

**ПРОБЛЕМЫ**

**ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

3  
748838



Том 41-1995  
МОСКВА  
МЕДИЦИНА



# Мекситил®

МЕКСИЛЕТИН

**надежность при  
противоаритмической  
терапии**

- высокая надежность при целевой терапии вентрикулярной аритмии за счет лидокаинового профиля действия
- высокая надежность также при нарушенной функции левого желудочка сердца за счет отсутствующей при оральной форме и минимальной при парентеральной форме негативной инотропии
- высокая надежность для автоматизма синусно-предсердных узлов и для предсердно-желудочковой проводимости
- высокая надежность за счет слабого аритмогенного действия
- высокая надежность действия при снижении желудочковой экстрасистолы и профилактике желудочковой тахикардии
- высокая надежность при длительной терапии за счет улучшенных режима и схемы лечения при форме выпуска депо

Поэтому: благоприятное соотношение пользы с риском

## Дозировка

Мекситил можно использовать внутривенно или перорально в форме капсул непродолжительного или продолжительного действия. Эффективная в отношении предупреждения антиаритмий концентрация Мекситила в плазме крови создается при применении средней поддерживающей дозы, составляющей 600–800 мг в сутки.

## Форма выпуска

Капсулы по 50 мг или 200 мг в упаковке по 30 штук, депо-капсулы по 360 мг в упаковке по 20 штук, ампулы по 250 мг (10 мл) в упаковке по 3 ампулы.

**Boehringer  
Ingelheim**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена  
Представительство в Москве: РФ 123007 Москва, Хорошевский проезд, 3  
Тел: 941 11 16, 941 29 93. Факс: 941 11 00. Телекс: 413828 бимоссу

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 41

май-июнь

№ 3

Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1955 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)  
БАБИЧЕВ В. Н.  
БЕЛКИН А. И.  
БУЛАТОВ А. А.  
ВЕТШЕВ П. С.  
ГЕРАСИМОВ Г. А.  
ДЕДОВ И. И.  
ДРЕВАЛЬ А. В.  
ЕФИМОВ А. С.  
КАСАТКИНА Э. П.  
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)  
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.  
МЕНЬШИКОВ В. В.  
ПАНКОВ Ю. А.  
ПОТЕМКИН В. В.  
СТАРКОВА Н. Т.

АКМАЕВ И. Г. (Москва)  
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)  
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)  
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)  
ДАНИС Ю. К. (Каунас)  
ЗЕЛИНСКИЙ Б. А. (Винница)  
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)  
КАЛИНИН А. П. (Москва)  
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)  
НАТАРОВ В. В. (Харьков)  
АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)  
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)  
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)  
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)  
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)  
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)  
УГРЮМОВ М. В. (Москва)  
ХЕЛДС А. О. (Рига)  
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)  
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)



## СОДЕРЖАНИЕ

### Клиническая эндокринология

- Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В., Рыжков С. Г. О регистре сахарного диабета. . . . . 4
- Абусуев С. А., Хачиров Д. Г., Ахмедханов А. А., Унтілов Г. В. Экологическая эпидемиология сахарного диабета у сельского населения Республики Дагестан . . . . . 7
- Дедов И. И., Балаболкин М. И., Мкртумян А. М., Аметов А. С., Кахновский И. М., Чазова Т. Е., Королева Т. С., Кочергина И. И., Матвеева Л. С. Опыт применения глюкобай в терапии сахарного диабета . . . . . 11
- Аметов А. С., Перова Н. В., Винницкая Н. Л., Топчиашивили В. З. Атерогенность липидного спектра плазмы крови на фоне сахароснижающей терапии у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом . . . . . 13
- Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н., Соколовская В. П., Волкова Т. Н., Одуд Е. А., Мурсанкова П. М., Ибрагимова Г. В., Пыков М. И., Бронштейн М. Э., Поверенный А. М., Васина Т. Н. Радиационно-индуцированный патоморфоз эндемического зоба у детей и подростков в очаге йодного дефицита (начальные проявления отдаленных последствий Чернобыльской катастрофы) . . . . . 17
- Уланова Л. Н., Земсков А. М., Князев В. И. Особенности иммунного статуса у детей дошкольного возраста с диффузным увеличением щитовидной железы в условиях экологического неблагополучия . . . . . 23
- Калинин А. П., Сидорова О. П., Камынина Т. С., Цыплакова Г. Ю., Голубева Л. Б. Дигитопальмарная дерматоглифика у больных диффузным токсическим зобом . . . . . 26

### Заметки из практики

- Шилин Д. Е., Сичинава И. Г. Препубертатный гигантизм у девочки с опухолью гипофиза . . . . . 28

### В помощь практическому врачу

- Гончаров Н. П. Гормональный анализ в диагностике заболеваний щитовидной железы (лекция) . . . . . 31

### Экспериментальная эндокринология

- Туракулов Я. Х., Далимова С. Н., Камалиева И. Р. Сравнительное изучение действия тироксина и цитоплазматического тироксинсвязывающего белка на синтез митохондриальных белков печени и головного мозга крыс разного возраста . . . . . 36
- Гурин В. Н., Семененя И. Н. Об участии прогестерона в нарушении терморегуляции у крыс при введении им полного адьюванта Фрейнда . . . . . 39

### Обзоры

- Древал А. В., Медведева И. В., Дороднева Е. Ф., Осиева Э. А. Патогенетическое обоснование применения алиментарных факторов в терапии больных с артериальной гипертензией при сахарном диабете . . . . . 40
- Панькин В. И. Эпидемиология сахарного диабета. . . . . 44

## CONTENTS

### Clinical Endocrinology

- Dedov, I. I., Suntsov, Yu. I., Kudryakova, S. V., Ryzhkov, S. G. On diabetes mellitus register . . . . . 4
- Abusuyev, S. A., Khachirov, D. G., Akhmedkhanov, A. A., Untilov, G. V. Ecological epidemiology of diabetes mellitus in the rural population of Daghestan . . . . . 7
- Dedov, I. I., Balabolkin, M. I., Mkrumyan, A. M., Ametov, A. S., Kakhnovsky, I. M., Chazova, T. Ye., Korolyova, T. S., Kocherghina, I. I., Matveyeva, L. S. Glucobai therapy of diabetes mellitus . . . . . 11
- Ametov, A. S., Perova, N. V., Vinnitskaya, N. L., Topchiashvili, V. Z. Atherogenicity of blood plasma lipid spectrum during sugar-reducing therapy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus . . . . . 13
- Kasatkina, E. P., Shilin, D. Ye., Matkovskaya, A. N., Sokolovskaya, V. N., Volkova, T. N., Odud, Ye. A., Mursankova, N. M., Ibraghimova, G. V., Pykov, M. I., Bronstein, M. E., Poverennyi, A. M., Vasina, T. N. Radiation-induced pathomorphism of endemic goiter in children and adolescents in a focus of iodine deficiency (initial manifestations of remote effects of the Chernobyl accident) . . . . . 17
- Ulanova, L. N., Zemskov, A. M., Knyazev, V. I. The immune status of preschool children with diffuse enlargement of the thyroid under ecologically adverse conditions . . . . . 23
- Kalinin, A. P., Sidorova, O. P., Kamynina, T. S., Tsyplakova, G. Yu., Golubeva, L. B. Digitopalmar dermatoglyphics in patients with diffuse toxic goiter . . . . . 26

### Clinical Notes

- Shilin, D. Ye., Sichinava, I. G. Prepubertal gigantism in a girl with a hypophyseal tumor . . . . . 28

### Guidelines for the Practitioner

- Goncharov, N. P. Hormonal analysis in the diagnosis of thyroid diseases: A lecture . . . . . 31

### Experimental Endocrinology

- Turakulov, Ya. Kh., Dalimova, S. N., Kamaliyeva, I. R. Comparative study of the effects of thyroxine and cytoplasmic thyroxine-binding protein of the liver and brain in rats of different age . . . . . 36
- Gurin, V. N., Semenenya, I. N. Involvement of progesterone in thermoregulation disorders in rats with complete Freund's adjuvant . . . . . 39

### Review of Literature

- Dreval, A. V., Medvedeva, I. V., Dorodнева, Ye. F., Osiyeva, E. A. Pathogenetical rationale for the use of alimentary factors in therapy of patients with arterial hypertension and diabetes mellitus . . . . . 40
- Pankiv, V. I. Epidemiology of diabetes mellitus . . . . . 44

Госуд. Центр. Библиотека  
Министерства здравоохранения СССР

П48838

|                                                      |    |                               |
|------------------------------------------------------|----|-------------------------------|
| Памяти Евгения Владимировича Науменко . . . . .      | 47 | In memory to Ye. V. Naumenko  |
| Памяти Александра Григорьевича Мазовецкого . . . . . | 48 | In memory to A. G. Mazovetsky |

Спонсоры:

**Boehringer  
Ingelheim**



**Берингер  
Ингельхайм**

**ELY LILLY**

**«ЭЛИ ЛИЛЛИ»  
(США)**

Адрес редакции журнала:

117819, Москва, ГСП-7  
Научный проезд, 6  
Издательство «Медицина»  
Тел. 120-40-33  
Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*

Редактор *Л. П. Поленова*  
Технический редактор *Л. В. Зюкина*

Художественный редактор *Н. И. Корюнова*  
Корректор *А. М. Шувалова*

Оператор компьютерной  
верстки *В. Е. Хомков*

Сдано в набор 16.03.95. Подписано в печать 27.04.95. Формат 60×88 $\frac{1}{8}$ . Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 5,88. Усл. кр-отт. 7,84. Уч-изд. л. 7,06. Тираж 1762. Заказ 391

Ордена Трудового Красного Знамени  
издательство «Медицина», Москва, 101000, Петроверигский пер. 6/8  
Оригинал-макет изготовлен в компании «ЭлектронИнформ», тел. 120-80-82  
Отпечатано в Подольской типографии ЧПК  
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616. 379-008.64:313.13

И. И. Дедов, Ю. И. Сунцов, С. В. Кудрякова, С. Г. Рыжкова

**О РЕГИСТРЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА**Лаборатория эпидемиологии сахарного диабета (руководитель — канд. мед. наук Ю. И. Сунцов)  
Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Современная система медико-статистического наблюдения, сложившаяся в России, не позволяет получить достаточно полную оценку реальной эпидемиологической ситуации в отношении такого заболевания, как сахарный диабет (СД). Между тем ущерб, связанный с заболеваемостью СД, ранней инвалидизацией и смертностью от него, а также расходы на лечение больных являются весьма значительными.

