

Thyroid morphology, function, and hormonal levels were studied in two rat strains with genetically determined levels

of nervous system excitability immediately and in late periods after prolonged stress resulting in development of a neurosis-like state. A high resistance of the linear characteristics of thyroid morphology and function was revealed whose high functional activity was observed in the rats with a low excitability threshold. Two weeks after neurotization cessation morpho-functional status of the thyroid normalized.

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-07:618.179

Л. С. Матвеева, А. А. Бердыклычева, О. Д. Стеколыщикова

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр, кафедра эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова

В последние годы возрастает научный интерес к изучению нарушений репродуктивной функции у больных сахарным диабетом (СД), что связано с достижениями в области терапии заболевания, позволяющими значительно увеличить продолжительность жизни больных СД, максимально отдалить сроки появления и прогрессирования тяжелых осложнений заболевания, а также с тем, что риск возникновения инсулинзависимого СД (ИЗСД) в потомстве оказался гораздо ниже, чем предполагалось ранее.

В литературе отмечается достаточно высокая частота нарушений менструального цикла, бесплодия, учащение патологии беременности и родов, значительное сокращение периода фертильности у больных СД женщин по сравнению со здоровыми.

Подобные нарушения встречаются, по данным литературы [10], у $1/3$ больных женщин. Аменорея у женщин репродуктивного возраста наблюдается в 2 раза чаще, чем в популяции [39]. Спонтанные аборт отмечены в 1,3 раза чаще, коэффициент рождаемости у больных СД составляет 1,59, тогда как в норме он равен 1,89.

Вопрос о состоянии сексуальной функции значительно лучше изучен у мужчин с ИЗСД, чем у женщин. По одним данным, сексуальные расстройства встречаются у 35 % женщин репродуктивного возраста, страдающих ИЗСД, т. е. в 6 раз чаще, чем в общей популяции, и частота этих расстройств положительно коррелирует с длительностью течения заболевания, дозами инсулина и наличием осложнений диабета [40]. Данные других исследований свидетельствуют об одинаковой частоте сексуальных нарушений у женщин с ИЗСД и здоровых женщин [42, 43]. Не найдено значительных различий субъективных и объективных параметров ответа на эротическую визуальную стимуляцию у здоровых и больных ИЗСД женщин [57]. Частота нарушений не коррелировала с длительностью заболевания, наиболее же важным фактором в спонтанной ремиссии представляется улучшение социальной ситуации [43]. Отмечается, что СД II типа (инсулиннезависимый) имеет более значительное влияние на половую сферу женщин (на способность к оргазму, lubrication, сексуальную активность, удовлетворенность), чем ИЗСД [55].

До введения инсулина в терапию СД беременность у больных ИЗСД женщин была исключением, в период до 1922 г. в мировой литературе было найдено только 103 сообщения о больных СД матерях [24]. Беременность, которая наступала у 2—5 % женщин, больных СД, в половине случаев приводила к материнской и/или детской смертности. В картотеке Наппун (1906) зарегистрирован всего один случай беременности при диабете, а в период с 1898 по 1922 г. Joslin наблюдал лишь 108 случаев беременности при диабете, причем мертворождаемость составляла 44 % [16]. Ситуация быстро изменялась по мере совершенствования инсулинотерапии. Уже в конце 50-х годов существовало мнение, что значительных различий фертильности между здоровыми и больными СД женщинами не существует. По последним данным литературы, беременность отмечается у 70,5 % больных ИЗСД женщины, 2,1 % женщин стерильны. Более часты случаи мертворождения у беременных с СД (6,3 % по срав-

нению с 1,5 % у здоровых женщин). Прослеживается различие в количестве нежелающих иметь детей женщин, больных СД (22,7 %), и здоровых женщины (7,5 %; данные о больных СД получены на основании опроса 337 женщин). Авторы, вероятно справедливо, объясняют нежелание больных ИЗСД женщин иметь детей страхом перед осложнениями беременности [24]. Интересное сообщение о возможности успешного зачатия *in vitro* и последующего переноса эмбриона больным СД женщинам [50].

По мнению большинства исследователей, частота и выраженность различных нарушений менструальной функции зависят от длительности СД, тяжести и степени его компенсации [4, 11]. Предлагается даже учитывать возможность наличия нарушений толерантности к глюкозе у женщин с нарушением менструального цикла неясной этиологии [4]. Другие же авторы отрицают наличие полного параллелизма между тяжестью диабетических нарушений, длительностью заболевания и частотой аменореи [13].

