

нии плазмафереза в предоперационном периоде вызывает изменение ОЦП, приводящее к уменьшению его дефицита или избытка по сравнению с индивидуальной нормой, т. е. к снижению отклонения от нормы. В то же время аналогичной зависимости между ОЦП до плазмафереза и после него не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Закс Л. Статистическое оценивание: Пер. с нем. — М., 1976.
2. Кендал М., Стьюарт А. Статистические выводы и связи: Пер. с англ. — М., 1973.
3. Лукомский Г. И., Алексеева М. Е. Волемиические нарушения при хирургической патологии. — М., 1988.
4. Саулко А. М. Предоперационная подготовка больных с тиреотоксикозом при непереносимости тиреостатиков и ре-

зистентности к ним: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.

5. Эфрон Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа: Пер. с англ. — М., 1988.
6. Efron B. // Biometrika. — 1981. — Vol. 68. — P. 589—599.
7. Sprenger K. B. G. Plasmaaustausch-Therapie: Durchführung, Monitoring, Therapie-empfehlungen. — Stuttgart, 1988.

Поступила 07.06.95

G.I. Lukomsky, M.Ye. Alexeyeva, M.A. Godzhello - VOLEMIC CHANGES ASSOCIATED WITH HEPARIN ADMINISTRATION TO PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS BEFORE PLASMAPHERESIS

Summary. The time course of plasma volume was followed up in patients with thyroid diseases injected heparin before plasmapheresis which was carried out as a measure of preparation to surgery. A tendency to normalization of circulating plasma volume after heparin injection was detected and statistically confirmed.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-007.21-053.2-092:612.017.1]-078.33

О. В. Фофанова, В. А. Петеркова, И. В. Крюкова, Ю. М. Кеда, В. И. Кандрор, А. А. Булатов, Н. П. Гончаров, Т. А. Осипова, Г. П. Елизарова, Ю. А. Панков

### СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ И АНТИГИПОФИЗАРНЫЕ АНТИТЕЛА КАК ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО АУТОИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ И ИХ РОДИТЕЛЕЙ

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

В последние годы иммунологический аспект при изучении различных эндокринных заболеваний является крайне актуальным. Данные литературы показывают, что такие нозологические формы, как инсулинзависимый сахарный диабет, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, идиопатическая форма болезни Аддисона, синдром Шмидта, дисгенезия гонад, связаны с нарушениями в механизмах гуморального аутоиммунитета [2, 6, 10, 11, 15, 18, 19—21].

Соматотропная недостаточность у детей с этиопатогенетических позиций является гетерогенным состоянием, что находит отражение в современных классификациях. Так, различают идиопатический и органический дефицит соматотропного гормона (СТГ) [4, 5, 12]. Идиопатическая форма СТГ-дефицита, характеризующаяся отсутствием врожденного анатомического дефекта (атрофия, гипоплазия гипофиза, септооптическая дисплазия и др.) либо органического повреждения гипоталамо-гипофизарной области в процессе жизни ребенка (следствие облучения головного мозга, объемных образований гипоталамуса и гипофиза, инфекционно-вирусных поражений и др.), является, по данным литературы, наиболее частой формой дефицита СТГ и составляет 65—75% [4, 5, 12, 22].

Вместе с тем на фоне достижений фундаментальной науки [9, 19, 23], накопления знаний относительно физиологии СТГ и патофизиологии СТГ-дефицитных состояний, инсулиноподобных факторов роста и их связывающих белков и совершенствования инструментальной диагностики в последние годы возрастает частота диагностируемых органических форм и снижается доля идиопатической формы дефицита СТГ у детей [4].

Исследования последних лет указывают на возможное участие аутоиммунного механизма в па-

тогенезе гипопитуитаризма. Так, в классификации S. Kaplan [12] неспецифический аутоиммунный гипофизит представлен в качестве одной из возможных патогенетических причин гипофизарного нанизма у детей. В ряду аутоиммунных эндокринопатий, ассоциированных с неэндокринными органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, представленном R. Volpe (1993), аутоиммунный гипофизит также занимает не последнее место.

Целью настоящей работы являлись изучение одного из показателей гуморального аутоиммунитета — антител к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза (ААГ) у детей с соматотропной недостаточностью до и на фоне заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста человека и выявление возможной наследственной предрасположенности к аутоиммунным нарушениям у детей с дефицитом СТГ путем изучения ААГ у их родителей.

#### Материалы и методы

**Пациенты.** В соответствии с целью работы обследовано 40 нелеченых детей с соматотропной недостаточностью. У всех детей имел место полный дефицит СТГ, подтвержденный двумя СТГ-стимулирующими пробами — с инсулином (Velasulin Human, "Novo-Nordisk"; Humulin R, "Ely Lilly" — 0,1 ЕД/кг внутривенно) и клофелином (0,15 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела). Максимальный уровень гормона роста в крови на фоне стимуляции не превышал 5 нг/мл, в среднем составляя 0,68 ± 0,18 нг/мл на фоне пробы с инсулином и 1,44 ± 0,29 нг/мл на фоне пробы с клофелином.