Планирование специализированной помощи больным, обеспечение их достаточным количеством лекарственных средств, а также подготовка необходимого числа специалистов и специально подготовленного к работе с больными СД среднего персонала требуют четкого знания потребности в них.

В связи с этим возникает необходимость в более полном и системном учете не только факта заболевания или смерти, но также наличия осложнений СД, потребности в инсулине, пероральных сахаропонижающих средствах, причин инвалидизации и смерти больных СД.

В мировой практике перечисленные выше проблемы решаются путем создания регистров СД. В современном представлении регистр СД — автоматизированная информационная система регистрации результатов непрерывного медико-статистического наблюдения за заболеваемостью диабетом и смертностью в связи с ним. Система предусматривает наблюдение за больным от момента включения его в регистр до момента его смерти. Последнее предполагает регистрацию информации о больном СД в различных аспектах: наличии осложнений, их динамике, проводимом лечении и обеспеченности лекарственными средствами, а также о характере течения СД, непосредственных причинах смерти больного. Объем регистрируемой информации зависит от задач, решение которых преследуется организаторами регистра.

В процессе создания регистров как специфических информационных систем условно можно выделить два этапа.

Первый — разработка и внедрение в медицинскую практику локальных регистров на уровне отдельных медицинских учреждений в 60-х годах.

Второй — создание региональных и национальных регистров по различным заболеваниям после 1980 г. К этому периоду относится и формирование первых регистров по СД. Необходимо отметить, что к 1987 г. в международной медицинской практике уже были получены данные по 131 регистру СД, что нашло отражение в

соответствующей литературе [11]. Анализ данных по этим регистрам показал, что большинство из них представляли региональные регистры, созданные на ограниченной территории или селективной популяции и, естественно, отражающие ситуацию фрагментарно. Частично это объяснялось неодинаковым развитием регионов с точки зрения их оснащения вычислительной техникой. В то же время имела настоятельная потребность в создании регистров СД на уровне страны и получении целостной оценки ситуации в отношении СД. Реальная возможность формирования таких национальных регистров СД, фиксирующих количество и состояние больных СД в целом по стране, появилась с момента повсеместного внедрения в практику (в том числе и медицинскую) персональных компьютеров [12, 15, 18].

Необходимо отметить, что, кроме практической значимости регистра как базового элемента для определения затрат на лечение СД, он является ценным информационным источником для аналитических исследований проблемы СД. Далее приводится краткий обзор функционирующих регистров, представляющих интерес именно с этой точки зрения.

На всех описанных выше уровнях выделяют два основных типа регистра СД: регистр распространенности и регистр частоты СД. В рамках этих типов возможно ведение регистра смертности и регистра основных осложнений СД. В странах Европы, Южной и Северной Америки, Японии органы здравоохранения уже на протяжении многих лет используют информацию, получаемую с помощью регистров инсулинзависимого СД (ИЗСД) и инсулиннезависимого СД (ИНСД) [8, 13, 25, 29, 34].

Кроме практического значения, формирование и ведение регистров СД существенно расширяют возможности эпидемиологических исследований в области СД.

Так, основываясь на анализе данных регистров, впервые было высказано предположение об эпидемическом характере заболеваемости ИЗСД [9, 20]. Результаты регистров ИЗСД, полученные в 40 странах мира, позволили провести сравнительный анализ частоты развития этого типа диабета в разных географических регионах [20], определить наиболее существенные факторы, влияющие на изменчивость этого показателя в динамике [9, 20]. В частности, были установлены следующие факты: 1) наиболее высокая распространенность ИЗСД регистрируется в Северной Европе, и одновременно распределение показателей частоты ИЗСД варьирует в зависимости от

страны, например, в Исландии частота развития ИЗСД составляет половину таковой в Норвегии и Швеции и лишь одну треть от частоты развития ИЗСД в Финляндии [14, 17, 27, 33]; 2) различна частота ИЗСД в северном и южном полушариях; так, в странах, расположенных ниже экватора, частота ИЗСД практически не превышает 20 на 100 000 населения, в то время как в странах, расположенных выше экватора, ИЗСД встречается значительно чаще [20]. Тем не менее связь между регистрируемой частотой ИЗСД в этих странах и показателями географической широты или значениями среднегодовой температуры не была обнаружена. Очевидно, географические различия в частоте ИЗСД в большей степени определяются генетическими факторами [20].

Результаты регистров ИНСД показали, что распространенность этого типа диабета также изменяется в зависимости от географического расположения региона и от этнической принадлежности обследуемой популяции. Так, среди европейцев распространенность ИНСД в среднем составляет 3-6%, на Мальте, на Кипре она достигает соответственно 7 и 16,4%, в то время как в некоторых популяциях Полинезии и Микронезии — 25% [11, 21, 31, 36].

Существенными факторами, влияющими на показатели распространенности и частоты ИНСД, являются пол, возраст и масса обследуемых [11, 29, 35]. Таким образом, данные регистров ИНСД убедительно подтвердили многофакторную природу этого заболевания, в основе которого лежат определенные генетические нарушения.

В отличие от регистров ИЗСД, которых в настоящее время насчитывается более 100, регистры ИНСД менее распространены. Это объясняется несколькими причинами: во-первых, распространенность ИНСД в 10-20 раз превышает таковую ИЗСД и соответственно требуются большие материальные затраты на формирование и ведение регистра; во-вторых, больные ИНСД часто наблюдаются терапевтами и на них не заполняется статистическая документация; и в третьих, ИНСД может долгое время не проявляться какими-либо субъективными жалобами, особенно у пожилых лиц, и вовремя не диагностируется. В связи с этим регистр ИНСД чаще всего существует не как самостоятельный элемент, а как часть общего регистра СД [29].

Кроме изучения распространенности и частоты СД и их динамики, регистры позволяют проследить за развитием осложнений СД, смертностью больных и ее причинами. Приведем несколько примеров.

Так, согласно данным регистра ИЗСД Хоккайдо (Япония), распространенность поздних осложнений диабета растет с его длительностью и достигает максимальных значений в группе больных с длительностью ИЗСД 15 лет и более [25]. Результаты регистра СД, созданного в Праге (Чехия), также выявили зависимость развития осложнений от длительности СД и возраста больного к моменту манифестации диабета. По мере увеличения длительности СД отмечался рост показателей распространенности ретинопатии, нефропатии, нейропатии среди больных как ИЗСД, так и ИНСД. Причем среди больных ИЗСД наиболее высокие значения распространенности микроанги-

опатий определялись в группе лиц, заболевших диабетом в 30 лет и старше [29].

Наблюдение за больными, включенными в регистр ИЗСД Питсбурга (США), показало, что смертность среди больных диабетом в 7 раз превышает таковую среди населения США. Длительность ИЗСД играла весьма существенную роль в прогнозе: 12% больных умирали при длительности заболевания 20 лет и 29% — при длительности ИЗСД 30 лет. Основной причиной смерти после 20 лет течения ИЗСД была хроническая почечная недостаточность (ХПН) [10]. В то же время по данным регистра ИЗСД Осло (Норвегия) при длительности заболевания 15 лет не было зафиксировано смерти от ХПН. Острые осложнения диабета были причиной смерти в 35% случаев [16]. По данным регистра Берлина, у больных ИНСД основной причиной смерти была ишемическая болезнь сердца (ИБС), и лишь в 5-10% случаев — ХПН [28]. Вместе с тем результаты исследования причин смерти больных ИНСД, проведенного на базе регистра Токио, показали, что основной причиной смерти больных была ХПН (17,2%), а ИБС как причина смерти встречалась только в 7,8% [32].

Первые регистры СД в бывшем СССР стали создаваться в 1983 г. Так, в Литве были созданы регистры СД у детей [5], взрослых [4], проживающих в Каунасе, а также регистры СД в двух сельских районах [3]. В 1987 г. появились сообщения о регистрах СД в Новосибирске и Москве [1, 6]. Существенными недостатками этих регистров были локальность (ограниченная территория и группа обследования), отсутствие дифференциации по типу СД, недостаточный объем информации, что не позволяло получить полную картину эпидемиологической ситуации в отношении СД.

В настоящее время в Российской Федерации ведется работа по созданию государственного (национального) регистра СД (ГРСД), задачами которого будут:

- регистрация всех больных СД и лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, проживающих на территории Российской Федерации;
- хранение и постоянное обновление уже имеющейся информации (базы данных) о больных СД и течении их заболевания;
- систематический анализ данных и представление результатов в виде утвержденных форм отчетности в органы управления здравоохранением;
- оперативный анализ данных в соответствии с формой запроса учреждения или врача-эндокринолога;
- разработка предложений по улучшению лечебно-профилактической помощи больным СД и ее планированию;
- изучение общих закономерностей эпидемиологических процессов и условий формирования данной эпидемиологической ситуации.

Создание ГРСД поможет определить основные направления эпидемиологических исследований в области СД, при необходимости изменить стратегию первичной и вторичной профилактики, правильно планировать производство и закупку лекарственных препаратов и диетических препаратов для больных СД.

Для отработки подходов организации и ведения ГРСД был создан регистр СД в одном из ад-

# Распространенность осложнений диабета среди больных ИЗСД

| Осложнения диабета                               | Распространенность, % (n) |            | p       |
|--------------------------------------------------|---------------------------|------------|---------|
|                                                  | ИЗСД                      | ИНСД       |         |
| Диабетическая ретинопатия                        | 38,0 (30)                 | 10,7 (149) | <0,0001 |
| Диабетическая нефропатия                         | 16,5 (13)                 | 3,1 (44)   | <0,0001 |
| Диабетическая полинейропатия                     | 31,6 (25)                 | 18,2 (254) | <0,01   |
| Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей | 5,1 (4)                   | 7,4 (103)  | >0,05   |
| ИБС                                              | 10,1 (8)                  | 50,2 (702) | <0,0001 |
| Инфаркт миокарда                                 | 5,1 (4)                   | 17,7 (247) | <0,001  |
| АГ                                               | 13,9 (11)                 | 61,9 (866) | <0,0001 |
| Инсульт                                          | 2,5 (2)                   | 9,6 (135)  | <0,01   |

министративных районов Москвы. Регистрационная карта включала в себя следующие данные: фамилию, имя, отчество, адрес, дату рождения, пол больного, год установления диагноза, тип диабета, наличие СД у кровных родственников, антропометрические данные, АД, средние показатели гликемии и глюкозурии за 1 мес, вид терапии СД, наличие осложнений СД. Карта регистрации смерти – сведения о смерти и ее непосредственных причинах. Эта информация предоставлялась эндокринологами районных поликлиник и уточнялась в ходе опроса больных и анализа данных амбулаторных карт. Дата смерти и причина смерти больного верифицировались с помощью свидетельства о смерти, либо выписки из истории болезни или протокола вскрытия. Все полученные данные вводились в компьютер.

