 из 5 больных в этой семье имелись окулопатии: у 2 — субкапсулярное помутнение хрусталика, у 1 — помутнение роговицы, еще у 1 — тяжелый двусторонний иридоциклит с формированием катаракты.

В исследовании [5] изучали спектр клинических проявлений АПС-1. Показано, что слизисто-кожный кандидоз наблюдался у всех пациентов с АПС-1 и в 60% случаев был первым проявлением заболевания. Гипопаратиреоз диагностирован в 79%, 1-ХНН — в 72%, первичный гипогонадизм у женщин — в 60% (развивался после 13 лет), первичный гипогонадизм у мужчин — в 14% случаев (развивался после 16 лет). Однако в другом исследовании [93] показано, что у всех пациентов с АПС-1, за исключением 1 (22 из 23 человек), обнаруживался гипопаратиреоз (96%), который был диагностирован до 20-летнего возраста (91%). 1-ХНН наблюдалась в 22% случаев. Во всех случаях, кроме 1, она развивалась после гипопаратиреоза. Слизисто-кожный кандидоз наблюдался только у 4 (17%) пациентов, гипогонадизм — у 6

(26%) — 3 мужчины и 3 женщины. Другими проявлениями, наблюдаемыми у этих больных, были пернициозная анемия, гипотиреоз, алопеция. При анализе набора компонентов АПС-1 в изолированных популяциях финнов и иранских евреев выявлены некоторые различия, которые связывают с наличием подвариантов синдрома. Так, у иранских евреев относительно редко встречается кандидоз и не встречается кератопатия [5, 93].

Жесткая ассоциация АПС-1 с гаплотипами HLA отсутствует. Для финских пациентов, однако, есть описание слабой ассоциации АПС-1 с HLA A28, A3 [4].

Наиболее существенным открытием последних лет в области исследования АПС является расшифровка структуры гена *APCED* (ген, ответственный за развитие АПС-1), имеющего размер примерно 13 кбаз в длину и состоящего из 15 экзонов. Он расположен на хромосоме 21q22.3 между маркерами D21S49 и D21S171, несколько проксимальнее гена *PFKL*. Ген кодирует белок *AIRE-1* (autoimmune regulator), содержащий 2 участка zinc-finger (*PHD-finger*, "цинковые пальцы": АК 299-340, 434-475), насыщенный пролином участок (АК 350-407) и 3 *LXXLL*-участка (АК 7-11, 63-67, 516-520). Zinc-finger-участки белка *AIRE-1* содержат характерный домен, включающий 2 цистеиновых и 1 гистидиновый остаток: данные аминокислоты взаимодействуют с ионом цинка, а расположенная между ними полипептидная цепь имеет вид пальца. Zinc-finger-участки белка *AIRE-1* строго гомологичны zinc-finger-участкам белков ядра, таких как Mi-2, TIF1, Sp140, LYSP100-B. Насыщенный пролинол-участок необходим для взаимодействия между белками или для связывания с ДНК. С помощью *LXXLL*-участка белок *AIRE-1* связывается с рецепторами ядра. Предполагается, что белок *AIRE-1* является регулятором транскрипции. В гене *APCED* идентифицированы 2 мутации [51]. Одна мутация — R257X — характеризуется заменой в 6-м экзоне в 257-й позиции аргининового кодона (CGA) на стоп-кодон (TGA), другая — K83E — характеризуется заменой во 2-м экзоне в 83-й аминокислотной позиции лизина (AAG) на глутаминовую кислоту (GAG). В одном из исследований 6 больных с АПС-1 были гомозиготны по R257X-аллелю и 2 — гетерозиготны по данному аллелю. У 1 больного, гетерозиготного по R257X-аллелю, во 2-м аллеле обнаружена K83E-мутация. При скрининговом исследовании двух контрольных групп, состоящих из 80 и 20 человек соответственно, мутации R257X и K83E не обнаружены.

В основе патогенеза АПС лежат аутоиммунные процессы. Аутоиммунная природа АПС определяется на основании имеющейся лимфоцитарной инфильтрации в пораженных железах, наличия циркулирующих органоспецифических антител в сыворотке крови, наличия клеточно-иммунных дефектов, идентификации специфических аутоантигенов.