Клиническая характеристика детей к началу исследования представлена в табл. 1. Хронологический возраст пациентов колебался от 3,8 до 17,4 года (11,39 ± 0,55 года), костный возраст — от 0,8 до 11,9 года (6,0 ± 0,5 года). Отмечалось преобладание мальчиков — коэффициент мальчики/девочки составлял 1,7. Большинство (60%) детей имели изолированный дефицит СТГ, остальные — сочетанный дефицит СТГ, тиреотропного гормона (ТТГ) и адренкортикотропного гормона (АКТГ). Ра-

Клинико-гормональная характеристика детей с соматотропной недостаточностью в момент включения в исследование ( $M \pm m$ )

Общее число больных	40
Пол:	
мужской	25
женский	15
Дефицит СТГ:	
изолированный	24
множественный	16
Нативные пациенты	24
Трансферные пациенты	16
Хронологический возраст, годы	11,39 $\pm$ 0,55 (3,82—17,46)
Костный возраст, годы	6,1 $\pm$ 0,5 (0,8—12,0)
SDS роста	-4,34 $\pm$ 0,23 (-2,50—9,23)
Пик СТГ, нг/мл:	
в пробе с инсулином	0,68 $\pm$ 0,18 (0,1—4,5)
в пробе с клофелином	1,44 $\pm$ 0,29 (0,1—6,0)

Примечание. В скобках — пределы колебаний.

нее не лечились гормоном роста 24 (60%) пациента (нативные), получали терапию препаратами гормона роста до нашего обследования 16 детей (трансферные пациенты). Ранее лечение проводили отечественным экстрактом СТГ "Соматотропин человека" (Каунас). Средний срок от окончания лечения гормоном роста до настоящего обследования ("период вымывания") составлял не менее 6 мес, в большинстве случаев — более 1 года. Два ребенка (брат с сестрой) имели семейную форму гипопитуитаризма.

Обследованные характеризовались значительным дефицитом роста, что выражалось в показателях SDS роста для хронологического возраста и пола от -9,23 до -2,50 (-4,34  $\pm$  0,23).

Органический генез дефицита СТГ (опухолевый, инфекционный, постлучевой, постхимиотерапевтический) у пациентов был исключен данными анамнеза жизни и рентгенологического (томографического) исследования черепа и головного мозга.

Натальный и ранний постнатальный периоды обследованных характеризовались отсутствием таких вмешательств, как вакуум-экстракция, наложение щипцов, кесарево сечение. Внутрочерепная родовая травма отмечалась лишь у 3 (7,5%), асфиксия в родах — у 8 (20%) детей.

Сопутствующая СТГ-дефициту патология отмечена у 9 (22,5%) детей. Она включала бронхиальную астму — инфекционно-аллергическую форму, период длительной ремиссии (1), atopический дерматит в стадии ремиссии (1), дисгидротическую экзему кистей и стоп в стадии ремиссии (1), хронический тонзиллит (1), черепно-мозговые травмы в анамнезе (3), хронический пиелонефрит (1), врожденную атрофию дисков зрительных нервов (1).

Учитывая имеющиеся в литературе данные о повышенной частоте встречаемости ряда аутоантител в крови у детей с нарушением половой дифференцировки (Volloton, 1967; Germain, 1986; Gruneiro, 1987), у подавляющего большинства девочек был исследован кариотип для исключения синдрома Шерешевского — Тернера.

У 20 из 40 обследованных детей было проведено клинико-гормональное и иммунологическое обследование в динамике, через 12 мес лечения рекомбинантным гормоном роста человека. В качестве заместительной терапии применяли препараты СТГ различных фирм-производителей: соматоген (Центр "Биоинженерия" РАН, Москва; НИИ прикладной энзимологии, Вильнюс) — 18 человек; хуматроп ("Ely Lilly", США) — 1 человек; генотропин ("Фармация", Швеция) — 1 человек. Препарат вводили в стандартной дозировке — 12—15 ЕД/м<sup>2</sup> в неделю, в 20 ч. Соматоген вводили внутримышечно, 3 раза в неделю, через день, хуматроп и генотропин — подкожно ежедневно.

**Семейный анализ.** ААГ исследовали у 30 родителей детей с соматотропной недостаточностью: у 24 матерей и 6 отцов. В целом ААГ изучены у 19 пар большой ребенок — мать и у 6 триад большой ребенок — мать — отец.