На первом этапе формирования регистра были зарегистрированы все случаи СД и смерти больных СД в выбранном районе за период до 1 января 1992 г. Затем ежегодно проводилась регистрация новых случаев заболевания СД и смерти больных, отслеживалась естественная миграция больных СД.

Согласно собранной нами информации, на 1 января 1994 г. в данном районе Москвы насчитывалось 1478 взрослых больных СД. Распространенность ИЗСД составила 0,1%, ИНСД – 1,57%. Частота ИЗСД на 100 000 населения была 2,25, а ИНСД – 52,9. Эти результаты согласуются с данными регистров Софии [23] и Каунаса [4]. В то же время регистры СД в Праге [29], Таллинне [19] выявили более высокие показатели распространенности ИНСД.

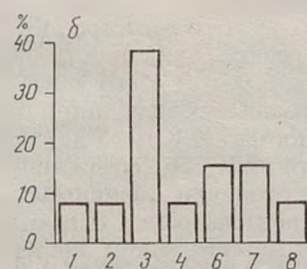
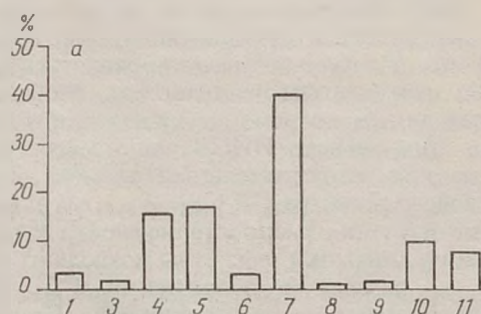
На основании данных регистра СД Ленинского района был проведен анализ распространенности осложнений СД и смертности больных диабетом. Наличие осложнений СД было зафиксировано у большинства больных: ретинопатия наблюдалась у 12% (179) больных, катаракта – у 35% (512), нефропатия – у 3,9% (57), нейропатия – у 19% (279). Однако наиболее часто встречались различные формы макроангиопатий: ИБС и инфаркт миокарда – у 48% (710) и 17% (251) больных, артериальная гипертензия (АГ) и инсульт – соответственно у 59% (877) и 9,3% (137) больных. Несколько реже встречалась диабетическая макроангиопатия нижних конечностей – у 7,2% (107).

Анализ распространенности осложнений СД в зависимости от типа диабета показал (см. таблицу), что у больных ИЗСД преобладали микроангиопатии: диабетическая ретинопатия встреча-

лась у 38% больных, нейропатия – у 32% и нефропатия – у 17%. В то же время в группе больных ИНСД были наиболее высокие показатели распространенности макроангиопатий. Причем распространенность ИБС достигала 50%, а распространенность АГ – 62%. Показатели распространенности осложнений изменялись по мере нарастания длительности СД. Так, если при длительности ИЗСД 5 лет распространенность ретинопатии составляла лишь 9%, то в группе больных с длительностью ИЗСД 20 лет и более она была уже 49% ( $p < 0,01$ ). Аналогичная динамика показателей распространенности осложнений наблюдалась и у больных ИНСД. Эти данные согласуются с результатами многих отечественных и зарубежных исследований [2, 7, 22, 24-26, 29, 30]. Вместе с тем некоторые исследователи считают, что большее значение в развитии и прогрессировании диабетических осложнений имеет компенсация углеводного обмена [22, 26].

За период с 1 января 1991 г. по 1 января 1994 г. по данным регистра Ленинского района умерли 298 больных СД. Смертность среди больных ИЗСД составила 17%, среди больных ИНСД – 18%. Анализ причин смерти показал, что 40% случаев смерти среди больных ИНСД приходится на хроническую форму ИБС (см. рисунок, а). Инфаркт миокарда и инсульт как причина смерти были зафиксированы у 15 и 17% больных этой группы. Существенное место (10%) среди причин смерти занимали онкозаболевания. В то же время смерть от гангрены нижних конечностей наступила у 3% больных ИНСД. Таким же был процент случаев смерти от диабетической комы. И лишь у 1% больных причиной смерти была ХПН.

Несколько иное распределение причин смерти было отмечено у больных ИЗСД (см. рисунок, б). Основной причиной смерти явилась ХПН (39% случаев), затем следовали гангрена нижних конечностей и ИБС (15%) и на третьем месте – диабетическая и гипогликемическая комы (7%).



Причины смерти больных ИНСД (а) и ИЗСД (б).

1 – диабетическая кома, 2 – гипогликемическая кома, 3 – ХПН, 4 – инфаркт миокарда, 5 – инсульт, 6 – гангрена нижних конечностей, 7 – ИБС, 8 – хронические заболевания легких, 9 – острые инфекции, 10 – злокачественные опухоли, 11 – другие заболевания.

Таким образом, информация, полученная с помощью регистра, позволила наиболее полно охарактеризовать реальную эпидемиологическую ситуацию в отношении СД в Ленинском районе, создать базу для проведения проспективных эпидемиологических исследований, разработать и опробовать методические подходы создания ГРСД.

В заключение следует отметить, что приведенные выше данные литературы и собственных исследований убедительно показывают, что регистр СД в настоящее время является необходимой и наиболее эффективной формой накопления информации для оперативного использования ее при планировании лечебно-профилактической помощи больным, контроля за эпидемиологической ситуацией и изучении проблем, связанных с заболеваемостью диабетом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Камышева Е. П., Стронгина Л. Г., Романова Л. Н. и др. // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии: Тезисы докладов 4-го съезда эндокринологов СССР. — Киев, 1987. — С. 167-168.
2. Ляйфер А. И., Солун М. Н. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 4. — С. 40-44.
3. Норкус А. В., Данис Ю. К., Даргис В. В. и др. // Сов. здравоохран. — 1987. — № 4. — С. 15-18.
4. Остраускас Р. В., Норкус А. В., Даргис В. В. // Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни населения СССР. — Запорожье, 1983. — С. 319-321.
5. Урбонайте Б. К., Миникавичене Л. И., Люгайте В. С. // Вопросы эндокринологии. — Вильнюс, 1987. — С. 176.
6. Шубников Е. В., Гафаров В. В. // Эпидемиология и профилактика терапевтического профиля. — Новосибирск, 1987. — С. 14-15.
7. Andersen A., Christiansen J., Andersen J. et al. // Diabetologia. — 1983. — Vol. 25. — P. 496-501.
8. Bodansky H., Staines A., Stephenson C. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 35. — Suppl. 1. — P. 130A.
9. Diabetes Epidemiology Research International Group. Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries // Diabetes. — 1990. — Vol. 39. — P. 858-864.
10. Dorman Y. S., La Porte R. E., Kuller L. H. et al. // Ibid. — 1984. — Vol. 33. — P. 274-276.
11. Ekoe J. M. // Diabetes Mellitus: Aspects of the Worldwide Epidemiology of Diabetes and its Longterm Complications. — Amsterdam, 1988. — P. 23-34.

12. Fabietti P., Benedetti M., Santeusano F. et al. // Diabet. Nutr. Metab. — 1991. — Vol. 4. — Suppl. 1. — P. 63-66.
13. Fishbein H., La Porte R., Orchard T. et al. // Diabetologia. — 1982. — Vol. 23. — P. 83-85.
14. Helgason T., Danielsen R., Thorrdon A. // Ibid. — 1992. — Vol. 35. — P. 880-883.
15. Hurley S. F. // Med. J. Aust. — 1990. — Vol. 153. — P. 310-311.
16. Joner G., Patrick S. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 29-32.
17. Joner G., Sovik O. // Ibid. — Vol. 33. — P. 271-274.
18. Jones R., Hedley A., Peacock I. et al. // Meth. Inform. Med. — 1983. — Vol. 22. — P. 4-14.
19. Kalits I., Kallikorm A., Adoiaa B. // G. ital. Diabetol. — 1992. — Vol. 12. — Suppl. 1. — P. 14.
20. Karvonen M., Tuomilehto J., Libman I. et al. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — P. 883-892.
21. Katona G., Aganovic I., Vuksan V. et al. // Diabetol. Croat. — 1986. — Vol. 15. — P. 47-70.
22. Klein R., Klein B., Mass S. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 102. — P. 520-526.
23. Koev D. // G. ital. Diabetol. — 1992. — Vol. 12. — Suppl. 1. — P. 10.
24. Laffel L., Krolewski A. // Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. — Berlin; New York, 1989. — P. 13-27.
25. Matsuura N. // Japan-US Diabetes Epidemiology Training Courses. — Tokyo, 1992. — P. 50-54.
26. Mogensen C. E. // Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. — Berlin; New York, 1989. — P. 41-73.
27. Nystrom L., Dahlquist G., Rewers M., Wall S. // Int. J. Epidemiol. — 1990. — Vol. 19. — P. 141-146.
27. Panzram G. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30. — P. 123-131.
29. Perusicova J., Neuwrit K. // Epidemiology of Diabetes Mellitus in Prague. — Prague, 1992. — P. 76-89.
30. Pyorala K. // Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. — Berlin; New York, 1989. — P. 151-158.
31. Theophandes C. G. // G. ital. Diabetol. — 1992. — Vol. 12. — Suppl. 1. — P. 13.
32. Toyota T., Saito J., Oikawa S. et al. // Japan-US Diabetes Epidemiology Training Courses. — Tokyo, 1992. — P. 46-49.
33. Tuomilehto J., Lounamaa R., Tuomilehto-Wolf E. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 70-76.
34. Wagenknecht L., Roseman M., Allexander W. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 629-633.
35. Zavaroni I., Dall'Aglio E., Bruschi F. // J. Amer. Geriatr. Soc. — 1986. — Vol. 34. — P. 271-275.
36. Zimmet P., King H., Bjorntorp S. // Med. J. Aust. — 1986. — Vol. 145. — P. 256-262.

Поступила 06.08.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616. 379-008.64:313.13

С. А. Абусуев, Д. Г. Хачиров, А. А. Ахмедханов, Г. В. Унтилов

## ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. С. А. Абусуев), кафедра общей гигиены и экологии человека (зав. — проф. Дж. Г. Хачиров) Дагестанского медицинского института, Махачкала

Эпидемиология сахарного диабета (СД) на территории Республики Дагестан (РД) характеризуется меньшими показателями заболеваемости по сравнению с данными по России, странам Содружества. Но в то же время на основании наших многолетних наблюдений выявлен закономерный рост заболеваемости СД [1].