При изучении АПС возникает закономерный вопрос: одинаков ли патогенез АПС-1 и АПС-2 и их изолированных компонентов. Из представленных данных можно сделать заключение о том, что имеются значительные генетические различия между АПС-1 и АПС-2 и между АПС-1 и его изолированными компонентами. Мнения авторов о на-

Обнаружение аутоантител к различным ферментам надпочечникового стероидогенеза при АПС-1 (по данным разных авторов)

Источник	Число наблюдений	P450c21	P450c17	P450scс
O. Winqvist и соавт. [90, 91]	5	—	—	+ (100%)
Y. Song и соавт. [73]	5	+ (80%)	—	—
S. Chen и соавт. [19]	11	+ (64%)	+ (55%)	+ (45%)
P. Peterson и соавт. [61]	46	+	+	+

Примечание. + обнаружены, — не обнаружены.

личии или отсутствии генетических различий (HLA-ассоциация) между АПС-2 и его основным компонентом — 1-ХНН — в изолированной форме разошлись. Различные генетические основы заболеваний позволяют предположить различный патогенез аутоиммунной агрессии. Несмотря на это, сама по себе аутоиммунная деструкция эндокринных желез с ее серологическими и клиническими признаками протекает во всех случаях однотипно. При морфологическом изучении пораженных органов каких-либо различий не выявлено.

В патогенезе АПС имеет значение как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета. Важную роль при АПС играет дефект Т-клеточной функции. Показано [15], что экспрессия на Т-клетках Fas-рецепторов приводит к нарушению регуляции элиминации на периферии аутореактивных клонов лимфоцитов путем апоптоза (процесс программирования смерти клетки), что способствует накоплению Т-клеток, имеющих высокую реактивность к собственным структурам (аутоантигенам). В описанной выше ирландской семье [55] у 4 из 5 больных обнаружено явное, а у 1 — пограничное снижение уровня Т-лимфоцитов-супрессоров (табл. 3).

В отношении аутоантител остается до конца неясным, появляются ли они вторично в ответ на Т-клеточно-опосредованное повреждение тканей или аутоантитела провоцируют клеточно-опосредованный аутоиммунитет.

У больных с АПС-1 при иммунологическом исследовании сывороток определяются аутоантитела к 3 ферментам надпочечникового стероидогенеза — 20,22-десмолазе, 17 α -гидроксилазе, 21-гидроксилазе [40, 83]. Однако результаты исследований, полученные разными авторами, достаточно противоречивы (табл. 4).

В работах O. Winqvist и соавт. [90, 91] показано, что все исследуемые сыворотки больных с АПС-1 подавляли ферментативную активность 20,22-десмолазы, при этом в сыворотках отсутствовала реактивность к 17 α -гидроксилазе и 21-гидроксилазе. Однако наличие аутоантител к 21-гидроксилазе, а также к 17 α -гидроксилазе у больных с АПС-1 было описано в работах других авторов [22, 64]. В противоположность этому в работе Y. Song и соавт. [73] в 5 исследуемых сыворотках больных с АПС-1 не обнаружено реактивности к 20,22-десмолазе, а также к 17 α -гидроксилазе, но в 4 из 5 сывороток имелась реактивность к 21-гидроксилазе. В другом исследовании [19] у больных с АПС-1 найдены аутоантитела ко всем 3 указанным ферментам стероидогенеза. При этом аутоантитела к 21-гидроксилазе наблюдались у 64% больных, в то время как аутоантитела к

20,22-десмолазе и 17 α -гидроксилазе обнаружены значительно реже (45 и 55% соответственно). Аутоантитела к 20,22-десмолазе, 17 α -гидроксилазе, 21-гидроксилазе у больных с АПС-1 обнаружены также в исследовании P. Peterson и соавт. [61]. Так, у 33 (72%) из 46 человек, страдающих АПС-1, аутоантитела встречались примерно с одинаковой частотой, по крайней мере к одному из 3 указанных ферментов стероидогенеза. При этом уровень аутоантител к 20,22-десмолазе, 17 α -гидроксилазе, 21-гидроксилазе был значительно выше у больных с АПС-1 с 1-ХНН по сравнению с уровнем аутоантител у больных с АПС-1 без 1-ХНН (85% против 39%). Кроме того, у всех 11 человек, страдающих АПС-1, имеющих яичниковую недостаточность, обнаружены аутоантитела к 17 α -гидроксилазе или к 20,22-десмолазе.