Средний возраст матерей на момент исследования составлял 35,5  $\pm$  1,1 года (25—45 лет), отцов — 35,4  $\pm$  1,5 года (31—39 лет). SDS роста родителей составлял: -0,33  $\pm$  0,19 (-2,53  $\pm$  0,97) у матерей и -0,34  $\pm$  0,4 (-1,0  $\pm$  1,1) у отцов.

Сопутствующая патология отмечалась у 4 (16,6%) матерей и 1 отца. Заболевания у матерей включали саркоидоз (1), эндемический зоб (2), диффузный токсический зоб III степени с субтотальной резекцией щитовидной железы за 2 года до рождения ребенка (1). У 1 отца больного ребенка имел место рассеянный склероз.

Контрольную группу составили здоровые дети ( $n = 19$ ) и дети с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: аутоиммунным тиреозитом ( $n = 17$ ) и диффузным токсическим зобом ( $n = 5$ ).

В качестве контрольной группы взрослой популяции использовали ранее полученные в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) РАМН данные о частоте выявления ААГ у здоровых мужчин и женщин [2].

**Определение антител к гипофизу.** Определение ААГ в сыворотке крови крыс осуществляли твердофазным иммуноферментным методом [1—3]. Первичную суспензию клеток аденогипофиза крысы иммобилизовали на плоскостонных 96-луночных планшетах ("Nunc"), предварительно обработанных 0,01% раствором лизина в количестве 40 000 — 50 000 клеток на лунку. Клетки фиксировали глутаровым альдегидом, нейтрализовали глицином и свободные места в лунках блокировали 2% бычьим сывороточным альбумином. Тестируемую сыворотку в количестве 0,1 мл, разведенную в 1:100 в фосфатной буфере, содержащем 0,5 М NaCl, вносили в лунку и далее проводили анализ методом, описанным ранее [3]. Окраску измеряли на медицинском фотометре "Сапфир" при 492 нм. В качестве внутреннего стандарта в каждом опыте использовали 2 контрольные позитивные сыворотки и 10 контрольных нега-

тивных сывороток (лабораторные стандарты). Тестируемая сыворотка считалась положительной — ААГ (+), если ее величина  $D_{492}$  была выше  $\bar{X} + 3\sigma$ , где  $\bar{X}$  — средняя величина оптической плотности контрольных негативных сывороток. Если  $D_{492}$  тестируемой сыворотки находилась в пределах  $\bar{X} + 2\sigma < D_{492}$  тестируемой сыворотки  $< \bar{X} + 3\sigma$ , сыворотка считалась слаболожительной — ААГ ( $\pm$ ). Коэффициент вариации внутри одного опыта составлял 12,8%, между опытами — 14,5%.

**Определение СТГ-связывающей способности сыворотки крови.** Наличие в сыворотке крови антител к гормону роста оценивали с помощью тест-системы, разработанной в лаборатории белковых гормонов ЭНЦ РАМН, по способности иммуноглобулиновой фракции сыворотки связывать высокоочищенный гормон роста человека, меченный радиоактивным йодом. Связывающую способность выражали в процентах от радиоактивности, добавленной в пробу. О достоверном присутствии в сыворотке крови антител к гормону роста свидетельствовала величина связывающей способности, превышающая 20%.

**Гормональные исследования.** Определение СТГ в сыворотке крови осуществляли методом радиоиммунологического анализа с помощью тест-системы, разработанной в лаборатории белковых гормонов ЭНЦ РАМН. Уровни  $T_3$  и  $T_4$  в крови определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием коммерческих наборов, содержание пролактина, кортизола и ТТГ — иммуноферментным методом с использованием системы "Амерлайт".

**Статистический анализ.** Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета статистической программы "Statgraphics". Значения в тексте и таблицах представлены как  $M \pm m$ . Достоверность различий между данными подсчитана с помощью  $t$ -коэффициента Стьюдента (парный и непарный  $t$ -тест);  $p < 0,05$  рассматривался как достоверный критерий различий.

## Результаты и их обсуждение

Из 40 нелеченых детей ААГ выявлены у 6 (15%) пациентов (табл. 1). 5 детей (№ 1—4, 8) были положительными по ААГ — ААГ(+), 1 (№ 5) — слаболожительным — ААГ( $\pm$ ).

Из 20 детей исходной группы, получавших в течение 1 года заместительную терапию рекомбинантным гормоном роста, ААГ были выявлены у 3 (15%) пациентов (№ 6—8). 2 пациента (№ 6, 8) были ААГ(+), 1 (№ 7) — ААГ( $\pm$ ).