Неоднозначно мнение и относительно роли СД в становлении половой функции у подростков. Некоторые авторы утверждают, что возраст, в котором начался диабет у ребенка, не имеет решающего значения для своевременности и физиологичности полового созревания, поскольку биологическое созревание при компенсированном диабете, возникшем даже в самом раннем возрасте, идет нормально [20, 41]. Другие авторы выделяют длительность заболевания и тяжесть диабета как ведущие факторы в нарушении полового созревания детей, больных СД [6, 12]. Считают, что если СД дебютировал задолго до пубертатного периода, то физическое и половое созревание запаздывает, если же начало СД приходится на период пубертата, то развитие вторичных половых признаков идет более быстро [14]. У больных старше 14,5 лет с умеренной или явной задержкой пубертата это отставание компенсируется к 15—16 годам [6]. Проводилось сравнение темпов развития матки у страдающих ИЗСД девочек в возрасте от 9 до 20 лет и их здоровых сверстниц. Скачок роста размеров матки приходился на время менархе. У девочек, больных диабетом, была незначительная задержка развития матки, которая, однако, выравнивалась к концу пубертата [36]. Есть данные о более частой (в 2—2,5 раза) задержке развития матки и яичников при тяжелой форме СД в сравнении с заболеванием средней тяжести. При давности заболевания от 2,5 до 4 лет достоверное уменьшение размеров матки ниже возрастной нормы отмечалось у 29,3 % наблюдавшихся больных, яичников — у 33 %, а при давности более 5 лет — у 54,6 и 61,1 % соответственно [6]. Ряд исследователей отмечают более позднее наступление менархе у девочек, больных СД, по сравнению со здоровыми сверстницами [12, 24]. Для части девочек-подростков характерна также длительная дисменорея, а нередко и прекращение месячных в период длительной декомпенсации по типу вторичной аменореи. В других сообщениях отмечается, что хотя у девочек с диабетом нередко дисменорея, в последующем, однако, фертильность их не страдает [46]. Наблюдалось также лишь небольшое отставание в половом развитии с задержкой менархе и нарушением регулярности менструального цикла при длительности диабета менее 5 лет

и отсутствие менструального цикла у большинства девушек при длительности диабета более 5 лет [12]. В среднем наступление менархе у девочек с диабетом приходится на 13,4 года [34]. В сравнении со здоровыми появление менархе у них запаздывает на 0,4—1,3 года, наибольшая задержка определяется, по данным ряда авторов, в случае возникновения диабета в возрасте от 5 до 9 лет [24, 34]. Отмечена разница в 0,8—2 года во времени появления менархе у девочек с дебютом диабета в пубертате и постпубертате. Частота первичной аменореи при диабете с ранним началом составила 3,6 %, а в группах с поздним началом диабета и контрольной группе — 1,5 %. Частота вторичной аменореи оказалась выше в группе девочек с поздним началом диабета по сравнению с группой девочек, у которых диабет развился до появления менархе [24].

О причинах, вызывающих относительно частое нарушение нормального течения пубертата, высказываются разные предположения. Возможно, эти отклонения связаны с изменениями белкового гомеостаза. Такие нарушения, как гипоальбуминемия, гиперглобулинемия, регистрируются у части больных [6]. Высказывалось мнение, что стойкое увеличение печени является не только признаком декомпенсации диабета, но и симптомом, прогностически указывающим на большую вероятность формирования в период пубертата синдрома физического и полового инфантилизма [15, 27]. Так как метаболизм половых гормонов, синтез секс-связывающего глобулина происходят в печени, состояние ее играет важную роль в развитии нарушений половой функции.

Влияние СД на функцию гонад особенно ярко иллюстрируется экспериментальными данными. При стрептозотоциновом диабете у крыс нарушение эстрального цикла отмечалось в 100 % случаев [33]. Параллельно с прогрессирующей гипергликемией наблюдались атрофия матки, фолликулов, ослабление стероидогенеза. Отмечались у крыс с аллоксановым диабетом ановуляторные эстральные циклы могут быть вызваны отсутствием пика (волны) ЛГ (45). В эксперименте также показана взаимосвязь островкового аппарата поджелудочной железы и половых желез. Установлено, что эстрогены вызывают гипертрофию и гиперплазию В-клеток и усиливают продукцию инсулина [1]. У овариэктомированных крыс при введении эстрадиола увеличивалась сухая масса панкреатических островков и возрастало общее количество инсулина и проинсулина [17]. Приведенные данные указывают на прямое действие эстрогенов на островковый аппарат поджелудочной железы. У крыс после кастрации отмечалось развитие выраженной гипергликемии и уменьшение резервов инсулина в организме, тогда как резекция поджелудочной железы вела к дегенеративным и атрофическим изменениям в строме яичка [18, 21]. Инсулин оказывает специфическое действие на регуляцию выработки тестостерона клетками Лейдига. Избыточное количество инсулина увеличивает реакцию тестостерона на ЛГ и стимулирует секрецию тестостерона [35]. Можно предположить, что снижение уровня половых гормонов оказывает существенное влияние на течение СД у больных.

Единогласного мнения о патогенезе нарушений половой функции при СД нет. Большинство авторов считают, что половые расстройства у больных диабетом являются полиэтиологичным нарушением и включают гормональные, метаболические, сосудистые и иннервационные механизмы.

В настоящее время еще нельзя уверенно заключить, является ли вызванное СД нарушение половой функции первично овариальным или возникает вторичный гипогонадизм вследствие нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе. Положение о первичном овариальном генезе подкрепляется, например, тем фактом, что реакция яичников на ЛГ у крыс с аллоксановым диабетом меньше, чем у здоровых животных [48], возможно вследствие уменьшения концентрации рецепторов к ЛГ на клетках thecainterpa. В то же время имеются данные о сохранении нормальной реактивности яичников на экзогенные гонадотропины и гипофиза на ЛГ-рилизинг-гормон (ЛГ-РГ) при СД у людей и экспериментальных животных.