При изучении возможности перекрестной реактивности антител к 3 ферментам стероидогенеза идентифицировано 4 аутоантигенных эпитопа 17 α -гидроксилазы [58]: ER1 (AK 122-148), ER2 (AK 280-304), ER3 (AK 396-432), ER4 (AK 466-508), которые сравнили с соответствующими аутоантигенными эпитопами 21-гидроксилазы, 20,22-десмолазы. Результаты показали, что аминокислотные последовательности ER3 и ER4 эпитопов 17 α -гидроксилазы частично совпадают с аминокислотными последовательностями ER3 и ER4 эпитопов 21-гидроксилазы. Однако не обнаружено соответствия аминокислотных последовательностей в указанных эпитопах ферментов 17 α -гидроксилазы и 20,22-десмолазы. Была высказана мысль о том, что действие аутоантител к 17 α -гидроксилазе и 21-гидроксилазе может быть частично результатом перекрестной реактивности.

При АПС-1 обнаруживаются также аутоантитела к аутоантигенам панкреатических β -клеток, таким как глутаматацетилдекарбоксилаза (GAD — фермент, катализирующий синтез γ -аминобутирата из глутамата) [12, 81, 85] и ароматическая L-аминоацилдекарбоксилаза (AADC — фермент, катализирующий декарбоксилирование L-5-гидрокситриптофана в серотонин и L-3,4-дигидроксифенилаланина в допамин) [8, 65]. Аутоантитела к GAD встречаются как при АПС-1 [12, 65, 85], так и при ИЗСД [8], в то время как аутоантитела к AADC встречаются только при АПС-1. В исследовании [37], где изучали большую группу больных с АПС-1 и ИЗСД, показано, что аутоантитела к AADC выявлены у 35 (51%) из 69 человек, страдающих АПС-1, и не обнаружены ни у одного из 138 больных ИЗСД, а также в контрольной группе.

Помимо панкреатических β -клеток, фермент AADC представлен в моноаминергических нейрон-

Таблица 3

Содержание (в %) различных классов Т-лимфоцитов у 4 пациентов с АПС-1 [57]

Лимфоциты	Больные				Норма
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	
Суммарные Т-лимфоциты	93,9	71,2	92,5	75	72,2—86,1
Суммарные В-лимфоциты	7,5	1,5	6,0	11,0	5,9—16,9
Т-хелперы	77,7	98,3	89,2	86,7	60—77
Т-супрессоры	25,6	19,0	11,4	15,2	24,8—41

нах периферической и центральной нервной систем, печени, почках, коже, энтерохромаффинных клетках кишечника [54, 63]. Наличие этого фермента в печени, энтерохромаффинных клетках кишечника, коже, вероятно, может объяснить ХАГ, синдром мальабсорбции, витилиго, наблюдаемые у больных с АПС-1. Так, в исследовании [37] показано, что наиболее часто аутоантитела к АADC встречаются у больных с АПС-1, имеющих ХАГ (у 11 из 12; или в 92%), в отличие от больных с АПС-1, не имеющих ХАГ (у 24 из 57; или в 42%). Среди больных с АПС-1 аутоантитела к АADC были найдены у 12 (80%) из 15 пациентов с витилиго и у 23 (43%) из 54 пациентов без витилиго. У 5 из 9 больных, страдающих АПС-1 и имеющих ИЗСД, обнаружены аутоантитела к АADC и GAD, у 2 — аутоантитела только к GAD.

Таким образом, был сделан вывод о том, что аутоиммунная агрессия против АADC, вероятно, имеет значение в патогенезе ХАГ и витилиго у больных с АПС-1. Несмотря на то что большинство пациентов с АПС-1 имели аутоантитела к АADC без выраженных клинических проявлений ХАГ и витилиго, аутоиммунная реактивность против гепатоцитов и меланоцитов может протекать субклинически. Это предположение основывается на аналогии с исследованием [81], в котором показано, что у пациентов с АПС-1 без ИЗСД, но с аутоантителами к GAD, имелись сниженные уровни С-пептида и инсулинового ответа, указывающие на субклиническую аутоиммунную реактивность против β -клеток. Наличие аутоантител к АADC незначительно коррелировало с наличием ИЗСД у больных с АПС-1, однако возможность включения аутоиммунной реактивности против АADC в патогенезе ИЗСД при АПС-1 полностью не может быть исключена, поскольку только 9 из 69 пациентов с АПС-1 имели ИЗСД.