При изучении эпидемиологии СД чаще всего оцениваются факторы риска, характерные для городского населения [3, 5, 6]. Такой подход оправдан, поскольку самые высокие показатели заболеваемости СД во всех странах, в том числе

и в РД, установлены у городских жителей [1, 4, 7-9].

Поскольку более половины населения РД проживает в сельской местности, а процесс урбанизации в республике не только остановился, но и началось обратное переселение людей из городов в сельскую местность, в настоящей работе рассматриваются вопросы экологической эпидемиологии СД у сельского населения РД.

Под экологической эпидемиологией диабета подразумевается комплекс научных подходов к изучению заболеваемости и распространенности СД и его осложнений с качественной и количес-

Интенсивные показатели заболеваемости СД на 100 000 сельского населения разных зон РД за 1985-1992 гг. и прогноз на 1995 г.

| Зоны сельскохозяйственных районов   | Заболеваемость СД на 100 000 сельского населения РД |         |         |         |         |         |         |         |           | Прогноз         |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|-----------------|
|                                     | 1985 г.                                             | 1986 г. | 1987 г. | 1988 г. | 1989 г. | 1990 г. | 1991 г. | 1992 г. | $\bar{x}$ |                 |
| Равнинная                           | 120,4                                               | 111,6   | 131,7   | 140,1   | 160,2   | 176,1   | 197,9   | 221,7   | 157,5     | 257,6 $\pm$ 7,3 |
| Предгорная                          | 62,2                                                | 80,7    | 105,3   | 111,8   | 120,0   | 143,5   | 152,2   | 151,9   | 116,0     | 201,8 $\pm$ 5,7 |
| Горная                              | 61,7                                                | 64,0    | 73,9    | 84,4    | 83,9    | 87,8    | 94,0    | 94,7    | 80,6      | 113,3 $\pm$ 2,5 |
| По сельской местности ( $\bar{x}$ ) | 81,4                                                | 85,4    | 103,6   | 112,1   | 121,4   | 135,8   | 148,0   | 156,1   | 118,0     | 190 $\pm$ 2,0   |

твенной характеристикой приоритетных элементов экосистемы и оценкой их роли в диабетогенезе.

В доступной литературе данных об особенностях заболеваемости СД сельского населения довольно мало [2] и практически отсутствуют данные о роли приоритетных для сельской местности экологических факторов химической природы (пестицидов и минеральных удобрений) в развитии СД. Такая оценка проблемы справедлива и для РД.

Целью настоящей работы было изучение эпидемиологии СД у сельского населения РД с учетом природных климатогеографических экофакторов — высотных зон республики в зависимости от приоритетных антропогенных экофакторов — интенсивности применения средств сельскохозяйственного производства (пестицидов и минеральных удобрений).

## Материалы и методы

Для определения интенсивных показателей СД использованы данные медицинской отчетности Республиканского эндокринологического диспансера, Республиканской клинической больницы и кафедры эндокринологии Дагестанского государственного медицинского института за 8-летний период — с 1985 по 1992 г. Были определены интенсивные показатели на 100 000 сельского населения. Для прогнозирования заболеваемости на 1995 г. использован метод наименьших квадратов.

С учетом климатогеографических особенностей Дагестана, оказывающих существенное влияние на характер хозяйственной деятельности населения, характер антропогенных экофакторов, территория РД была разделена на три высотные зоны: равнинную, предгорную и горную. Такое деление территории республики позволило учесть основной комплекс элементов экосистемы, характерный для различных зон.

Изучали показатели интенсивности влияния приоритетных антропогенных экологических факторов — пестицидов и минеральных удобрений, в том числе азотсодержащих. Об интенсивности применения пестицидов и минеральных удобрений судили по величине суммарной среднегодовой территориальной нагрузки (ТН; масса действующего вещества в кг/га). Данные об интенсивности применения пестицидов и минеральных удобрений изучались за пятилетний период (1983-1987 гг.) в районном разрезе.

Зависимость показателей заболеваемости СД с учетом типов от интенсивности применения пестицидов и минеральных удобрений оценивали по величине рангового коэффициента корреляции Спирмена и с помощью метода аналитических группировок в зависимости от ТН пестицидов и минеральных удобрений, в том числе азотсодержащих.

## Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены данные о заболеваемости СД на 100 000 сельского населения по трем зо-

нам республики за восьмилетний период. Из табл. 1 видно, что, во-первых, по всем трем зонам за анализируемый период отмечается рост интенсивных показателей заболеваемости; во-вторых, разница заболеваемости по зонам весьма существенна. Так, если в 1992 г. равнинную зону условно взять за 100%, то заболеваемость в предгорной и горной зонах составляет соответственно 73,4 и 43,5%. Во все годы наблюдений показатель заболеваемости по равнинной зоне выше, хотя соотношение с показателями других зон республики колеблется.

Для равнинной зоны прогноз заболеваемости СД на 1995 г. составляет 113,6% от показателя заболеваемости 1992 г., для предгорной зоны — 134,2%, для горной зоны — 144,1%. Из этих данных следует, что хотя интенсивные показатели заболеваемости СД по горной зоне ниже, но темп роста заболеваемости выше, чем на территории двух других зон РД.

С целью выяснения зависимости заболеваемости СД от приоритетных антропогенных экологических факторов в сельской местности определялся коэффициент корреляции между показателями суммарной ТН пестицидов и заболеваемостью СД, который составил 0,48 для равнинной зоны, 0,41 для горной зоны, по предгорной зоне достоверной зависимости не выявлено. Коэффициент корреляции между суммарной ТН минеральных удобрений и заболеваемостью СД по равнинной зоне составил 0,53, по предгорной и горной зонам — соответственно 0,70 и 0,33, в том числе от ТН азотсодержащих удобрений составил 0,68 по равнинной зоне, 0,71 и 0,18 соответственно по предгорной и горной зонам.

Учитывая, что на территории отдельных зон отмечаются весьма существенные колебания показателей интенсивности применения пестицидов и минеральных удобрений по районам, для определения степени корреляции анализируемых показателей районы сгруппированы по величине ТН пестицидов и по величине ТН минеральных удобрений, в том числе азотсодержащих.

Все сельские районы РД, в отношении которых имеются данные об интенсивности применения пестицидов, были разделены по величине ТН пестицидов на 4 группы: 1-я группа — до 3,0 кг/га (11 районов); 2-я группа — 3,1-12,0 кг/га (6 районов); 3-я группа — 12,1-32,0 кг/га (7 районов); 4-я группа — 32,1 кг/га и более (5 районов). Метод

Среднегодовые показатели заболеваемости СД на 100 000 населения с учетом типов заболевания и их зависимость от суммарной среднегодовой ТН пестицидов по действующему веществу по группам сельских районов РД за 1983-1987 гг.

| Группа районов по уровню ТН пестицидов | СД    | р Спирмена | ИЗСД | р Спирмена | ИНЗСД | р Спирмена |
|----------------------------------------|-------|------------|------|------------|-------|------------|
| 1-я — до 3,0 кг/га (11 районов)        | 106,0 | 0,87       | 24,2 | 0,81       | 81,8  | 0,68       |
| 2-я — 3,1-12,0 кг/га (6 районов)       | 152,3 | 0,77       | 30,9 | 0,43       | 121,4 | 0,54       |
| 3-я — 12,1-32,0 кг/га (7 районов)      | 108,8 | 0,14       | 35,6 | 0,39       | 73,2  | 0,11       |
| 4-я — 32,1 кг/га и выше (5 районов)    | 164,3 | 0,30       | 39,0 | 0,80       | 125,3 | 0,20       |

Таблица 3

Среднегодовые показатели заболеваемости СД на 100 000 населения с учетом типов заболевания и их зависимость от суммарной среднегодовой ТН минеральных удобрений по действующему веществу по группам сельских районов РД за 1983-1987 гг.

| Группа районов по уровню ТН минеральных удобрений | СД    | р Спирмена | ИЗСД | р Спирмена | ИНЗСД | р Спирмена |
|---------------------------------------------------|-------|------------|------|------------|-------|------------|
| 1-я — до 100 кг/га (6 районов)                    | 61,4  | 0,66       | 16,6 | 0,84       | 44,8  | 0,49       |
| 2-я — 100,1-145,0 кг/га (11 районов)              | 90,4  | 0,09       | 20,4 | 0,80       | 70,0  | 0,05       |
| 3-я — 145,1-190,0 кг/га (10 районов)              | 124,7 | 0,54       | 28,1 | 0,73       | 96,6  | 0,31       |
| 4-я — 190,1 кг/га и выше (8 районов)              | 176,3 | 0,21       | 44,3 | 0,47       | 131,9 | 0,24       |

Таблица 4

Среднегодовые показатели заболеваемости СД на 100 000 населения с учетом типов и их зависимости от суммарной среднегодовой территориальной нагрузки азотсодержащих удобрений по действующему веществу по группам сельских районов РД за 1983-1987 гг.

| Группа районов по уровню ТН азотсодержащих удобрений | СД    | р Спирмена | ИЗСД | р Спирмена | ИНЗСД | р Спирмена |
|------------------------------------------------------|-------|------------|------|------------|-------|------------|
| 1-я — до 62 кг/га (6 районов)                        | 71,5  | 0,77       | 22,5 | 0,49       | 49,0  | 0,77       |
| 2-я — 62,1-75,0 кг/га (9 районов)                    | 108,3 | 0,21       | 25,0 | 0,66       | 83,3  | 0,37       |
| 3-я — 75,1-90,0 кг/га (9 районов)                    | 137,9 | 0,19       | 27,4 | 0,27       | 110,5 | 0,43       |
| 4-я — 90,1 кг/га и выше (10 районов)                 | 156,8 | 0,26       | 43,7 | 0,54       | 113,1 | 0,46       |

группировки районов по величине ТН пестицидов позволил выявить большую зависимость заболеваемости СД от интенсивности применения пестицидов, чем анализ по зонам районов (табл. 2). Показатели рангового коэффициента корреляции Спирмена позволяют составить заключение о сильной зависимости заболеваемости СД от ТН пестицидов для 1-й и 2-й групп и слабой силы зависимости для 3-й и 4-й групп. Аналогичным образом определяли зависимость заболеваемости СД с учетом типов — инсулинзависимого (ИЗСД) и инсулиннезависимого (ИНЗСД) — от суммарной ТН пестицидов (см. табл. 2). Для ИЗСД отмечена сильная зависимость от ТН пестицидов в 1-й и 4-й группах и средней силы зависимости — во 2-й и 3-й группах, а для ИНЗСД отмечена средней силы зависимость в 1-й и 2-й группах и слабая зависимость в 3-й и 4-й группах. Можно заключить, что в структуре СД зависимость заболеваемости от интенсивности применения пестицидов в большей степени выявлена в отношении ИЗСД.