Уровень эстрадиола у больных СД женщин с нарушением менструальной функции по сравнению с больными диабетом с сохраненным циклом достоверно снижен [29, 31]. Однако достоверное уменьшение концентрации эстрадиола во всех фазах менструального цикла наблюдается и у женщин, больных СД, с сохраненным менструальным циклом [10, 11, 58]. У девушек пубертатного возраста при небольшой давности СД и регулярном менструальном цикле выявляется та же цикличность в выделении различных фракций эстрогенов, что и у здоровых, но на более низком уровне. У девушек, больных СД более 5 лет, в значительной степени снижено содержание в моче всех фрак-

ций эстрогенов [7, 12]. При цитологическом исследовании вагинальных мазков у больных женщин с нарушениями менструального цикла и у девочек-подростков с аменореей выявляется гипоестрогенная реакция [39, 47]. В то же время у больных ИЗСД женщины с сохраненным менструальным циклом находили повышение сывороточного уровня эстрадиола и снижение уровня прогестерона в фолликулярную фазу. Это исследование проводилось на небольшом числе молодых женщин с целью обнаружения возможных гормональных сдвигов в качестве причин повышенной подверженности инфаркту миокарда [60].

Изучая состояние гонадотропной функции гипофиза у больных СД, ряд исследователей сделали заключение о связи нарушений половой функции с изменением секреции гонадотропинов, и прежде всего лютропина. В многочисленных работах обнаружено достоверное снижение уровня лютропина у больных СД женщин с различными нарушениями менструальной функции по сравнению с группой женщин с функциональной аменореей без повышения уровня пролактина (ПРЛ) и нарушений углеводного обмена [31, 32]. Данные о секреции ФСГ неоднозначны. В литературе имеются сообщения как о нормальном [28], так и о сниженном базальном уровне фоллитропина у больных СД женщин. Обнаруживалось нарушение цикличности секреции гонадотропинов и половых гормонов в течение менструального цикла. Уровень лютропина и фоллитропина имел стойкий, а не пиковый характер повышения в первую половину лютеиновой фазы цикла, значительно сниженным оказался коэффициент ЛГ/ФСГ [14]. По данным того же автора, повышение содержания прогестерона в лютеиновую фазу цикла носит двугорбый характер, что представляется следствием сдвигов в секреции ЛГ, максимальная же концентрация прогестерона ниже, чем у практически здоровых женщин, достоверно ниже соотношение эстрадиол/прогестерон в обеих фазах цикла.

Большинство исследователей находили снижение базального уровня ПРЛ у больных при нарушении менструального цикла, но есть и данные о снижении уровня ПРЛ у всех больных ИЗСД женщин независимо от состояния менструального цикла в сравнении со здоровыми женщинами, данные об отсутствии цикла секреции ПРЛ, совпадающего у здоровых женщин с пиками секреции ЛГ и ФСГ [14, 30, 36, 58].

С целью выяснения уровня нарушения секреции гонадотропинов изучалась их реакция на ЛГ-РГ. Отмечено снижение реакции ЛГ-продуцирующих клеток гипофиза на ЛГ-РГ как у всех обследованных женщин с ИЗСД независимо от состояния менструального цикла [26, 28], так и дифференцированно у женщин с ИЗСД и имеющимися нарушениями менструального цикла (аменореей, опсоменореей) [30]. Не найдено корреляции между реакцией ЛГ на ЛГ-РГ и уровнем глюкозы плазмы, на основании чего авторы делают предположение об отсутствии связи снижения уровня ЛГ у больных ИЗСД и аменореей со степенью компенсации диабета. Не отмечается также зависимости снижения реакции лютропина на люлиберин от длительности диабета [30, 31], хотя по этому вопросу существует и противоположное мнение. Реакция ЛГ на ЛГ-РГ и налоксон оказалась сходной в группе женщин с длительностью СД менее 10 лет и в контрольной группе и значительно ниже в группе больных с длительностью СД более 10 лет (от 11 до 20). Максимальный пик секреции ЛГ в ответ на стимуляторы отрицательно коррелировал с длительностью диабета [26].

В эксперименте у крыс с индуцированным диабетом не было обнаружено различий в базальном гипофизарном и сывороточном уровне гонадотропинов между группами животных без заместительного введения инсулина, с введением инсулина и контрольной. При этом концентрация ЛГ-РГ гипоталамуса была значительно ниже у крыс с СД в стадии диэструса по сравнению с контрольной группой, что дало основание авторам предполагать гипоталамический уровень нарушений у животных в системе гипоталамус — гипофиз — яичники [25].

Влияние дофамина на секрецию гонадотропинов у человека недостаточно изучено. В последние годы накопились клинические наблюдения за леченными парлоделом больными с синдромом персистирующей галактореи-аменореи, позволяющие допустить, что дофамин может играть существенную роль в реализации позитивного feed-back механизма по оси эстрогены — ЛГ, а также обеспечивать восстановление спонтанной импульсной секреции ЛГ. У крыс дофаминергическая система участвует в регуляции овуляторного выброса ЛГ, при этом действие дофамина на гонадотропную функцию

определяется уровнем эстрогенов в периферической крови [5].