Недавно был охарактеризован паратиреоидный аутоантиген у больных с АПС-1. В исследовании [36] показано, что 3 из 9 сывороток пациентов с АПС-1 иммунопреципитировали паратиреоидный протеин, тогда как реактивность сывороток больных с 1-ХНН ($n = 110$), ИЗСД ($n = 10$) и сывороток здоровых доноров ($n = 110$) не обнаружена. Функция нового паратиреоидного аутоантигена неизвестна, хотя возможно его участие в метаболизме кальция или витамина D.

При иммунологическом исследовании крови больных с АПС-1 с помощью методов иммунопреципитации и иммуноблоттинга [59] обнаружены антитела к 4 протеинам *Candida albicans*: енолазе, термолабильному протеину-90, пируваткиназе и этилдегидрогеназе. Анализ сывороток 44 человек, страдающих АПС-1, в реакции иммунопреципитации показал, что выраженная реактивность наблюдалась в случае с енолазой (80%), но также она была обнаружена в случаях с термолабильным протеином-90 (67%), пируваткиназой (62,5%) и этилдегидрогеназой (64%). В целом у 95,5% пациентов с АПС-1 определялись антитела по крайней мере к одному из этих протеинов. Методом иммуноблоттинга показано, что 84% сывороток реагируют с енолазой и 44% — с термолабильным протеином-90. Был сделан вывод о том, что 4 кандидозных протеина могут быть использованы как точные маркеры кандидоза у больных с АПС-1, а использование реакции иммунопреци-

питации полезно для быстрого анализа большого количества сывороток.

Известно, что АПС-1 сочетается с селективной Т-клеточной недостаточностью [7], приводящей к хронической кандидозной инфекции и невозможности реагировать на кандидозные антигены [46]. Однако пациенты с АПС-1, имеющие хронический слизисто-кожный кандидоз, редко страдают от распространенного кандидоза. Имеются работы, в которых сообщается о защитной роли антител к термолабильному протеину-90, которые препятствуют системному распространению кандидоза [48]. Возможно, подобную защитную роль у этих пациентов выполняют и антитела к енолазе, пируваткиназе, этилдегидрогеназе.

Поскольку кандидоз, часто начинающийся в первые годы жизни, обычно предшествует 1-ХНН, то в исследовании Р. Peterson и соавт. [59] изучалась возможность формирования основы для молекулярной мимикрии между стероидными ферментами человека и *Candida albicans*, приводящей к 1-ХНН. *Candida albicans* имеет единственный фермент цитохрома P-450 — ланостерол-14 α -деметилаза. Несмотря на то что обследовали пациентов с высоким титром антител к ферментам стероидогенеза человека, ни один из иммунопозитивных клонов не содержал копию кандидозного фермента. Такая недостаточная гуморальная реактивность к кандидозному ферменту цитохрома P-450 позволяет предположить, что 1-ХНН не является результатом молекулярной мимикрии между кандидозными и стероидными ферментами человека, а скорее, имеет значение генетический дефект, вызывающий повреждение специфической Т-клеточной функции.

У больных с АПС-1, страдающих ХАГ, недавно были описаны печеночные аутоантигены — цитохром P-450 1A2 и цитохром P-450 2A6 [20]. В одной из работ, где были исследованы сыворотки 12 больных с АПС-1, страдающих ХАГ, в 4 случаях обнаружена иммунологическая реактивность к цитохрому P-450 1A2 и в 9 — к цитохрому P-450 2A6. Ни в одной из исследуемых сывороток пациентов с изолированным аутоиммунным гепатитом не обнаружено иммунологической реактивности к цитохромам P-450 1A2 и P-450 2A6 [20]. Таким образом, высказано предположение, что цитохромы P-450 1A2 и P-450 2A6 могут быть специфическими печеночными маркерами АПС-1.