Клинические показатели у детей с СТГ-дефицитом и ААГ(+)

№ пациента	Этап выявления ААГ	Пол	Характеристика пациентов	Дефицит СТГ	Хронологический возраст	к. в/хр. в	SDS роста	Скорость роста
1	0(+)	Мужской	Нат	Из	6,22	0,49	-3,42	—
2	0(+)	»	Нат	Мн	14,10	0,78	-3,20	—
3	0(+)	»	Тр	Из	13,29	0,53	-4,74	—
4	0(+)-12(-)	»	Нат	Из	12,58	0,55	-3,67	11,0
5	0(±)-12(-)	Женский	Тр	Из	11,53	0,52	-4,56	11,6
6	0(-)-12(+)	Мужской	Нат	Из	5,71	0,52	-2,98	10,1
7	0(-)-12(±)	Женский	Тр	Мн	12,78	0,40	-7,08	9,2
8	0(+)-12(+)	Мужской	Нат	Из	16,22	0,68	-2,90	10,3
<i>M ± m</i>		6/2	5/3	6/2	11,55 ± 1,31*	0,56 ± 0,04*	-4,07 ± 0,49*	10,44 ± 0,41*

Примечание. Здесь и в табл. 3 звездочка — различия с ААГ(-)-пациентами недостоверны ( $p > 0,05$ ). 0 — до лечения, 12 — через 12 мес лечения. Нат — нативные пациенты, Тр — трансферные. Из — изолированный дефицит СТГ, Мн — множественный. к. в/хр. в — коэффициент костный возраст/хронологический возраст.

3 из 6 пациентов с исходно положительными ААГ закончили 12-месячный курс лечения гормоном роста. Отмечались различные варианты иммунного ответа на проводимое лечение. У 1 пациента (№ 8) ААГ продолжали персистировать на фоне лечения, у 2 пациентов (№ 4, 5) ААГ исчезли в процессе лечения. У 2 пациентов (№ 6, 7) с отсутствием ААГ до лечения к концу 12-месячного курса лечения ААГ были выявлены.

В табл. 2 представлены клинические данные 8 пациентов, положительных по ААГ. Пациенты № 1—3 обследованы только до лечения, пациенты № 4—8 — в процессе 12-месячной терапии СТГ. В данной группе, как и в исходной, преобладают мальчики (коэффициент м/ж = 3), нативные пациенты над трансферными (5/3), изолированный дефицит СТГ над множественным дефицитом тропных гормонов аденогипофиза (6/2). Исходные показатели хронологического возраста ( $11,55 \pm 1,31$  года), коэффициента костный возраст/хронологический возраст ( $0,559 \pm 0,04$ ), SDS роста ( $-4,07 \pm 0,49$ ) достоверно не различались в группах детей ААГ(+) и ААГ(-) ( $p > 0,05$ ). Скорость роста через 12 мес лечения у ААГ(+)-детей ( $10,44 \pm 0,41$ ) достоверно не отличалась от таковой ( $9,35 \pm 0,51$ ) в группе ААГ(-)-детей.

Анализ перинатального периода у ААГ(+)-детей характеризуется следующими данными. SDS длины тела при рождении составлял  $-0,57 \pm 0,4$ , SDS

массы тела —  $-0,34 \pm 0,6$ . Оба показателя не различались в группах ААГ(+)- и ААГ(-)-детей. В подавляющем большинстве случаев беременность была доношенной, со сроком 40 нед, лишь в 1 случае отмечались преждевременные роды в 37 нед. У всех детей роды были физиологическими, без применения вакуум-экстракции, наложения щипцов или кесарева сечения. Внутрочерепная родовая травма с асфиксией имела место у 2 пациентов, асфиксия в родах — у 1.

У 3 из 8 детей отмечены сопутствующие дефициту СТГ заболевания: врожденная атрофия дисков зрительных нервов (пациент № 2), хронический пиелонефрит в стадии длительной ремиссии (№ 7), дисгидротическая экзема кистей и стоп в фазе ремиссии (№ 8).

Патология у родственников ААГ(+)-детей представлена рассеянным склерозом у отца пациента № 3 и диффузным токсическим зобом III степени, оперированным в 27-летнем возрасте, у матери пациентки № 5.

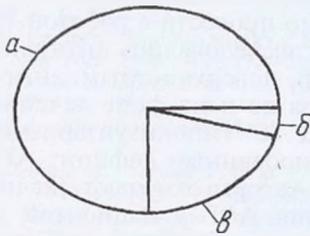
Средний рост матерей и отцов в данной группе достоверно не отличался от показателей в группе ААГ(-)-детей.