Исследование эпизодической, или пульсирующей, секреции гонадотропинов у больных СД с сохраненной менструальной функцией и с аменореей выявило снижение частоты и амплитуды пиков секреции ЛГ при низком базальном уровне ЛГ у больных с аменореей, что позволило авторам считать вероятным наличие повышенного тормозящего влияния дофамина на секрецию люлиберина у больных СД с аменореей [30]. Базальный уровень ФСГ и его пульсирующая секреция не различались в обеих группах больных. Пульсирующая секреция ФСГ и ПРЛ не была синхронной с таковой ЛГ. Внутривенное введение 10 мг метоклопрамида (МТК) — центрального блокатора дофаминовых рецепторов — привело к увеличению секреции ЛГ и ФСГ на 30, 45, 60-й и на 30-й минутах соответственно. Базальный и МТК-стимулированный уровень ПРЛ был значительно ниже у больных СД женщин с аменореей, чем у больных диабетом с сохраненным циклом. Пероральный прием МТК в течение 10 нед у 6 больных женщин с аменореей привел к значительному увеличению уровня ФСГ и ПРЛ, однако не вызвал существенных изменений в уровне ЛГ и эстрадиола. Эти данные отличаются от полученных при обследовании больных с функциональной аменореей (нормопролактинемической) без нарушения углеводного обмена, у которых на фоне продолжительного орального введения МТК наблюдалось повышение секреции ЛГ, ФСГ и эстрадиола. Возможно, у больных СД с аменореей более выражено дофаминергическое торможение секреции ЛГ-РГ.

Увеличение секреции ФСГ на фоне длительного орального введения МТК у больных СД с аменореей не приводило к увеличению секреции эстрадиола, что может свидетельствовать о снижении чувствительности яичников к стимулирующему действию ФСГ, и, таким образом, к нарушению механизма положительной обратной связи секреции ЛГ [30].

Интересно, что у больных ИЗСД женщин с нормопролактинемической аменореей и без него после блокады дофаминовых D-2-рецепторов МТК значительно возрастает уровень кортизола и АКГГ [23].

Нельзя исключить, что секреция ЛГ может быть подавлена в результате нарушения других нейротрансмиттерных систем, отличных от дофамина. При экспериментальном диабете у крыс обнаружено изменение функции специфической системы нейромедиаторов, в частности снижение уровня серотонина в гипоталамусе, участвующего в регуляции секреции гонадотропинов [44]. Реакция ПРЛ на введение специфических стимуляторов его секреции тиреотропин-рилизинг-гормона и МТК оказалась различной. Реакция ПРЛ на тиреолиберин была одинакова у больных СД с сохраненной менструальной функцией и у больных СД с аменореей, несмотря на сниженный базальный уровень ПРЛ у последних. Реакция ПРЛ на МТК была значительно уменьшена у больных СД с аменореей по сравнению с больными с нормальным менструальным циклом [38, 47]. Нормальный ответ ПРЛ на ТРГ и сниженный ответ на МТК могут быть в какой-то мере вызваны повышенной центральной дофаминергической активностью, ведущей к угнетению гипофизарных овulatoryных механизмов. Авторы предполагают наличие поражения только дофаминовых рецепторов и нормальное функционирование ТРГ-рецепторов в лактотрофах. Это может быть, во-первых, следствием ухудшения регуляции количества и/или чувствительности (аффинности) рецепторов, вызванного длительным воздействием высокой концентрации дофамина на лактотрофы. Во-вторых, ответ ПРЛ на МТК и ТРГ может быть опосредован через различные внутриклеточные трансмиттеры. Если это так, то внутриклеточный путь от рецептора дофамина к пулу ПРЛ может быть поврежден. В-третьих, быстро освобождаемый пул ПРЛ на антагонист дофамина может быть снижен у больных с аменореей вследствие длительной ингибиции дофамином. Не исключают и сочетания этих факторов. Причина вероятного повышения центральной дофаминергической активности остается неясной [30]. Авторы считают маловероятной овариальную гипофункцию, учитывая нормальный ответ гонад на стимулирующую гонадотропную терапию.

Другими авторами отмечена резко повышенная реакция ПРЛ на ТРГ у больных СД девушек в возрасте 13—19 лет независимо от наличия нарушений менструального цикла [47]. Существует мнение о повышенной активности гипоталамических опиагов, ингибирующих секрецию ЛГ, как о причине гипогонадотропной аменореи у больных СД. Одновременно проводились исследования, опровергающие эту

гипотезу. Так, измерялся сывороточный уровень гонадотропинов на фоне различных степеней компенсации СД в процессе 4-часовой инфузии налоксона, специфического опиагового антагониста. Изменений в уровне ЛГ или ФСГ не отмечено, на основании чего авторы делают заключение, что вторичная гипогонадотропная аменорея у больных ИЗСД не может быть опосредована через повышение центрального опиагового тонуса [31]. Кроме того, известно, что мет-энкефалин и В-эндорфин вызывают повышение секреции ПРЛ, чего не наблюдалось у данных больных.