Недавно в 2 семьях описан новый синдром [21], характеризующийся сочетанием слизисто-кожного кандидоза и первичного гипотиреоза, который в отличие от АПС-1 передается по аутосомно-доминантному типу наследования. У больных, страдающих данным синдромом, не обнаружено антител к тиреоидным антигенам. Патогенез гипотиреоза в данном случае неясен. В рамках данного синдрома не выявлено других эндокринопатий. При дальнейшем наблюдении обнаружен низкий уровень ферритина в сыворотках крови у 6 из 7 больных, что, возможно, связано с нарушением кишечной абсорбции. С целью своевременного выявления данного синдрома, несмотря на относительную редкость тиреопатий при АПС-1, необходимо длительное регулярное наблюдение за функцией щитовидной железы у всех больных со слизисто-кожным кандидозом.

Знание закономерностей развития АПС имеет большое практическое значение, поскольку по-

зволяет целенаправленно проводить обследование лиц, имеющих заболевание, которое может быть частью АПС. Всех больных с 1-ХНН необходимо периодически обследовать на предмет развития у них АИТ и/или первичного гипотиреоза. Нужно также регулярно проводить обследование детей, страдающих изолированным идиопатическим гипопаратиреозом, особенно в сочетании с кандидозом, с целью своевременного выявления надпочечниковой недостаточности. Кроме того, родственникам больных с АПС-2, а также братьям и сестрам больных с АПС-1, необходимо раз в несколько лет проходить осмотры у эндокринолога, а при необходимости определять уровни ТТГ, антител к тиреоглобулину и пероксидазе тиреоцитов, уровень гликемии натощак, ионизированного кальция, экскреции свободного кортизола с мочой, плазменного уровня витамина В₁₂. Принципы диагностики АПС соответствуют таковым для отдельных составляющих их заболеваний.