Гормональные показатели у ААГ(+)-детей представлены в табл. 3. Средние пики выброса СТГ в обеих пробах, а также уровни базального пролактина и кортизола в ААГ(+)- и ААГ(-)-группах достоверно не различались. Вместе с тем об-

Таблица 3

Гормональные показатели крови у детей с СТГ-дефицитом и ААГ(+)

№ пациента	Этап выявления ААГ	Пик СТГ, нг/мл		ТТГ, мкЕд/л		Пролактин, мкЕд/мл		Кортизол, нмоль/л	
		в пробе с инсулином	в пробе с клофелином	0	12	0	12	0	12
1	0(+)	0,1	0,1	0,8	—	691,0	—	179,9	—
2	0(+)	0,2	—	0,03	—	297,0	—	81,3	—
3	0(+)	0,9	5,2	0,9	—	256,0	—	552,7	—
4	0(+)-12(-)	—	0,1	1,3	1,7	45,0	398,5	367,5	—
5	0(±)-12(-)	0,4	1,3	0,9	0,8	583,0	327,0	124,0	186,4
6	0(-)-12(+)	0,1	0,3	0,7	1,5	519,0	754,0	235,3	102,0
7	0(-)-12(±)	0,1	—	0,4	0,1	129,0	185,0	313,6	108,9
8	0(+)-12(+)	3,1	5,3	1,4	1,7	288,0	—	300,8	147,0
<i>M ± m</i>		$0,9 \pm 0,6^*$	$1,8 \pm 0,9^*$			$351,0 \pm 79^*$		$269,4 \pm 53,2^*$	



Структура выявляемости ААГ(+) у матерей детей с СТГ-дефицитом.

а — ААГ(-) — 75% (n = 18); б — сочетанное выявление ААГ: ребенок — ААГ(+), мать — ААГ(+) — 4,2% (n = 1); в — изолированное выявление ААГ: ребенок — ААГ(-), мать — ААГ(+) — 20,8% (n = 5).

ращают на себя внимание повышенные по сравнению с нормой уровни базального пролактина в крови до лечения у 3 пациентов (№ 1, 5, 6) — 691,0, 583,0 и 519,0 мкЕД/мл соответственно. У пациента № 6 концентрация пролактина на фоне лечения увеличилась с 519,0 до 754,0 мкЕД/мл.

**Семейный анализ.** Обследование 30 родителей больных детей (24 матерей и 6 отцов) выявило положительные ААГ у 6 (25%) матерей (см. рисунок).

В 1 (4,2%) случае имело место сочетанное выявление ААГ у матери и ее ребенка (пара мать — ребенок пациента № 2). В остальных 5 (20,8%) случаях отмечено изолированное выявление ААГ только у матерей при отсутствии ААГ у их детей.

У 2 (33,3%) из 6 ААГ(+)-матерей имелся отягощенный анамнез по заболеванию эндемическим зобом II степени и саркоидозом.

Сравнительный анализ ААГ(+)- и ААГ(-)-матерей показал отсутствие различия в показателях хронологического возраста и SDS роста ( $p > 0,05$ ). Показатели ТТГ крови у всех ААГ(+)-матерей были в пределах нормы. Средней уровень ТТГ у ААГ(+)-матерей не отличался от такового у ААГ(-)-матерей.

Следует отметить, что из 25 обследованных пар больной ребенок — мать лишь 4 пары приходились на группу детей с ААГ(+). У остальных ААГ(+)-детей обследовать матерей не представилось возможным.

Из 6 обследованных отцов триад больной ребенок — мать — отец ни у одного отца не выявлены ААГ (табл. 4).

**ААГ в контрольных группах.** В контрольной группе здоровых детей ААГ не выявлены ни в одном случае.

В группе детей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит) ААГ также не выявлены ни в одном случае.

У здоровых женщин ААГ выявлены в 5,7%, у здоровых мужчин — в 3,8% случаев [2].

Лимфоцитарный аденогипофизит (ЛА) аутоиммунного генеза рассматривается в последние годы как одна из причин гипопитуитаризма. Впервые эту нозологию описали Goudie и Pinkerton (1962 г.), когда у женщины посмертно на биопсии был выявлен ЛА в сочетании с тиреоидитом Хашимото. С этого времени описано более 20 случаев ЛА. Первые сообщения касались посмертного материала. В 1980 г. впервые был описан случай ЛА, диагностированный при жизни, при исследо-

вании трансфеноидально удаленных тканей аденогипофиза [17].

Гистологические исследования во всех случаях выявляют сходную с другими аутоиммунными заболеваниями картину: инфильтрацию аденогипофиза лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами с лимфоидными фолликулами и интерстициальным фиброзом. Большинство пациентов имели сопутствующие аутоиммунные заболевания — аутоиммунный тиреоидит (Goudie и соавт., 1962; Нити и соавт., 1967), пернициозную анемию (Нити и соавт., 1967), адреналит, лимфоидную инфильтрацию парашитовидной железы [14].

Ряд авторов отмечают наличие в сыворотке крови пациентов с ЛА циркулирующих ААГ [13, 16]. Описаны также случаи гиперпролактинемии у данного контингента больных.