Проводились работы по выявлению связи между наличием остаточной панкреатической секреции инсулина и гипоталамо-гипофизарной функцией у больных ИЗСД. Больные СД со вторичной аменореей делились на С-пептидположительную (с остаточной островковой секрецией инсулина) и С-пептид-негативную группы. Характер вторичной аменорей в этих группах оказался различным. В группе С-пептидположительных женщин гормональный профиль был классическим для синдрома поликистозных яичников: повышенный коэффициент ЛГ/ФСГ, повышенный уровень сывороточного тестостерона, сниженный уровень секс-гормонсвязывающего глобулина, а также предшествующая олигоменорея и избыточная масса до начала диабета. С другой стороны, женщины в С-пептиднегативной группе имели сниженный уровень ЛГ, коэффициент ЛГ/ФСГ, уровень тестостерона. Эти результаты предполагают, что отсутствие остаточной панкреатической активности В-клеток влияет на гипоталамо-гипофизарную функцию при ИЗСД. Авторы заключают, что синдром поликистозных яичников независим от диабета, в то время как аменорея с низким уровнем ЛГ является следствием диабета и строго коррелирует с отсутствием остаточной секреции инсулина [54]. Противоречивость данных литературы об уровне гонадотропинов у женщин с ИЗСД и нормальным менструальным циклом те же авторы объясняют неоднородностью группы по наличию остаточной секреции В-клеток. В качестве доказательства этого положения проводилось исследование пульсации секреции ЛГ и его реакции на базерелин (ЛГ-РГ) у женщин с ИЗСД и сохраненным менструальным циклом. Пульсация секреции ЛГ оценивалась в раннюю фолликулиновую фазу каждые 10 мин в течение 4 ч. В С-пептиднегативной группе выявлялись более низкий надирный уровень секреции и амплитуда пульсации ЛГ, значительно более слабый ответ ЛГ на базерелин в сравнении с С-пептидположительной группой [53].

В другой работе авторы сравнивали реакцию ЛГ на ЛГ-РГ в вышеупомянутых группах после улучшения показателей гликемии, у С-пептиднегативных больных реакция оказалась ниже. Секреция ПРЛ в ответ на стимуляцию ТРГ не зависела от остаточной функции В-клеток и улучшения метаболического обмена [59]. Результаты, по мнению исследователей, определяют связь между остаточной секрецией инсулина и гипоталамо-гипофизарной функцией, возможно отражающей центральную нейросекрецию инсулина.

В литературе описано действие инсулина на продукцию андрогенов в клетках тека-интерна яичников [22]. Клинические наблюдения и экспериментальные данные подтверждают гипотезу, согласно которой инсулин обладает гонадотропной активностью, самостоятельной или в комплексе с ЛГ и ФСГ. Инсулин обнаружен в фолликулярной жидкости. Овариальную гипофункцию у больных ИЗСД (первичная аменорея, позднее менархе, ановуляция, сниженная частота беременностей) объясняют отсутствием достаточной секреции инсулина для достижения полного стероидогенного потенциала, конверсии андрогенов в эстрогены в гранулезных клетках [52]. Гиперинсулинемия клинически проявляется гиперандрогенизмом. Принимая во внимание влияние инсулина на овариальный стероидогенез, можно объяснить частое сочетание гиперандрогенизма с различными инсулинрезистентными состояниями (генетический дефект количества рецепторов инсулина, образование антител к рецепторам инсулина, ожирение, иногда СД II типа). Длительное воздействие гиперинсулинемии возможно вызывает морфологические изменения яичников, такие, как гипертекоз или поликистоз. Потенциальные механизмы, лежащие в основе гонадотропной активности инсулина, включают непосредственное действие на стероидогенные ферменты, изменение количества ФСГ- или ЛГ-рецепторов, синергизм с ФСГ или ЛГ или неспецифическое увеличение функциональной активности клеток [22, 52].

Неоднородны данные о показателях гликемии у женщин, больных СД, в различные фазы менструального цикла. Отмечено наиболее низкое содержание сахара в крови натощак в позднюю фолликулиновую фазу, а наиболее высокое — в позднюю лютеиновую и в период менструации [2]. У большинства обследованных больных женщин снижение

гипергликемии на стандартной дозе вводимого инсулина было отмечено при максимальном уровне эндогенных эстрогенов. Авторы объясняют это влиянием эстрогенов на активность ферментов, участвующих в углеводном обмене [2]. Другие исследователи отметили совпадение самых высоких показателей гликемии с серединой менструального цикла, минимальный же уровень гликемии отмечался перед менструацией и во время нее [14]. По данным ряда авторов, у основной массы женщин, больных СД, в период овуляции потребность в инсулине возрастает, лишь у отдельных больных она снижается.

Представляется важным появление в последнее время ряда работ, выявляющих изменение биологической активности гонадотропинов под влиянием их гликозилирования, в связи с чем в генезе репродуктивных расстройств у женщин, больных СД, возможно, следует учитывать и этот процесс [37, 50].

Исходя из аутоиммунного генеза инсулинзависимого СД, нельзя исключить наличия аутоиммунного поражения ткани яичника в некоторых случаях аменореи. У больных СД обнаружены органоспецифические аутоантитела ко многим органам и тканям (поджелудочной железе, коже, легким, желудку, корковому и мозговому слоям почек) [3]. Работ по определению специфических аутоантител к ткани яичников у больных СД в доступной нам литературе не встретилось. Однако заслуживают внимания подобные работы, выполненные по методу ELISA (иммобилизованного антигенного иммунологического анализа) при синдроме преждевременной недостаточности (истощения) яичников. Авторы наблюдали 2 случая наступления беременности при терапии иммунодепрессантами и снижения титра антител к ткани яичников [49].