Лечение АПС заключается в заместительной терапии недостаточности пораженных эндокринных желез. Следует иметь в виду, что при сочетании гипотиреоза и 1-ХНН резкое увеличение дозы L-тироксина может спровоцировать декомпенсацию последней. На практике часто приходится останавливаться на дозах, не достигающих полной заместительной. Проводя заместительную терапию при сочетании гипопаратиреоза и 1-ХНН, следует иметь в виду, что в норме кортизол и витамин D оказывают прямо противоположное влияние на кишечную абсорбцию кальция. Таким образом, при дефиците кортизола имеется повышенный риск передозировки препаратами витамина D. С другой стороны, назначение больших доз кортикостероидов даже при декомпенсации 1-ХНН, сочетающейся с гипопаратиреозом, может спровоцировать выраженную гипокальциемию. Однако эти положения носят теоретический характер. Особенности сочетанной заместительной терапии недостаточности нескольких эндокринных желез требуют дальнейшей разработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеев В. В., Бузиашвили И. И., Дедов И. И. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 6. — С.
2. Ahonen P. // Clin. Genet. — 1985. — Vol. 27. — P. 535–542.
3. Ahonen P., Miettinen A., Perheentupa J. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64. — P. 494–500.
4. Ahonen P., Koskimies S., Lokki M. L. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 66. — P. 1152–1157.
5. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila J. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1829–1836.
6. Allanic H., Fauchet R., Lorcy Y. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 863–867.
7. Arulanantham K., Dwyer J. M., Genel M. // N. Engl. J. Med. — 1979. — Vol. 300. — P. 164–168.
8. Bakkeskov S., Aanstoot H. J., Christgau S. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 347. — P. 151–156.
9. Barkan A. L., Kelch R. P., Marshall J. C. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 1535–1540.
10. Betterle C., Zanette F., Zanchetta R. et al. // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 1238–1241.
11. Betterle C., Scalici C., Presotto F. et al. // J. Endocrinol. — 1988. — Vol. 117. — P. 467–475.
12. Bjork E., Velloso L. A., Kampe O., Karlsson F. A. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 161–165.
13. Boehm B. O., Manfras B., Siedl S. et al. // Tissue Antigens. — 1991. — Vol. 37. — P. 130–132.
14. Boyd A. E., Gagel R. F. // Harrison's Principles of Internal Medicine / Eds K. J. Isselbacher, E. Braunwald, J. D. Wilson et al. — New York, 1994. — P. 2052–2058.
15. Brancato D., Giordano C., Todaro M. et al. // International Congress of Endocrinology, 10-th: Proceedings. — San-Francisco, 1996. — P. 1009.
16. Brun J. M. // Ann. Endocrinol. — 1978. — Vol. 39, N 6. — P. 463–481.
17. Candrina R., Giustina A. // Isr. J. med. Sci. — 1988. — Vol. 24. — P. 57–58.
18. Carpenter C. C. J., Solomon N., Silverberg A. et al. // Medicine. — 1964. — Vol. 43. — P. 153–180.
19. Chen S., Sawicka G., Betterle C. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1871–1876.
20. Clemente M. G., Obermayer-Straub P., Meloni A. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 82. — P. 1353–1361.
21. Coleman R., Hay R. J. // Brit. J. Dermatol. — 1997. — Vol. 136. — P. 24–29.
22. Colls J., Betterle C., Volpato M. et al. // Clin. Chem. — 1995. — Vol. 41. — P. 367–374.
23. Cortet P., Brun J. M., Rife C. et al. // Ann. Med. intern. — 1978. — Vol. 129, N 6. — P. 440–453.
24. De Bellis A., Bizzarro A., Rossi R. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 1002–1007.
25. Deftos L. J., Catherwood B. D., Bone H. G. // Endocrinology and Metabolism / Eds P. Felig et al. 2-nd Ed. — New York, 1987. — P. 1662–1691.
26. Eisenbarth G. S., Jackson R. A. // Williams Textbook of Endocrinology / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. — Philadelphia, 1992. — P. 1555–1566.
27. Falorni A., Laureti S., Nikoshkov A. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1997. — Vol. 107, N 2. — P. 341–346.
28. Fairfax A. J., Leatham A. // Brit. med. J. — 1975. — Vol. 4. — P. 322–324.
29. Farid N. R., Balacs C. // Immunogenetics of Endocrine Disorders / Ed. N. R. Farid. — New York, 1988. — P. 267–307.
30. Farid N. R., Stensky V. // Ibid. — P. 223–266.
31. Fisher M., Fitzpatrick T. B. // Arch. Dermatol. — 1970. — Vol. 102, N 1. — P. 110–111.
32. Foley L. M., Lowe N. J., Misheloff E., Tiwari J. L. // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1983. — Vol. 8. — P. 39–40.
33. French M. A. H., Dawkins R. L. // Immunol. Today. — 1990. — Vol. 11, N 8. — P. 271–274.
34. Friedman T. C., Thomas P. M., Fleisher T. A. et al. // Amer. J. Med. — 1991. — Vol. 91. — P. 625–630.
35. Garty B. Z., Kauli R. // West J. Med. — 1990. — Vol. 152. — P. 76–77.
36. Hedstrand H., Rorsma F., Husebye E. S. et al. // International Congress of Endocrinology, 10-th: Proceedings. — San-Francisco, 1996. — P. 1012.
37. Husebye E. S., Gebre-Medhin G., Tuomi T. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 147–150.
38. Irvine W. J., Chand M. M., Scarth L. et al. // Lancet. — 1968. — Vol. 2. — P. 883–887.
39. Kasperlik-Zaluska A., Czarnocka B., Czech W. // Autoimmunity. — 1994. — Vol. 18. — P. 213–216.
40. Krohn K., Uibo R., Aavik E. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 770–773.
41. Landin-Olsson M., Karlsson F. A., Lernmark A., Sundkvist G. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 1022–1027.
42. Latinne D., Vandeput Y., DeBruyere M. D. et al. // Tissue Antigens. — 1987. — Vol. 30. — P. 23–24.
43. Liblau R. S., Caillat-Zucman S., Fischer A. M. et al. // APMIS. — 1992. — Vol. 100, N 8. — P. 709–712.
44. Liblau R., Fischer A. M., Shapiro D. E. et al. // Neurology. — 1992. — Vol. 42. — P. 516–518.
45. Lorini R., D'Annunzio G., Vitali L., Scarmuzza A. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 9. — P. 89–94.
46. Maclaren N. K., Blizzard R. M. // The Autoimmune Diseases / Eds N. R. Rose, I. R. Mackay. — London, 1985. — P. 202–222.
47. Maclaren N. K., Riley W. J. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62. — P. 455–459.
48. Matthews R. C., Burnie J. P., Howat D. et al. // Immunology. — 1991. — Vol. 74. — P. 20–24.
49. McKenna M. G., Herskowitz R., Wolfsdore J. I. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 801–803.
50. Muir A., Maclaren N. K. // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 1991. — Vol. 20. — P. 619–644.
51. Nagamine K., Peterson P., Scott H. et al. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 17, N 4. — P. 393–398.
52. Nerup J. // Acta endocrinol. — 1974. — Vol. 76, N 1. — P. 127–141.
53. Neufeld M., Maclaren N. K., Blizzard R. M. // Pediatr. Ann. — 1980. — Vol. 9. — P. 154–163.
54. Oie N. K., Gazdar A. F., Minna J. D. et al. // Endocrinology. — 1983. — Vol. 112, N 3. — P. 1070–1075.
55. O'Sullivan D. J., Cronin C., Buckley D. et al. // Ir. med. J. — 1997. — Vol. 90, N 3. — P. 101–103.
56. Papadopoulos K. I., Hallengren B. // Acta endocrinol. — 1990. — Vol. 122, N 4. — P. 472–478.
57. Peserico A., Rigon F., Semsenzato G. et al. // Arch. Dermatol. — 1981. — Vol. 117. — P. 751–752.