Первоначально ЛА рассматривался главным образом как патология женщин периода беременности и послеродового периода. Вместе с тем ЛА описан и у мужчин [8], что расширяет очерченный ранее круг пациентов с ЛА и позволяет рассматривать ЛА как одно из многих аутоиммунных заболеваний. Истинная частота ЛА неизвестна, однако с расширением использования трансфеноидальной хирургии возможно получение данных о распространенности этой патологии.

Таким образом, основанием для утверждения аутоиммунного процесса в патогенезе гипопитуитаризма, по данным литературы, являются следующие факты: 1) характерная гистологическая картина гипофизарной ткани; 2) выявление циркулирующих в крови ААГ и антител к пролактин-секретирующим клеткам; 3) ассоциация гипопитуитаризма с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями. Антитела к гипофизу (цитоплазматические и к поверхности аденогипофизарных клеток), выявляемые у взрослых больных с гипопитуитаризмом, рассматриваются в настоящее время как возможные маркеры лимфоидного аденогипофизита. Выявление антигипофизарных антител у родственников больных позволяет говорить о наследуемой основе патогенеза аутоиммунного процесса при гипопитуитаризме.

Проблема, касающаяся гуморального аутоиммунитета при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы у детей, широко представлена как в отечественной, так и зарубежной литературе. Вместе с тем другие эндокринные заболевания детей стали предметом изучения именно в аспекте

Таблица 4

Частота выявления ААГ у детей с соматотропной недостаточностью и их родителей

Обследованные	Число обследованных	ААГ(+)	ААГ(±)	ААГ(-)
Дети с СТГ-дефицитом:				
до лечения	40	5 (12,5)	1 (2,5)	34 (85)
на фоне лечения	20	2 (10)	1 (5)	17 (85)
Здоровые дети	19	0	0	19 (100)
Матери больных детей	24	6 (25)	0	18 (75)
Отцы больных детей	6	0	0	6 (100)

Примечание. В скобках — процент.

поликлональной аутоагрессии к различным эндокринным органам лишь в последние годы [2, 7].

В доступной отечественной и зарубежной литературе нам не удалось найти работ, посвященных изучению антител к гипофизу у детей с дефицитом гормона роста (гипофизарным нанизмом).

Наши данные показывают, что у 15% детей с соматотропной недостаточностью ААГ выявляются еще до начала лечения гормоном роста. Подавляющее большинство детей этой группы ранее никогда не получали заместительную терапию гормоном роста, т. е. антителообразование к экзогенно вводимому СТГ не могло создать сенсibilизированный фон и служить пусковой реакцией для образования ААГ.

Антитела к эндокринным органам часто рассматриваются как серологические маркеры вторичного аутоиммунного воспаления железы-мишени в исходе ее травматического повреждения. В исследуемой группе ААГ(+)-детей ни в одном случае не выявлено таких вмешательств, как вакуум-экстракция, наложение шипцов, кесарево сечение, которые могли бы вызывать травматическое или ишемическое повреждение гипоталамо-гипофизарной области, и аутоиммунные нарушения, по-видимому, являются первичными. Первичность аутоиммунных процессов в развитии аутоиммунного гипофизита с последующей атрофией гипофиза утверждают М. Komatsu и соавт. [13], которые выявили ААГ у более чем 75% пациентов с первично пустым турецким седлом.

Важно подчеркнуть, что выявляемые ААГ не являлись антителами к гормону роста. Это подтверждается низкими уровнями антител к СТГ (процент СТГ-связывающей способности сыворотки крови), согласующимися с нормальными показателями у всех ААГ(+)-детей как до, так и на фоне лечения (кроме 1 пациента).

Частота выявления ААГ у здоровых детей контрольной группы в возрасте, сходном с таковым у наших пациентов, составляла 0%. Полученные нами данные о нулевой частоте обнаружения ААГ у здоровых детей согласуются с данными других исследований [7].

Еще большую значимость приобретают наши данные о 15% частоте ААГ у детей с СТГ-дефицитом в сравнении с нулевой частотой выявляемости ААГ у детей контрольной группы с аутоиммунной патологией щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб), характеризующейся поликлональностью аутоантителогенеза. Значительно более низкая (3,9%) частота выявления ААГ отмечена у детей с синдромом Шерешевского — Тернера [7].

Результаты нашего исследования показали, что на фоне длительной заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста человека ААГ выявляются у 15% детей. Этот показатель соответствует таковому у детей до лечения гормоном роста. Наши пациенты продемонстрировали 3 варианта ответа на 12-месячную терапию СТГ: 1) стойкая персистенция ААГ; 2) исчезновение ААГ; 3) выявление ААГ у ранее не имевших их детей.