Во взглядах разных авторов на пути коррекции нарушений репродуктивной функции при СД единства нет. Отдельные авторы указывают на обязательность специфической коррекции явной задержки полового и физического развития и рекомендуют в дополнение к антидиабетическому лечению анаболические стероиды, половые гормоны или анаболические средства в сочетании с тиреоидными гормонами [8, 9]. Однако исследователи не дают универсальных рекомендаций, указывая, что вопрос должен решаться в каждом случае индивидуально. Другие авторы не считают специфическую терапию эффективной. Так, больным СД от 13 до 17 лет проводились 3-месячные курсы терапии микрофоллином без положительного эффекта, в связи с чем авторы рекомендуют лечение поливитаминами, общеукрепляющими средствами, физиотерапию [19].

Ведутся дискуссии и относительно врачебной тактики при нарушениях менструального цикла у женщин репродуктивного возраста. Одни авторы считают необходимой лишь длительную стойкую компенсацию СД, другие же рекомендуют специфическую стимуляцию овуляции. Изучалось влияние улучшения углеводного обмена на менструальную функцию у женщин с ИЗСД со вторичной гипогонадотропной аменореей. После 6 мес интенсивной инсулинотерапии, снижения уровня HbA_{1c} , увеличения массы менструация не появилась ни у одной из пациенток, не было значительных изменений в уровне сывороточного эстрадиола, прогестерона, дигидроксипиандростерона, тестостерона, ПРЛ, базального и ЛГ-РГ стимулированного ЛГ или ФСГ [51]. Данные разных исследователей свидетельствуют об отсутствии нормализации циркадного ритма гонадотропинов, реакции ЛГ на введение ЛГ-РГ после улучшения углеводного обмена [31, 56], хотя ритм ряда других гипофизарных гормонов (СТГ, АКГ) на этом фоне выравнивается [56]. Признавая концепцию о гипоталамо-гипофизарном уровне нарушений репродуктивной функции при ИЗСД, вероятно, следует согласиться с целесообразностью специфической стимуляции овуляции, помимо достижения компенсации заболевания. В то же время авторы наблюдали и спонтанное появление менструаций только при улучшении течения СД, снижении уровня HbA_{1c} , не сообщается, однако, о появлении овуляции в этих случаях. На данном этапе разумным кажется индивидуальный подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. Г., Пропп М. В., Соколова И. М. // Пробл. эндокринологии.— 1981.— № 2.— С. 44—47.
2. Гринченко Т. С., Жукова И. В., Козополянская М. М., Полторак В. В. // Тер. арх.— 1977.— № 5.— С. 45—47.
3. Гриншпун А. С., Лапина С. А., Кириллин Б. Г. // Патология эндокринной системы.— Караганда, 1980.— С. 48—49.
4. Гросс К. Я., Гладштейн Л. Н. // Вопросы эндокринологии.— Тарту, 1974.— С. 270—272.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея-аменорея.— М., 1985.
6. Дидебулидзе К. Б. Особенности полового развития девочек, больных сахарным диабетом: Дис... канд. мед. наук.— Тбилиси, 1988.
7. Заводова А. С. // Республиканская конф. эндокринологов Белоруссии, 2-я: Тезисы.— Брест, 1979.— С. 216—217.
8. Заводова А. С., Польщикова Л. А. // Вопр. охр. мат.— 1988.— № 2.— С. 67—68.
9. Изнатков В. Я., Пищулин А. А., Маркович С. И. и др. // Акуш. и гин.— 1990.— № 4.— С. 28—32.
10. Каримова О. А. // Пробл. эндокринологии.— 1983.— № 6.— С. 3—5.
11. Каримова О. А. // Мед. журн. Узбекистана.— 1986.— № 11.— С. 15—17.
12. Лобанова Л. А., Ермоленко Р. И., Мухамбетова А. Х. // Вопр. охр. мат.— 1974.— Т. 19, № 2.— С. 22—24.
13. Майзель Е. П., Савченко О. Н., Хрусталева Г. Ф. и др. // Акуш. и гин.— 1974.— № 8.— С. 27—31.
14. Махарадзе Т. Г. Содержание гонадотропинов, ПРЛ, половых стероидов, ИРИ и гормона роста в крови в течение менструального цикла в норме, при потенциальном и инсулинзависимом сахарном диабете: Дис... канд. мед. наук.— Тбилиси, 1985.
15. Мартынова М. И., Лапченко Л. Н., Лузьянина Г. А. // Вопр. охр. мат.— 1976.— № 8.— С. 3—7.
16. Педерсен Е. Диабет у беременной и ее новорожденный.— М., 1979.
17. Полторак В. В. // Пат. физиол.— 1985.— № 3.— С. 49—52.
18. Поляк Р. И., Криштогин В. С. // Эндокринология мужского бесплодия.— Тбилиси, 1980.— С. 48—61.
19. Поляк С. Ш., Осташевская М. И. // Вопр. охр. мат.— 1987.— № 5.— С. 57—59.
20. Рапопорт Ж. Ж., Зырянова М. С. // Физическое и половое развитие.— Томск, 1979.— С. 63—66.
21. Шевчик И. А., Мардарь А. И. // Пробл. эндокринологии.— 1973.— № 3.— С. 87—91.
22. Barbieri R. L., Smith S., Ryan K. J. // Fertil and Steril.— 1988.— Vol. 50, N 1—2.— P. 197—212.
23. Boesgaard S., Hagen C., Andersen A. N. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1988.— Vol. 118, N 4.— P. 544—550.
24. Burkart W., Fischer-Geburtshoner E., Standl E., Schneider H. P. G. // Geburtsh. u. Frauenheilk.— 1989.— Bd. 49, N 2.— S. 149—154.
25. Kaldes C., Elkind-Hirsch K. E., Rogers D. G. // Neuroendocrinology.— 1990.— Vol. 51.— P. 406—412.
26. Coiro V., Volpi R., Capretti L. et al. // Fertil. and Steril.— 1991.— Vol. 55, N 4.— P. 712—716.
27. Craig T. O. // Postgrad. med. J.— 1970.— Vol. 46.— P. 607.
28. Distiller L. Q., Sagel J., Morley J. et al. // Diabetes.— 1975.— Vol. 24, N 4.— P. 378—380.
29. Djursing H., Nyholm H. C., Hagen C. et al. // Amer. J. Obstet. Gynec.— 1982.— Vol. 143.— P. 876—882.
30. Djursing H. C., Hagen H. C. et al. // J. clin. Endocr.— 1983.— Vol. 56.— P. 1016—1021.
31. Djursing H., Hagen C. et al. // Clin. Endocr.— 1985.— Vol. 23, N 2.— P. 147—154.
32. Djursing H. // Dan. med. Bull.— 1987.— Vol. 34, N 3.— P. 139—147.
33. Forman L. J., Marquis D. E., Stevens R. et al. // Diabetes.— 1985.— Vol. 34.— P. 1104—1107.
34. Gens E., Michaelis D. // Exp. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 95, N 1.— P. 97—104.
35. Glund C., Madsbad S., Krarup T., Bennett P. // Acta endocr. (Kbh.).— 1982.— Vol. 100, N 3.— P. 406—409.
36. Gurr S., Kobs K., Steindel E. // Zbl. Gynäk.— 1986.— Bd 108, N 23.— S. 1420—1424.
37. Hako L. S., Lee D. W., Singh R. N. P. et al. // J. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 71, N 2.— P. 379.
38. Harrower A. D. B. // Postgrad. med. J.— 1980.— Vol. 56.— P. 481—484.
39. Honda M., Omori Y., Hirata Y. // J. Jap. Diabet. Soc.— 1980.— Vol. 23, N 7.— P. 697—704.
40. House W. C., Pendleton L. // Postgrad. Med.— 1986.— Vol. 79, N 5.— P. 227—235.
41. Jackson R. L. // Pediat. Clin. N. Amer.— 1984.— Vol. 31.— P. 545—567.
42. Jensen S. B. // Arch. Sex. Behav.— 1986.— Vol. 15, N 4.— P. 271—283.
43. Jensen S. B. // Acta med. scand.— 1986.— Vol. 219, N 1.— P. 73—78.