Группировка районов по уровню суммарной ТН минеральных удобрений позволила сформировать 4 группы районов: 1-я группа — до 100 кг/га (6 районов); 2-я группа — 100,1-145,0 кг/га (11 районов); 3-я группа — 145,1-190,0 кг/га (10 районов); 4-я группа — 190,1 кг/га и более (8 районов). Выявлена средней силы зависимость забо-

леваемости СД от суммарной ТН минеральных удобрений в 1-й и 3-й группах и слабая зависимость — во 2-й и 4-й группах (табл. 3). Более сильная зависимость суммарной ТН минеральных удобрений отмечена для ИЗСД.

При группировке районов в зависимости от показателя ТН азотсодержащих удобрений образованы четыре группы: 1-я группа — до 62 кг/га (6 районов); 2-я — 62,1-75,0 кг/га (9 районов); 3-я — 75,1-90,0 кг/га (9 районов); 4-я — 90,1 кг/га и более (10 районов). В 1-й группе отмечена сильная зависимость заболеваемости СД от ТН азотсодержащих удобрений, во 2-4-й группах — слабой силы зависимость изучаемых показателей (табл. 4). В то же время для ИЗСД отмечена средней силы зависимость от ТН азотсодержащих удобрений в 1, 2 и 4-й группах и слабая зависимость — в 3-й группе, а для ИНЗСД отмечена сильная зависимость от ТН азотсодержащих удобрений в 1-й группе и средней силы зависимости — во 2-й и 4-й группах.

Полученные данные не противоречат установленным фактам о роли социально-гигиенических условий, образа жизни и возникновении СД, а скорее расширяют перечень элементов экосистемы, оказывающих значительное влияние на реализацию диабетогенных факторов окружающей среды.

Пестициды и минеральные удобрения с общетоксическим действием интермиттирующего характера, по-видимому, потенцируют диабетогенный эффект уже известных факторов, в сочетании с которыми и сами могут рассматриваться как факторы повышенного риска развития СД, особенно ИЗСД, с учетом их накопления в экосистеме и кумулятивных свойств в организме. С такой оценкой роли приоритетных экологических факторов сельской местности в известной степени согласуются данные о росте показателей заболеваемости СД. Если учесть, что известные диабетогенные факторы (особенности питания, образ жизни и др.) характеризуются определенным постоянством, то мнение о существенной патогенной значимости средств химизации сельскохозяйственного производства в развитии СД представляется достаточно обоснованным.

Таким образом, приоритетные антропогенные экофакторы сельских зон республики (пестициды и минеральные удобрения), в значительной степени определяющие экологическую ситуацию на селе, должны быть признаны весьма важными. Так, наибольшие показатели заболеваемости СД за восьмилетний период отмечены у сельского населения равнинной зоны РД, где отмечается наибольшая интенсивность сельскохозяйственного производства, следовательно, имеет место и наибольшая интенсивность использования средств химизации для повышения урожайности и защиты сельскохозяйственной продукции. Наименьшие показатели заболеваемости СД за тот же период отмечены в горной зоне республики, где интенсивность сельскохозяйственной деятельности, химизации значительно меньше. Казалось бы, такое соотношение интенсивности хозяйственной деятельности и химизации согласуется со здравым смыслом и подтверждает диабетогенное значение анализируемых элементов экосистемы. Однако установленный феномен большего прироста заболеваемости в горной зоне служит основанием для предположения о повышении роли ухудшающихся социально-гигиенических условий в горной зоне. Прогнозируемая динамика заболеваемости позволяет предположить, что в перспективе уровень заболеваемости СД на территории горной зоны РД может не только достигнуть уровней равнинной и предгорной зон, но и превысить их при сохранении существующих социально-гигиенических условий и особенностей хозяйственной деятельности. Такой прогноз заболеваемости служит основанием для целенаправленной разработки медико-социальных мероприятий по снижению риска развития

СД не только для территории всей республики, но преимущественно для горной зоны.

## Выводы

1. Многолетнее изучение динамики заболеваемости СД выявило устойчивый рост данной патологии в РД: наибольший уровень заболеваемости отмечается в равнинной зоне, а наибольший темп роста — в горной зоне.

2. Установлена прямая зависимость заболеваемости СД, преимущественно ИЗСД, от интенсивности применения пестицидов и минеральных удобрений.

3. Наибольший прирост показателей заболеваемости в горной зоне с относительно низкой интенсивностью хозяйственной деятельности может быть следствием повышения диабетогенной значимости комплекса природных экологических факторов и социально-гигиенических условий.

4. Прогнозируемая динамика заболеваемости СД с учетом различных зон РД может быть использована при организации диабетологической помощи населению и при разработке профилактических мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абусуев С. А., Хачиров Дж. Г., Ахмедханов А. А. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — Т. 39, № 1. — С. 21-24.
2. Акматулова Д. А., Аидаралиева Е. А. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов. — Ташкент, 1989. — С. 136.
3. Бабаджанова С. Ю., Шенкер В. М., Шамсутдинова Г. Ш. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 2-й: Тезисы докладов. — Л., 1980. — С. 24-25.
4. Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Генетика сахарного диабета. — Л., 1988.
5. Дубовцева Ю. И., Рохлина Э. Л., Самотесова А. Н. и др. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 2-й: Тезисы докладов. — Л., 1980. — С. 84-85.
6. Исмаилов Л. Б., Курбанов Т. Г., Джавадов Р. М. // Там же. — С. 109-110.
7. Сахарный диабет (ВОЗ. Серия техн. докладов № 727). — Женева, 1987.
8. Angeli J. // Med. Welt (Stuttg.). — 1972. — Bd 11. — S. 376-378.
9. Seige K. // Internist (Berl.). — 1987. — Bd 28, N 4. — S. 205-209.

Поступила 06.05.94

S. A. Abusuyev, J. G. Khachirov, A. A. Akhmedkhanov, G. V. Untilov — ECOLOGICAL EPIDEMIOLOGY OF DIABETES MELLITUS IN THE RURAL POPULATION OF DAGESTAN

Summary. The authors present data on the epidemiology of diabetes mellitus in the rural population of Dagestan living in different ecological zones. The incidence of the disease is the highest on the plains and the lowest in the highlands, although the morbidity increases more rapidly in the highlands. A correlation was traced between diabetes mellitus incidence and levels of use of pesticides, mineral and nitrogen-containing fertilizers in agriculture. A conclusion is made on the role of ecological factors in the prevention of diabetes mellitus.

И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, А. М. Мкртумян, А. С. Аметов, Н. М. Кахновский,  
Т. Е. Чазова, Т. С. Королева, И. И. Кочергина, Л. С. Матвеева

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОБАЯ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, ММА им. И. М. Сеченова,  
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Современная концепция патогенеза сахарного диабета II типа (ИНЗСД) включает такие звенья, как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение продукции глюкозы печенью. Нарушение секреции инсулина наступает вследствие снижения чувствительности  $\beta$ -клеток к глюкозе. Все это предполагает применение патогенетической терапии. Современная тактика лечения ИНЗСД основывается на диетотерапии, применении сульфонилмочевинных препаратов и бигуанидов, использовании физической нагрузки. Механизм действия каждого из перечисленных направлений лечения ИНЗСД хорошо известен и широко освещен в литературе. Ни одно из перечисленных средств терапии ИНЗСД не предупреждает и не снижает постприандиальную гликемию. Новый терапевтический подход к решению этой важной проблемы стал возможным благодаря синтезу фирмой "Bayer" ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы, замедляющих всасывание глюкозы в тонкой кишке [1]. Препаратом этого ряда является глюкобай (акарбоза), который представляет собой псевдотетрасахарид, замедляющий всасывание глюкозы в тонкой кишке и тем самым предупреждающий постприандиальное повышение уровня глюкозы в крови. Естественно, снижается содержание сывороточного инсулина, что приводит к улучшению инсулин-рецепторных взаимосвязей [2, 3].

### Материалы и методы

Проводили сравнительную оценку глюкобая (акарбозы) с плацебо при ИНЗСД и ИЗСД (инсулинзависимый диабет). Об эффективности препарата судили по уровню гликированного гемоглобина ( $HbA_1$ ), величине гликемии натощак и через 1 ч после еды (постприандиальная), суточной глюкозурии, изучали субъективную и объективную переносимость препарата при обоих типах сахарного диабета. До лечения и на его фоне определяли массу тела, показатели липидов, проводили общий и биохимический анализы крови. Отбор больных для включения в исследование проводился по следующим критериям для диабета II типа:

— предшествующее лечение лишь одной диетой;

— глюкоза крови натощак  $\geq 140$  мг% (7,8 ммоль/л) и постприандиальная гликемия 180 мг% (10,0 ммоль/л);

— длительность диабета  $\geq 2$  мес;

— возраст больных от 25 до 70 лет;

— индекс Брока  $\geq 1,3$ .

Для сахарного диабета I типа (ИЗСД) критерии включения были следующими:

— традиционное лечение инсулином;

— гликемия натощак  $\geq 140$  мг% (7,8 ммоль/л), постприандиальная 200 мг% (11,1 ммоль/л);

—  $HbA_1$  10%;

— длительность сахарного диабета 3 мес;

— возраст больных от 18 до 70 лет.

Под нашим наблюдением находились 180 больных ИНЗСД и 120 больных ИЗСД. Длительность наблюдения при ИНЗСД составила 24 нед, при ИЗСД — 12 нед. За 2-4 нед до включения в группу наблюдения все больные были обследованы и при соответствии требуемым критериям рандомизированы ко второму визиту. В течение 24-недельного наблюдения больные ИНЗСД посещали клинику 6 раз, больные ИЗСД — 3 раза. В первые 2 нед больные получали лекарственную субстанцию (акарбоза или плацебо) по 50 мг, в дальнейшем — по 100 мг. Изучение проводилось двойным слепым методом, когда ни больной, ни врач не знали о содержании принимаемого препарата (акарбоза или плацебо). Из 180 больных ИНЗСД 24-недельное лечение завершил 161 человек, в том числе 83 (50 женщин и 33 мужчины) получали акарбозу, 78 (50 женщин, 28 мужчин) — плацебо. Из 120 пациентов с ИЗСД 17 по различным причинам выбыли в разные сроки из-под наблюдения. 55 (23 женщины, 32 мужчины) больных лечились акарбозой, 48 (30 женщин, 18 мужчин) — принимали плацебо.