Полученные результаты о значительной частоте выявляемости ААГ у детей с соматотропной недостаточностью трудно сопоставить с данными других исследователей в связи с отсутствием ра-

бот такого плана. Вместе с тем определенные параллели можно провести с работой К. Kajita и соавт. [11], где исследовались антитела к цитоплазматическим и поверхностным антигенам клеток аденогипофиза до и на фоне лечения у 11 взрослых больных с гипопитуитаризмом (синдром Шиена, изолированный дефицит АКТГ, дефицит СТГ и ТТГ). Авторы отмечают значительную частоту выявления ААГ у пациентов, а также различные варианты динамики ААГ на фоне лечения, оставляя открытым вопрос о едином аутоиммунном патогенезе этих нозологий.

Семейный анализ, проведенный у 25 из 40 детей с СТГ-дефицитом, показал значительную частоту (25%) выявляемости ААГ у матерей больных детей. Сочетанное выявление ААГ у ребенка и матери отмечалось в 1 случае. Возможно, данный показатель был бы выше, если бы антитела были изучены во всех парах ребенок — мать ААГ(+)-детей. В нашем случае лишь 4 пары приходились на когорту ААГ(+)-детей.

Полученные нами данные о значительной частоте выявления ААГ у родителей детей с соматотропной недостаточностью согласуются с данными иностранных авторов о высокой частоте ААГ у родственников взрослых пациентов с гипопитуитаризмом [11], сахарным диабетом I типа [18, 21]. Высокая частота ААГ у родственников больных I поколения предполагает наследственную основу аутоиммунных нарушений у пациентов с гипопитуитаризмом.

Таким образом, полученные нами данные не позволяют исключить роли аутоиммунного гипофизита в генезе дефицита СТГ у определенной части пациентов с соматотропной недостаточностью.

## Выводы

1. У нелеченых детей с соматотропной недостаточностью ААГ выявлены в 15% случаев в отличие от здоровых детей и детей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, у которых данные антитела отсутствуют. Полученные данные показывают, что в отдельных случаях причиной дефицита гормона роста у детей может быть аутоиммунный гипофизит.

2. На фоне 12-месячной терапии детей с дефицитом СТГ рекомбинантным гормоном роста человека выявлены различные варианты динамики ААГ: 1) стойкая персистенция ААГ до и на фоне терапии; 2) исчезновение ранее выявляемых ААГ; 3) появление ААГ у ранее не имевших их пациентов.

3. У матерей детей с СТГ-дефицитом частота встречаемости ААГ (25%) значительно выше, чем в популяции, что позволяет предположить наследственную основу ряда случаев аутоиммунного гипофизита у детей с дефицитом СТГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горскова В. А., Кедя Ю. М., Крюкова И. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 6. — С. 8—11.
2. Кедя Ю. М., Крюкова И. В., Смирнова О. М. и др. // Вестн. Рос. АМН. — 1994. — № 12. — С. 33—39.
3. Комолов И. С., Морозова Л. Г., Фазекаш И. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1978. — № 2. — С. 215—217.
4. Albertsson-Wikland K. // KIGS (Biannual Report, 1992: 1, N 8). — Stockholm, 1992. — P. 5—18.

5. Brook C. G. D. *Endocrinology* / Ed. L. J. DeGroot. — Philadelphia, 1989. — P. 351—362.  
 6. Frasier S. D. *Pediatric Endocrinology* / Ed. L. Martini. — 2-nd Ed. — New York, 1989. — P. 171—215.  
 7. Gluck M., Attanasio A., Speer U. et al. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 38. — P. 114—119.  
 8. Guay A. T. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — Vol. 64. — P. 631—634.  
 9. Hooghe R., Delhase M., Vergani P. et al. // *Immunol. — Today.* — 1993. — Vol. 14, N 5. — P. 212—214.  
 10. Ishibashi M., Kuzuya N., Sawada S. et al. // *Endocrinol. Jap.* — 1991. — Vol. 38, N 5. — P. 517—522.  
 11. Kajita K. et al. // *Ibid.* — N 2. — P. 121—129.  
 12. Kaplan S. *Pediatric Endocrinology.* — Philadelphia, 1990. — P. 1—61.  
 13. Komatsu M. et al. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — Vol. 67. — P. 633—638.  
 14. Lack E. E. // *Arch. Pathol.* — 1975. — Vol. 99. — P. 215—219.  
 15. Mazzone T. et al. // *Arch. intern. Med.* — 1983. — Vol. 943. — P. 1794—1795.  
 16. May M. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 38, N 5. — P. 495—500.  
 17. Mayfield R., Levine G. H., Gordon L. et al. // *Amer. J. Med.* — 1980. — Vol. 69. — P. 611—623.  
 18. Mirakian R. et al. // *Lancet.* — 1986. — Vol. 1. — P. 755—759.  
 19. Peakman M., Vergani D. // *Immunol. Today.* — 1994. — Vol. 15, N 8. — P. 345—347.  
 20. Richtsmeier A. J. et al. // *Arch. intern. Med.* — 1980. — Vol. 140. — P. 1243—1245.