44. King T. S., Rohrbach D. H., Miller A. L., Morgan W. W. // Biomed. Res.—1987.— Vol. 8, N 3.— P. 137—143.
45. Kirchick H. L., Keyes P. L., Frye D. E. // Endocrinology—1978.— Vol. 102, N 12.— P. 1867—1873.
46. Knowles H. C. // Med. Clin. N. Amer.—1971.— Vol. 55, N 4.— P. 975—992.
47. Komorowski J. M., Komorowski A., Driatkourak H. et al. // Exp. clin. Endocr.—1985.— Vol. 85, N 3.— P. 326—330.
48. Liu F. T. Y., Lin H. S., Johnson D. C. // Endocrinology.—1972.— Vol. 91.— P. 1172.
49. Luborsky J. L. et al. // J. clin. Endocr.—1990.— Vol. 70, N 1.— P. 69.
50. Oehninger S., Hofmann G. E., Kreiner D. et al. // Fertil. and Steril.—1990.— Vol. 53, N 4.— P. 741—743.
51. O'Hare J. A., Eichold B. H. II, Vignali L. // Amer. J. Med.—1987.— Vol. 83, N 6.— P. 1080—1084.
52. Poretsky L., Kalin M. F. // Endocr. Rev.—1987.— Vol. 8.— P. 132.
53. Prelevic G. M. et al. // Arch. Gynec. Obstet.—1987.— Vol. 244, N 3.— P. 145—149.
54. Prelevic G. M., Würzburger M. I., Perić L. A. // Ibid.—1989.— Vol. 244, N 4.— P. 207—213.
55. Schreiner-Engel P., Schiavi R. C., Vietcrisz D., Smith H. // J. psychosom. Res.—1987.— Vol. 31, N 1.— P. 23—33.
56. Sieradzki J., Stanuch H., Golda W. et al. // Horm. Metab. Res.—1987.— Vol. 19, N 5.— P. 208—211.
57. Slob A. K., Koster J. et al. // J. Sex. Marital Ther.—1990.— Vol. 16, N 2.— P. 59—69.
58. Valimaki M., Liewendahl K., Nikkanen P. // Scand. J. clin. lab. Invest.—1991.— Vol. 51, N 4.— P. 385—393.
59. Würzburger M. I., Prelevic G. M., Sonksen P. H. et al. // Clin. Endocr. (Ox).—1990.— Vol. 32, N 6.— P. 799—807.
60. Zumoff B., Miller L., Poretsky L. et al. // Steroids.—1990.— Vol. 55, N 12.— P. 560—564.