Антропометрические данные и возраст больных представлены в табл. 1.

Больные ИЗСД, получавшие акарбозу, находились на инсулинотерапии в среднем 56 мес, а в группе получавших плацебо — 52 мес. Среднесуточная доза инсулина у первых составила  $44 \pm 2,3$  ЕД, у вторых —  $46 \pm 2,02$  ЕД. Из 103 пациентов с ИЗСД 6 больных, получавших акарбозу, и 7 принимавших плацебо имели сопутствующие болезни.

Все 83 больных ИНЗСД прошли 24-недельный курс лечения акарбозой, а из 78 больных ИНЗСД, получавших плацебо, 5 выбыли после 16-недельного приема, остальные 73 получали плацебо 24 нед.

### Результаты и их обсуждение

В табл. 2 представлены уровни гликемии натощак у больных ИНЗСД при посещении клиники.

При статистической обработке показателей уровень глюкозы натощак в группе больных, получав-

Таблица 1  
Некоторые антропометрические и возрастные данные обследованных больных ИНЗСД и ИЗСД

| Тип диабета и характер терапии | Число больных | Возраст, годы   | Рост, см       | Масса тела, кг | Индекс Брока    |
|--------------------------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| ИНЗСД (II тип):                |               |                 |                |                |                 |
| акарбоза                       | 83            | $52,6 \pm 1,04$ | $168 \pm 0,9$  | $77 \pm 1,42$  | $1,15 \pm 0,01$ |
| плацебо                        | 78            | $49,2 \pm 1,08$ | $167 \pm 1,6$  | $76 \pm 1,25$  | $1,14 \pm 0,02$ |
| ИЗСД (I тип):                  |               |                 |                |                |                 |
| акарбоза                       | 55            | $31,4 \pm 1,39$ | $171 \pm 1,35$ | $67 \pm 1,08$  | $0,95 \pm 0,01$ |
| плацебо                        | 48            | $31,5 \pm 1,56$ | $169 \pm 1,3$  | $65 \pm 1,3$   | $0,94 \pm 0,01$ |

Таблица 2

## Базальный уровень гликемии в крови натощак у больных ИНЗСД

| Группа лечения, время    | Глюкоза крови, мг % |         |            |            |
|--------------------------|---------------------|---------|------------|------------|
|                          | <i>M</i>            | $\pm m$ | <i>min</i> | <i>max</i> |
| <b>Акарбоза (n = 83)</b> |                     |         |            |            |
| Исходная                 | 176,7               | 3,03    | 140,0      | 280,0      |
| День 0                   | 164,7               | 3,05    | 121,0      | 248,0      |
| Через 4 нед              | 146,3               | 3,7     | 76,0       | 260,0      |
| Через 8 нед              | 141,0               | 3,4     | 80,0       | 290,0      |
| Через 12 нед             | 137,9               | 3,5     | 75,0       | 306,0      |
| Через 16 нед             | 137,0               | 3,48    | 80,0       | 260,0      |
| Через 20 нед             | 133,5               | 3,2     | 72,0       | 240,0      |
| Через 24 нед             | 129,9               | 3,17    | 70,3       | 224,0      |
| <b>Плацебо (n = 78)</b>  |                     |         |            |            |
| Исходная                 | 173,7               | 3,75    | 120,0      | 324,4      |
| День 0                   | 160,2               | 2,86    | 100,0      | 230,7      |
| Через 4 нед              | 146,6               | 3,7     | 90,0       | 239,0      |
| Через 8 нед (n = 77)     | 142,6               | 3,67    | 60,0       | 250,0      |
| Через 12 нед             | 137,1               | 3,54    | 82,0       | 221,6      |
| Через 16 нед             | 134,2               | 3,07    | 80,0       | 200,0      |
| Через 20 нед (n = 72)    | 128,6               | 2,83    | 60,0       | 190,0      |
| Через 24 нед (n = 73)    | 130,4               | 3,05    | 73,0       | 190,0      |

Таблица 3

## Уровень постприандиальной гликемии у больных

| Группа лечения, время    | Глюкоза крови, мг% |         |            |            |
|--------------------------|--------------------|---------|------------|------------|
|                          | <i>M</i>           | $\pm m$ | <i>min</i> | <i>max</i> |
| <b>Акарбоза (n = 83)</b> |                    |         |            |            |
| Исходная                 | 226,7              | 4,13    | 175,0      | 350,0      |
| День 0                   | 216,5              | 4,27    | 155,0      | 350,0      |
| Через 4 нед              | 186,4              | 4,48    | 97,0       | 323,0      |
| Через 8 нед              | 173,5              | 3,69    | 90,0       | 260,0      |
| Через 12 нед             | 168,7              | 3,78    | 100,9      | 307,0      |
| Через 16 нед             | 169,5              | 3,57    | 106,3      | 274,0      |
| Через 20 нед             | 166,7              | 3,67    | 91,9       | 260,0      |
| Через 24 нед (n = 82)    | 158,7              | 3,67    | 85,0       | 242,0      |
| <b>Плацебо (n = 78)</b>  |                    |         |            |            |
| Исходная                 | 227,2              | 4,6     | 145,0      | 338,8      |
| День 0                   | 213,6              | 3,63    | 157,0      | 320,0      |
| Через 4 нед              | 187,5              | 4,81    | 108,0      | 319,0      |
| Через 8 нед              | 175,4              | 4,36    | 50,0       | 304,0      |
| Через 12 нед             | 174,4              | 4,01    | 95,5       | 256,0      |
| Через 16 нед             | 171,3              | 3,55    | 100,0      | 246,9      |
| Через 20 нед (n = 72)    | 168,7              | 3,65    | 85,0       | 248,0      |
| Через 24 нед (n = 73)    | 169,4              | 3,79    | 105,0      | 255,0      |

ших акарбозу, до лечения и через 24 нед составил соответственно  $164,7 \pm 3,05$  и  $129,9 \pm 3,20$  мг%, в группе плацебо — соответственно  $160,2 \pm 2,86$  и  $130,4 \pm 3,07$  мг%.

Статистически значимой разницы ( $p = 0,23$ ) не выявлено при сравнении средних показателей этих 2 групп.

В табл. 3 представлены показатели постприандиальной гликемии на фоне приема акарбозы и плацебо.

Средние показатели постприандиальной гликемии в группе больных, получавших акарбозу, составили до лечения  $216,5 \pm 4,4$  мг%, после 24 нед лечения —  $158,7 \pm 3,9$  мг%; в группе плацебо — соответственно  $213,6 \pm 3,6$  и  $169,4 \pm 3,8$  мг%. При сравнении средних показателей постприан-

диальной гликемии в этих 2 группах выявлена статистически достоверная разница ( $p = 0,004$ ).

Для объективной оценки эффективности акарбозы большое значение придаётся исследованию HbA<sub>1c</sub>.

В табл. 4 представлены результаты исследования HbA<sub>1c</sub> в группах больных ИНЗСД.

Средние показатели HbA<sub>1c</sub> в группе больных, получавших акарбозу, до лечения и после лечения составили соответственно  $10,12 \pm 0,20$  и  $7,95 \pm 0,16\%$ , в группе плацебо —  $10,05 \pm 0,21$  и  $8,44 \pm 0,21\%$ . Сравнение результатов свидетельствует о достоверном снижении уровня HbA<sub>1c</sub> на фоне приема акарбозы в сравнении с группой плацебо ( $p < 0,017$ ).

Масса больных снизилась в обеих группах больных ИНЗСД: у получавших акарбозу в среднем на 2,8 кг, плацебо — на 2 кг.

В обеих группах больных ИНЗСД изменение показателей триглицеридов и холестерина было недостоверным.

У 24,4% больных ИНЗСД, получавших акарбозу, и у 5,6% больных, получавших плацебо, отмечались метеоризм и жидкий стул. Частота исключения из наблюдения вследствие побочных явлений в группе с акарбозой составила 7,8%, с плацебо — 13,5%, что свидетельствует о хорошей переносимости акарбозы. Ни один пациент с ИНЗСД не был исключен из группы наблюдения из-за желудочно-кишечного расстройства.

У больных ИЗСД концентрация глюкозы натощак до терапии глюкобаем (акарбозой) составила  $210,0 \pm 7,68$  мг%, а через 12 нед —  $160,2 \pm 6,19$  мг%. Подобная тенденция отмечена и в отношении постприандиальной гликемии до и после терапии глюкобаем:  $260,4 \pm 7,68$  и  $188,3 \pm 5,63$  мг% соответственно. Статистически достоверной разницы между группами больных, получавших акарбозу и плацебо, не обнаружено, о чем свидетельствуют показатели натощак до и через 12 нед приема плацебо:  $213,3 \pm 7,8$  и  $169,7 \pm 6,2$  мг%. Постприандиальная гликемия в группе больных ИЗСД, изученная в те же сроки, составила соответственно  $261,6 \pm 7,8$  и  $202,5 \pm 7,2$  мг%. Потребность в инсулине в группе больных, получавших акарбозу, составила до лечения  $41,1 \pm 1,5$  ЕД/сут (20-64 ЕД/сут), через 12 нед —  $39,7 \pm 1,46$  ЕД/сут (16-68 ЕД/сут), в группе плацебо — соответственно  $45,1 \pm 1,2$  (20-82) и  $44,9 \pm 1,94$  (22-86) ЕД/сут. Статистически значимой разницы в дозе инсулина не выявлено ( $p > 0,1$ ).

Показатели суточной глюкозурии уменьшились вдвое в обеих группах больных ИЗСД ( $p < 0,1$ ). Так, в группе больных, получавших акарбозу, до лечения и через 12 нед приема препарата суточная глюкозурия составила  $46,1 \pm 6,1$  и  $23,4 \pm 3,4$  г соответственно, а в группе больных, принимавших плацебо, — соответственно  $42,2 \pm 4,3$  и  $20,1 \pm 2,5$  г.

Уровень HbA<sub>1c</sub> не претерпел существенных изменений: в обеих группах до лечения он составил 12,5%, после лечения акарбозой снизился до 10,2%, в группе плацебо — до 10,5%.

Масса тела у больных ИЗСД обеих групп оставалась стабильной.