58. Peterson P., Krohn K. J. E. // Clin. exp. Immunol. — 1994. — Vol. 98. — P. 104–109.
59. Peterson P., Perheentupa J., Krohn K. J. E. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 1996. — Vol. 3. — P. 290–294.
60. Peterson P., Salmi H., Hyoty H. et al. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1997. — Vol. 82. — P. 37–42.
61. Peterson P., Uibo R., Peranen J., Krohn K. // Clin. exp. Immunol. — 1997. — Vol. 107. — P. 335–340.
62. Protti M. P., Manfredi A. A., Horton R. M. et al. // Immunol. Today. — 1993. — Vol. 14, N 7. — P. 363–368.
63. Rahman M. K., Nagatsu T., Kato T. // Biochem. Pharmacol. — 1981. — Vol. 30. — P. 645–649.
64. Rees-Smith B., Furmaniak J. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 1502–1505.
65. Rorsman F., Husebye E. S., Winqvist O. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 8626–8629.
66. Savilahti E., Simell O., Koskimies S. et al. // J. Pediatr. — 1986. — Vol. 108, N 1. — P. 690–693.
67. Schallreuter K. U., Levening C., Kuhl P. et al. // Dermatology. — 1993. — Vol. 187. — P. 186–192.
68. Schmidt M. B. // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. — 1926. — Bd 21. — S. 212–221.
69. Scire G., Magliocca F. M., Cianfarani S. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1991. — Vol. 13. — P. 224–227.
70. Selinger S., Tsai J., Pulini M. et al. // Ann. intern. Med. — 1987. — Vol. 107. — P. 686–688.
71. Soderbergh A., Winqvist O., Norheim I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 4. — P. 453–460.
72. Solimena M., Folli F., Aparisi R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 322. — P. 1555–1560.
73. Song Y. H., Connor E. L., Muir A. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 1108–1112.
74. Stankler L., Bewsher P. D. // Brit. J. Dermatol. — 1972. — Vol. 86. — P. 238–245.
75. Stensky V., Kozma L., Balzas C. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61. — P. 735–740.
76. Tandon N., Zhang L., Weetman A. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 34. — P. 383–386.
77. Tarn A. C., Thomas J. M., Dean B. M. et al. // Lancet. — 1988. — Vol. 1, N 8590. — P. 845–850.
78. Teunala T., Salmi J., Karvonen J. // Arch. Dermatol. — 1987. — Vol. 123. — P. 930–932.
79. Torreló A., Espana A., Balsa L., Ledo A. // Int. J. Dermatol. — 1992. — Vol. 31. — P. 343–344.
80. Tucker W., Niblack G. D., McLean R. H. et al. // Medicine. — 1987. — Vol. 66, N 2. — P. 138–147.
81. Tuomi T., Björnses P., Falorni A. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1488–1494.
82. Turkington R. W., Lebovitz H. E. // Amer. J. Med. — 1967. — Vol. 43. — P. 499–507.
83. Uibo R., Aavik E., Peterson P. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 323–328.
84. Vargas M., Briones-Urbina R., Gladman D. et al. // Ibid. — Vol. 67, N 2. — P. 327–333.
85. Velloso L. A., Winqvist O., Gustafsson J. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 61–69.
86. Volanakis J. E., Zhu Z., Schaffer F. M. et al. // J. clin. Invest. — 1992. — Vol. 89. — P. 1914–1922.
87. Weissel M., Hofer R., Zasmata H., Mayr W. R. // Tissue Antigens — 1980. — Vol. 16. — P. 256–257.
88. Weyermann D., Spinass G., Roth S. et al. // Schweiz. med. Wochenschr. — 1994. — Bd 124, N 5. — S. 1971–1975.
89. Whitaker J., Landing B. H., Esselborn V. M., Williams R. R. // J. clin. Endocrinol. — 1956. — Vol. 16. — P. 1374–1387.
90. Winqvist O., Gustafsson J., Rorsman F. et al. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 92. — P. 2377–2385.
91. Winqvist O., Gebre-Medhin G., Gustafsson J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 5. — P. 1717–1723.
92. Zelissen P. M., Bast E. J., Croughs R. J. // J. Autoimmun. — 1995. — Vol. 8, N 1. — P. 121–130.
93. Zlotogora J., Shapiro M. S. // J. med. Genet. — 1992. — Vol. 29. — P. 824–826.