21. Suqira M. et al. // *Diabetes.* — 1986. — Vol. 3. — P. 111—114.  
 22. Underwood L. W. et al. // *Williams Textbook of Endocrinology* / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. — 8-th Ed. — Philadelphia, 1992. — P. 1079—1138.  
 23. Zouali M., Kalsi J., Isenberg D. // *Immunol. Today.* — 1993. — Vol. 14, N 10. — P. 473—476.

Поступила 25.09.95

*G.V. Fofanova, V.A. Peterkova, I.V. Kryukova, Yu.M. Keda, V.I. Kandror, A.A. Bulatov, N.P. Goncharov, T.A. Osipova, G.P. Yelizarova, Yu.A. Pankov* - SOMATOTROPIC INSUFFICIENCY IN CHILDREN AND ANTIPITUITARY ANTIBODIES AS CHARACTERISTICS OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS AND THEIR PARENTS

**Summary.** Antibodies to adeno-pituitary cell surface antigen (PCSA) were studied in 40 untreated children with idiopathic growth hormone (GH) deficiency to elucidate the role of autoimmune disorders in the pathogenesis of GH deficiency. Antibodies to rat PCSA were assayed by ELISA. PCSA was detected in 15% of patients with GH deficiency, in contrast to that in healthy children and children with autoimmune thyroid diseases. The authors consider that in some cases GH deficiency may be caused by autoimmune hypophysitis. A family study revealed PCSA in 25% of mothers of patients with GH deficiency. In a population of healthy women PCSA was detected in 5.7% cases. Hence, a hereditary background of autoimmune abnormality cannot be completely ruled out.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.432-006.55-073.8

*О. И. Белличенко, И. И. Дедов, Е. И. Марова, Т. С. Зенкова, М. А. Шария*

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С УСИЛЕННЫМ КонтРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Институт клинической кардиологии Кардиологического научного центра (дир. — член-корр. РАМН Ю. Н. Беленков) РАМН, Москва

Последнее десятилетие характеризуется бурным внедрением в клиническую практику новейших средств диагностики, в том числе томографии, основанной на явлении ядерного магнитного резонанса (МРТ) [2]. С появлением МРТ-систем в России метод стал доступным для клиницистов и нашел широкое применение в отечественной нейроэндокринологической практике. Однако первоначальный энтузиазм, вызванный неинвазивностью, наглядностью изображения, хорошей дифференцировкой мягких тканей, сменился некоторым разочарованием. Накопился определенный опыт, свидетельствующий об ограниченных возможностях метода, в частности при выявлении микроаденом гипофиза [4, 7—10]. Вместе с тем один из этапов поисков средств улучшения контрастности изображения завершился созданием парамагнитных контрастных веществ на основе солей гадолиния (Gd-DTPA) [11]. Уже на первых порах создание их было направлено на изучение патологических изменений центральной нервной системы [3, 5—7]. В отечественной литературе имеются лишь отдельные подобные сообщения, касающиеся в основном изучения опухолей спинного мозга и крупных новообразований головного мозга [1].

Данное исследование было проведено с целью изучения возможностей использования препарата "Магневист" для оценки состояния sellarной области и его значения для диагностики аденом гипофиза.

## Материалы и методы

Обследовано 24 больных (4 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 18 до 49 лет с наиболее распространенными заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы и 7 практически здоровых лиц. Общая характеристика обследованных представлена в таблице.

Всем пациентам было проведено МРТ-исследование головного мозга по стандартной методике на магнитно-резонансном томографе "Magnetom-P63" фирмы "Siemens" (Германия), имеющем сверхпроводящий магнит напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Использовали головную катушку, рабочую частоту 63 МГц. Томографию осуществляли в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. T<sub>1</sub>- и T<sub>2</sub>-взвешенные изображения получали с использованием импульсной последовательности спин-эхо с TR 480, TE 14 и TR 2200, TE 80 мс соответственно. Затем путем однократной внутривенной инъекции строго в соответствии с рекомендациями по использованию, предоставленными фирмой "Шеринг" (Герма-

Клиническая характеристика больных

Диагноз	Число обследованных	Пол		Возраст, годы
		м.	ж.	
Макроаденома гипофиза:				
соматотропинома	4	1	3	21—42
пролактинома	5	1	5	19—46
кортикотропинома	1	—	1	28
Микроаденома гипофиза:				
пролактинома	5	—	5	19—33
кортикотропинома	9	—	9	18—36
Здоровые лица	7	1	6	18—38