Таблица 4  
Уровень HbA<sub>1c</sub> у больных ИНЗСД

| Группа лечения, время   | HbA <sub>1c</sub> , % |      |      |       |
|-------------------------|-----------------------|------|------|-------|
|                         | M                     | ±m   | min  | max   |
| <i>Акарбоза</i>         |                       |      |      |       |
| День 0 (n = 83)         | 10,12                 | 0,20 | 6,20 | 14,70 |
| Через 8 нед (n = 83)    | 9,17                  | 0,17 | 5,80 | 13,0  |
| Через 16 нед (n = 82)   | 8,49                  | 0,15 | 5,20 | 11,10 |
| Через 24 нед (n = 82)   | 7,95                  | 0,16 | 4,90 | 10,90 |
| <i>Плацебо (n = 78)</i> |                       |      |      |       |
| День 0                  | 10,05                 | 0,21 | 6,80 | 14,60 |
| Через 8 нед             | 9,20                  | 0,20 | 5,90 | 14,00 |
| Через 16 нед            | 9,13                  | 0,31 | 5,60 | 27,00 |
| Через 24 нед (n = 73)   | 8,44                  | 0,21 | 5,10 | 16,50 |

У 45% больных ИНЗСД отмечались слабые или умеренные побочные явления (метеоризм, жидкий стул), а в группе плацебо — у 17%.

Таким образом, изучение влияния глюкобазы (акарбозы) в двойном слепом исследовании свидетельствует о его эффективности при лечении больных ИНЗСД. Результаты исследования позволяют отметить хорошую переносимость акарбозы больными в средних терапевтических дозах — 150-300 мг/сут. При легких и умеренных желудочно-кишечных расстройствах снижение дозы препарата приводит к исчезновению признаков.

Наш опыт свидетельствует, что лечение глюкобазом больных ИНЗСД неэффективно. Статисти-

чески значимых различий между лечением больных ИНЗСД глюкобазом и плацебо не обнаружено.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Junge B., Bøshagen H., Støttrup J., Müller L. // Enzyme Inhibitors / Ed. U. Brodbeck. — Weinheim, 1980. — P. 123-137.
2. Puls W., Keup U. // Diabetologia. — 1973. — Vol. 9. — P. 97.
3. Trusheit E., Frommer W., Junge B. // Angew Chem. — 1981. — Bd 20. — S. 744.

Поступила 22. 12. 94

I. I. Dedov, M. I. Balabolkin, A. M. Mkrtumyan, A. S. Ametov, I. M. Kakhnovsky, T. Ye. Chazova, T. S. Korolyova, I. I. Kocherghina, L. S. Matveyeva — GLUCOBAL THERAPY OF DIABETES MELLITUS

**Summary.** Effects of acarbose (glucobal) in comparison with placebo were assessed in 180 patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM, group II) and 120 ones with insulin-dependent diabetes (IDDM, group I). Group 1 patients were followed up for 24 weeks, group 2 ones for 12 weeks. Drug efficacy was assessed by parameters of carbohydrate metabolism compensation, including HbA<sub>1c</sub> content, glycemia on an empty stomach and postprandial one, daily glycosuria, with the subjective and objective tolerance of the drug studied in detail. Time course of changes in body mass and lipid characteristics was followed up, clinical and biochemical analyses of the blood were carried out. Study of acarbose in a double blind test indicated its high efficacy in the treatment of patients with type II diabetes. Besides the influence on carbohydrate metabolism, a reduction of lipid concentration in the blood was observed in patients with NIDDM. Studies carried out in 120 patients with IDDM did not reveal any effect on carbohydrate metabolism in this type of diabetes. Acarbose was well tolerated by the patients. Only 24.4% of patients with NIDDM administered acarbose and 5.6% of those given placebo complained of meteorism; none of more grave gastrointestinal complications was observed.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-085.252.349-036.8-07:616.153.915

А. С. Аметов, Н. В. Перова, Н. Л. Винницкая, В. З. Топчиашили

## АТЕРОГЕННОСТЬ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМЫ КРОВИ НА ФОНЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. А. С. Аметов) Российской медицинской академии последипломного образования Минздравмедпрома РФ, отдел биохимии (руководитель — проф. Н. В. Перова)  
Государственного НИИ профилактической медицины Минздравмедпрома РФ

Широкая распространенность сахарного диабета II типа и атеросклероза и высокая предрасположенность пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) к сердечно-сосудистым заболеваниям определяют приоритетное направление исследований, имеющих своей целью изучение патогенетических аспектов взаимосвязи этих заболеваний, поиск оптимальных методов управления ИНЗСД, направленных не только на компенсацию основных метаболических расстройств, но и на профилактику атеросклероза. Резистентность к действию эндогенного инсулина — одна из основных характеристик ИНЗСД. Дислипидемия наряду с гиперинсулинемией, гипергликемией и артериальной гипертензией является проявлением этой инсулинорезистентности [7]. Многочисленными исследованиями показано, что повышенный уровень триглицеридов (ТГ), липопротеидов очень низ-

кой плотности (ЛПОНП) наряду со снижением концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — характерное нарушение липидного гомеостаза у пациентов с ИНЗСД [7, 9, 15]. Уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) может быть повышен [7] или не превышать нормальных значений [9], однако скорость его обмена при ИНЗСД обычно повышена, а модификация путем гликозилирования и окисления способствует повышенному захвату этих частиц макрофагами в артериальной стенке. Нарушения в транспортной системе липопротеидов имеют не только количественный, но и качественный характер, что отражается в изменении содержания основных апобелков — апопротеинов А1 и В (апоА1, апоВ) [16]. Показано, что соотношение апоВ/апоА1 плазмы является показателем предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца [3, 4]. Таким образом,

Гликемический и гормональный профиль у пациентов 1-й и 2-й групп в ходе теста со стандартной пищевой нагрузкой

| Урок лечения, нед | Гликемия, ммоль/л |              |              | С-пептид, пмоль/мл |               |               | ИРИ, мкЕД/мл |              |              |
|-------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|                   | 0                 | 1            | 2            | 0                  | 1             | 2             | 0            | 1            | 2            |
| 1-я группа        |                   |              |              |                    |               |               |              |              |              |
| 0                 | 10,23 ± 0,88      | 15,78 ± 1,10 | 15,44 ± 1,16 | 1,73 ± 0,56        | 2,70 ± 0,58   | 2,75 ± 0,75   | 6,97 ± 1,83  | 29,24 ± 5,03 | 32,95 ± 9,03 |
| 6                 | 6,93 ± 0,71       | 10,46 ± 0,52 | 8,73 ± 0,67  | 2,13 ± 0,55        | 3,65 ± 0,93   | 4,23 ± 0,86   | 11,28 ± 2,96 | 47,19 ± 6,40 | 31,99 ± 6,99 |
| 12                | 7,46 ± 0,72       | 11,56 ± 0,94 | 11,50 ± 0,58 | 1,65 ± 0,36        | 3,29 ± 0,83   | 4,25 ± 0,65   | 7,55 ± 2,96  | 24,19 ± 4,06 | 31,36 ± 7,20 |
| P <sub>0-6</sub>  | <0,01             | <0,01        | <0,001       |                    | <0,001        |               |              | <0,05        |              |
| P <sub>0-12</sub> | <0,01             | <0,05        | <0,05        |                    |               |               |              |              |              |
| P <sub>6-12</sub> |                   |              | <0,01        |                    |               |               |              | <0,05        |              |
| 2-я группа        |                   |              |              |                    |               |               |              |              |              |
| 0                 | 12,69 ± 1,13      | 18,38 ± 1,41 | 17,62 ± 1,44 | 0,849 ± 0,412      | 1,999 ± 0,707 | 1,862 ± 0,950 | 18,02 ± 3,43 | 28,25 ± 4,07 | 26,25 ± 4,09 |
| 6                 | 8,45 ± 0,74       | 10,76 ± 0,60 | 8,9 ± 0,6    | 0,713 ± 0,178      | 1,014 ± 0,263 | 1,389 ± 0,486 | 15,25 ± 4,55 | 43,12 ± 6,69 | 33,41 ± 5,28 |
| 12                | 7,97 ± 0,75       | 10,54 ± 0,88 | 7,92 ± 0,59  | 0,696 ± 0,240      | 0,425 ± 0,088 | 0,803 ± 0,287 | 14,47 ± 3,09 | 44,46 ± 6,01 | 37,90 ± 5,81 |
| P <sub>0-6</sub>  | <0,01             | <0,001       | <0,001       |                    |               |               |              | <0,05        |              |
| P <sub>12-0</sub> | <0,01             | <0,001       | <0,001       |                    | <0,05         |               |              | <0,05        |              |
| P <sub>12-6</sub> |                   |              |              |                    | <0,05         |               |              |              |              |

общий уровень липопротеидов не отражает истинную атерогенность липидного профиля у пациентов с ИНСД. В связи с этим представляются интересными изменения фосфолипидного состава ЛПВП, которые наряду с нарушениями в апо-белковом составе этих частиц могут влиять на их холестерин-акцепторные и холестерин-транспортные свойства.

Целью нашего исследования было изучение влияния традиционной сахароснижающей терапии на атерогенность липидного спектра плазмы и фосфолипидный состав ЛПВП у пациентов с впервые выявленным ИНСД и у больных ИНСД с "вторичной неэффективностью" сульфаниламидных препаратов.

## Материалы и методы

Обследовали 16 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом II типа (8 мужчин, 8 женщин, средний возраст  $54,7 \pm 2,5$  года, ИМТ  $28,5 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>) и 18 больных ИНСД с "вторичной неэффективностью" применения сульфаниламидных препаратов (4 мужчины, 14 женщин, средний возраст  $61,0 \pm 2,0$  года, длительность диабета  $10,4 \pm 1,1$  года, ИМТ  $21,8 \pm 1,04$  кг/м<sup>2</sup>). В зависимости от вида сахароснижающей терапии пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — лечение глюренормом (гликвидоном;  $n = 16$ ); 2-я — интенсивная инсулинотерапия в болос-базальном режиме ( $n = 18$ ).