Поступила 08.07.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1994

УДК 616.441-002-092:616.017.1]-07

А. П. Калинин, Е. Е. Потемкина, Н. В. Пешева, Д. С. Рафибеков

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (дир.— проф. Г. А. Оноприенко), Кыргызский медицинский институт, Бишкек

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) относится к одной из важнейших и актуальных проблем современной эндокринологии в связи с неузученностью этиологии, недостаточной ясностью патогенетических механизмов, отсутствием объективных и надежных методов диагностики, включая иммунологические.

Последнее десятилетие характеризуется появлением фундаментальных работ, посвященных иммунологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Данные нуждаются в обобщении, критическом анализе, поскольку выводы авторов нередко отличаются противоречивостью.

АИТ занимает первое место среди заболеваний щитовидной железы. По данным В. И. Литвинова [5], АИТ наблюдается у 20—40 % взрослого населения, по данным зарубежных авторов, у 7,2 % детского. В 90 % случаев гипотиреоз у взрослых обусловлен аутоиммунными процессами, из которых на долю АИТ приходится 70 %.

Распространенность заболевания связана прежде всего с катастрофическим ухудшением экологии. Имеются отдельные исследования, позволяющие предполагать, что факторы, связанные с урбанизацией, могут способствовать возникновению АИТ. М. Podleski и соавт. [26], Н. И. Романюк [7], И. Д. Левит [3] выявили большую заболеваемость АИТ городского населения по сравнению с сельским. Широко изучается влияние йода на заболеваемость АИТ: дефицит микроэлемента способствует ее снижению, а избыток — повышению. В возникновении АИТ значительна роль радиации. Так, на территориях, пораженных радиацией в результате аварий, АИТ зарегистрирован в 2 раза чаще (19,2 % против 8,8 % на незараженной территории) [4]. Н. В. Ромашкан и соавт. [8] связывают рост заболеваемости АИТ с нарастающей общей аллергизацией населения, значительной распространенностью в последнее время вирусных инфекций, усиливающих аутоиммунизацию. На функцию щитовидной железы, на периферический фенотип Т-клеток и их функцию влияет курение [15, 29]. Никотин может повреждать клетки щитовидной железы и освобождать в кровь тиреоглобулин, а также непосредственно влиять на функцию Т-супрессоров.

К настоящему времени существуют три гипотезы патогенеза АИТ: антигенное повреждение щитовидной железы, дефект специфических Т-супрессоров, нарушение регулирующих функций тиреотропного гормона. Ни одна из гипотез не является окончательно подтвержденной. Не исключено, что все три механизма участвуют в возникновении и формировании аутоиммунного специфического процесса, клинически проявляясь различными стадиями и формами заболевания.

Для подтверждения диагноза, дифференциальной диагностики между АИТ и диффузным токсическим зобом, учитывая доминирующую роль иммунологических расстройств в течении АИТ, непосредственное участие антигенов гисто-

совместимости в нарушениях иммунного гомеостаза, актуальным представляется углубленное изучение HLA-системы. У больных АИТ чаще встречаются фенотип В13, В35 и гаплотип А2-В13; HLA В16 является протектором в отношении АИТ [6].

Вероятно, экспрессия антигена HLA DR на тиреоцитах допускает передачу Т-хелперам аутоантигенов, индуцирующих В-лимфоциты к продукции аутоантител [13]. Известно, что γ -интерферон является индуктором экспрессии антигена HLA DR на тиреоцитах. На основании этого сделано предположение, что любая вирусная инфекция, сопровождающаяся выбросом γ -интерферона, может провоцировать «эндокринный аутоиммунитет». С другой стороны, ряд авторов считают, что экспрессия антигена HLA-DR на тиреоцитах есть вторичная реакция в процессе передачи тиреоидного антигена уже сенсибилизированным к тиреоидному антигену лимфоцитам, что способствует процессу стимуляции и активации Т-лимфоцитов [22]. Наибольший интерес исследователей вызывает гипотеза, объясняющая формирование аутоиммунного процесса наличием дефекта в иммунологическом надзоре, в частности, нарушением функции Т-супрессоров, причем патогенетическое значение имеет снижение уровня Т-супрессоров в ткани щитовидной железы [33].

А. Kidd и соавт. [24], R. Volpe [34], J. Hamburger [20] полагают, что при генетически обусловленном дефиците иммунного ответа спонтанно либо под влиянием биологических (инфекция, интоксикация, медикаменты и т. д.) или психологических стрессов уменьшается активность Т-супрессоров, что позволяет «запретным клонам» лимфоцитов выживать.

Специальные исследования последних лет «...акцентировали внимание на вилочковой железе как на эндокринном органе, от функции которого зависит иммунная толерантность, они также показали, что аутоиммунные заболевания по существу представляют первичные нарушения в иммунорегуляторной системе» [1].

Существует точка зрения, согласно которой аутоиммунное поражение тимуса является основой всех аутоиммунных процессов гуморального типа [9]. Практически при всех заболеваниях с аутоиммунным компонентом в тимусе обнаруживаются проявления аутоиммунного тимита с инфильтрацией периваскулярных пространств, накоплением В-лимфоцитов и зародышевых центров, отложением иммунных комплексов, поражением эпителия и лимфоцитов. В этом определенную роль, вероятно, играет универсальное представительство в нем тканевых антигенов, как полагают, связанное с индукцией ауто толерантности. Возможна такая последовательность событий: аутоиммунное поражение тимуса влечет за собой снижение продуцирования гормонов тимуса и ослабление активности наиболее чувствительных