Поступила 28.05.98

◆ РЕФЕРАТЫ¹

Влияние курения на уровень лептина у больных сахарным диабетом II типа

(Yoshinari M., Wakisaka M., Fujishima M. Serum Leptin Levels in Smokers With Type 2 Diabetes // Diabet. Care. — 1998. — Vol. 21, N 4. — P. 516)

Нередко после прекращения курения наблюдается прибавка массы тела. Исследователи предприняли попытку выяснить, не связано ли это с изменениями уровня лептина. Содержание этого гормона измеряли у курящих и некурящих больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Также измеряли уровень лептина у здоровых людей до и после прекращения курения. Значительных различий в уровне лептина не выявлено. Исследователи обратили внимание на положительную корреляцию между содержанием лептина и уровнем инсулина и индексом массы тела. После прекращения курения уровень лептина не изменился. Таким образом, курение не влияет на уровень лептина. Вероятно, прекращение курения воздействует на основной обмен посредством других факторов.

Copyright © 1998 American Diabetes Association

Введение инсулина после еды — допустимо ли это?

(Wein W., Sandholzer K., Equiluz-Bruck S. et al. Postprandial Insulin Lispro — A new therapeutic option for type 1 diabetic patients // Diabet. Care. — 1998. — Vol. 21, N 4. — P. 570)

Нередко больным сахарным диабетом I типа, которым проводят интенсифицированную инсулинотерапию, приходится вводить инсулин за несколько минут до еды или непосредственно перед приемом пищи.

Проведено рандомизированное исследование для определения возможности введения после еды инсулина ЛизПро — инсулинового аналога ультракороткого действия. Одной группе больных вводили обычный инсулин короткого действия за определенные интервалы времени до еды, другой — инсулин ЛизПро за 20 мин или непосредственно перед едой, или через 20 мин от начала приема пищи. Оценивали выраженность и длительность повышения уровня глюкозы после еды, а также частоту гипогликемий. Результаты проведенного исследования показали, что введение инсулина ЛизПро за 20 мин и непосредственно перед едой оказывает наиболее сильное сахарпонижающее действие. Введение инсулина ультракороткого действия после еды не ухудшило показателей гликемии. Ранние гипогликемии наблюдались при введении инсулина короткого действия за 40 мин и ЛизПро за 20 мин до еды. Таким образом, введение инсулина ЛизПро сразу после еды обеспечивает удовлетворительный контроль гликемии. Возможно, инъекции инсулина ультракороткого действия после еды — это новый, достаточно обоснованный подход к лечению сахарного диабета I типа.

Copyright © 1998 American Diabetes Association

Более высокая эффективность симвастатина по сравнению с гемфиброзилом при лечении гиперхолестеринемии и гиперлипидемии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом

(Laakso M., Imonen M., Helve E. et al. // Treatment of Hypercholesterolemia and Combined Hyperlipidemia With Simvastatin and Gemfibrozil in Patients With NIDDM // Diabet. Care. — 1998. — Vol. 21, N 4. — P. 477)

Для сравнения липидснижающего действия симвастатина и гемфиброзила у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) с сочетанной гиперлипидемией и с изоли-

¹ Составитель О. М. Крылова.