Пациентам 1-й группы назначалась терапия сульфаниламидами, если не удавалось достигнуть удовлетворительного контроля сахарного диабета в течение 3 нед гипокалорийной диеты (1000-1200 ккал). Пациенты 2-й группы включались в исследование при отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне приема максимальной дозы сульфаниламидных препаратов (15 мг манинила) и 2 нед гипокалорийной диеты. Средняя доза препарата в 1-й группе составила 60 мг/сут, во 2-й группе — 0,6 ЕД инсулина на 1 кг массы тела. Критериями, исключающими из исследования, являлись возраст до 40 лет и старше 69 лет; тяжелое повреждение функции печени и почек, инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе; вторичная гиперхолестеринемия, вызванная сопутствующими заболеваниями. Оценка показателей гликемии, С-пептида и инсулинемии проводилась патощак, через 60 и 120 мин (точки 0, 1, 2) в ходе теста с пищевой нагрузкой 300 ккал (80% углеводов, 20% белка и жира). Прием препарата во время теста был отменен в 1-й группе, в то время как во 2-й группе тест проводился на фоне введения инсулина. Динамика показателей исследовалась исходно и в период стойкой компенсации углеводного обмена,

достигнутой в процессе лечения, в сроки 6 и 12 нед. Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозо-оксидазным методом на портативном глюкометре (США) тест-полосками фирмы "Diascan". Уровень общего иммуно-реактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови у больных 1-й группы определялся радиоиммунологическим методом с использованием тест-наборов "Риа-Инс-ПГ 125" (Беларусь), уровень свободного ИРИ определялся у больных 2-й группы после осаждения антител к инсулину полиэтиленгликолем по методу Kuzuya и соавт. (1977). С-пептида — тест-наборами фирмы "Cis Bio Intern." (Франция). Содержание общего ХС и ТГ определяли с помощью ферментных тестов фирмы "Randox" на автоанализаторе "Centrifichem-600", ХС ЛПВП — на автоанализаторе "Техникон ААП" после осаждения из плазмы ЛПНП и ЛПОНП фосфорновольфрамовой кислотой. Содержание апоА1 и апоВ определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза в модификации М. Curry. ХС ЛПОНП вычисляли по формуле Friedvald: ХС ЛПОНП = ТГ:5. ХС ЛПНП также вычисляли по формуле: ХС ЛПНП = общий ХС — (ТГ:5 + ХС ЛПВП). Концентрацию фосфолипидов определяли химическим методом по Svannborg и Sveinneholm (1963). Процентное содержание каждого класса фосфолипидов рассчитывали по содержанию фосфора, определенного методом Васьковского (1975). Статистическую обработку данных проводили по *t*-критерию Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

Динамика показателей гликемического и гормонального профиля отражена в табл. 1.

Диетотерапия не привела к достоверному изменению показателей гликемии, в то время как уровень базальной и постпрандиальной гликемии достоверно снизился в обеих группах на фоне лечения. Мы не выявили достоверных изменений в базальном уровне С-пептида и ИРИ на фоне терапии глюренормом. В то же время уровень стимулированного С-пептида и ИРИ через 60 мин после пищевой нагрузки достоверно повысился на 6-й неделе терапии. Уровень постпрандиальной инсулинемии у больных 2-й группы достоверно повысился на 60-й минуте теста к 6-й и 12-й неделям инсулинотерапии, в то время как на 120-й минуте теста отмечалась тенденция к росту уровня гормона, что при снижении гликемии свидетельствовало о сохранении периферической гиперинсулинемии. Постпран-

Таблица 2

## Динамика липидного профиля у пациентов 1-й группы

| Срок лечения, нед | Подгруппа | ХС, мг/дл    | ТГ, мг/дл    | ХС ЛПВП, мг/дл | апоА1, мг/дл | апоВ, мг/дл  | В/А1         | ХС ЛПОНП, мг/дл | ХС ЛПНП, мг/дл |
|-------------------|-----------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|----------------|
| 0                 | 1         | 217,5 ± 13,1 | 146,3 ± 27,9 | 47,0 ± 5,5     | 136,8 ± 16,9 | 105,8 ± 19,7 | 0,84 ± 0,20  | 24,8 ± 5,6      | 149,1 ± 5,03   |
|                   | 2         | 273,2 ± 20,7 | 206,5 ± 71,3 | 38,7 ± 3,4     | 137,8 ± 6,8  | 126,0 ± 12,1 | 0,94 ± 0,10  | 41,3 ± 14,2     | 193,2 ± 25,6   |
| 6                 | 1         | 194,0 ± 16,7 | 99,2 ± 15,7  | 45,4 ± 5,2     | 138,4 ± 13,9 | 86,0 ± 13,9  | 0,65 ± 0,14* | 19,84 ± 3,2     | 128,8 ± 15,4   |
|                   | 2         | 227,3 ± 11,9 | 120,7 ± 33,1 | 41,7 ± 2,9     | 131,8 ± 4,2  | 100,0 ± 16,5 | 0,75 ± 0,11  | 23,97 ± 6,6     | 161,7 ± 13,2   |
| 12                | 1         | 180,0 ± 22,6 | 108,3 ± 49,9 | 52,3 ± 4,8     | 156,3 ± 15,0 | 56,7 ± 17,4  | 0,38 ± 0,15  | 21,7 ± 9,99     | 106,0 ± 5,5**  |
|                   | 2         | 239,7 ± 7,7  | 145,0 ± 42,1 | 44,3 ± 4,4     | 141,5 ± 7,4  | 131,2 ± 11,6 | 0,95 ± 0,09  | 28,9 ± 8,49     | 166,3 ± 11,8   |

\*  $p_{0-6} < 0,05$ .\*\*  $p_{0-12} < 0,01$ .

Таблица 3

## Динамика липидного профиля у пациентов 2-й группы

| Срок лечения, нед | ХС, мг/дл      | ТГ, мг/дл      | ХС ЛПВП, мг/дл | апоА1, мг/дл  | апоВ, мг/дл    |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| 0                 | 242,56 ± 9,41  | 150,26 ± 14,93 | 49,56 ± 2,48   | 145,35 ± 3,78 | 124,41 ± 12,92 |
| 6                 | 231,92 ± 13,40 | 104,53 ± 14,54 | 50,07 ± 2,41   | 151,20 ± 5,52 | 116,53 ± 13,82 |
| 12                | 198,7 ± 5,9    | 84,0 ± 10,22   | 50,9 ± 1,36    | 150,81 ± 7,06 | 69,8 ± 5,53    |
| $p_{6-0}$         |                | <0,05          |                |               |                |
| $p_{12-0}$        | <0,01          | <0,01          |                |               | <0,01          |
| $p_{12-6}$        | <0,05          |                |                |               | <0,05          |

| Срок лечения, нед | В/А1        | ХС ЛПОНП, мг/дл | ХС ЛПНП, мг/дл | Фосфолипидный состав ЛПВП |                 |              |
|-------------------|-------------|-----------------|----------------|---------------------------|-----------------|--------------|
|                   |             |                 |                | фосфолипиды, мг/дл        | сфингомиелин, % | лецитин, %   |
| 0                 | 0,86 ± 0,07 | 30,00 ± 2,94    | 163,70 ± 9,73  | 130,54 ± 12,62            | 12,51 ± 0,81    | 63,05 ± 1,87 |
| 6                 | 0,77 ± 0,07 | 20,87 ± 2,91    | 161,46 ± 14,58 |                           |                 |              |
| 12                | 0,47 ± 0,03 | 16,92 ± 2,04    | 130,8 ± 7,34   | 140,88 ± 3,32             | 10,94 ± 1,07    | 69,24 ± 1,24 |
| $p_{6-0}$         |             |                 |                |                           |                 |              |
| $p_{12-0}$        | <0,001      | <0,01           | <0,05          |                           |                 | <0,05        |
| $p_{12-6}$        | <0,001      |                 |                |                           |                 |              |

диальная концентрация С-пептида в ходе лечения имела тенденцию к снижению, что свидетельствовало о подавлении функции поджелудочной железы экзогенно вводимым инсулином. Несответствие концентрации С-пептида и инсулина может быть связано со снижением экстракции инсулина печенью и перекрестным реагированием ИРИ с проинсулином, продуктами его превращения и инсулиноподобными формами.

Динамика показателей липидного спектра представлена в табл. 2, 3. При анализе влияния терапии глуренормом на липидный профиль пациенты 1-й группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от исходного уровня ХС: 1-я подгруппа — уровень ХС  $\leq 249$  мг/дл; 2-я подгруппа — уровень ХС  $\geq 250$  мг/дл. В 1-й подгруппе максимальный эффект терапии проявился к 12-й неделе: концентрация общего ХС снизилась, в основном за счет ХС ЛПНП, уровень атерогенного апоВ стал почти вдвое ниже исходного к концу терапии. Соотношение апоВ/апоА1 значительно снизилось, свидетельствуя об антиатерогенном действии терапии на апобелковый состав липопротеинов. Концентрация ТГ снизилась к 6-й неделе лечения глуренормом на 26%. Влияние препарата на липидный профиль было значительно более выражено во 2-й подгруппе на 6-й неделе терапии по сравнению с таковым в конце исследования: снижение уровня ТГ было

значительно более выражено по сравнению с 1-й подгруппой и составило 42 и 30% (соответственно на 6-й и 12-й неделях лечения). Изменения в уровне ХС были недостоверны и сравнимы с 1-й подгруппой. Влияние глуренорма на апобелковый состав липопротеидов у пациентов с более выраженной гиперхолестеринемией было непостоянным: уровень апоВ к 6-й неделе терапии снизился на 20% и вернулся к исходному к концу исследования. Содержание фосфолипидов в ЛПВП на фоне терапии глуренормом не изменилось в обеих подгруппах.

Максимальные сдвиги в атерогенных параметрах липопротеидов произошли у больных с «вторичной неэффективностью» к 12-й неделе инсулинотерапии: достоверно снизился уровень ТГ и ХС — за счет фракций ЛПОНП и ЛПНП; уровень атерогенных апоВ-белков снизился к 12-й неделе лечения в 2 раза, а соотношение апоВ/апоА1 достоверно уменьшилось уже к 6-й неделе терапии, продолжая снижаться к 12-й неделе. Инсулинотерапия привела к улучшению фосфолипидного состава ЛПВП за счет достоверного повышения процентного содержания лецитина, что, несмотря на отсутствие изменений в уровне ХС ЛПВП, свидетельствовало о возможном усилении его антиатерогенного действия.

По данным литературы, уровень общих ТГ и ТГ ЛПОНП у больных с впервые выявленным

ИНСД, так же как и у пациентов с длительным стажем заболевания, на 50-100% выше, чем в популяции [14, 16], что согласуется с нашими данными. Противоречивы сведения о концентрации общего ХС и ХС ЛПНП при ИНСД: мы выявили повышенный уровень этих липидов по сравнению с контрольной группой, что подтверждается данными [12, 16], в то время как другие исследователи не отмечали каких-либо различий [6, 15]. Наши данные не согласуются с данными литературы о сниженной концентрации ЛПВП у больных ИНСД [6, 7]. Причина противоречий, по-видимому, связана с большим процентом женщин среди пациентов, вовлеченных в исследование. Спорны заключения о связи сахароснижающей терапии сульфаниламидами со снижением концентрации ХС ЛПВП [7]. Возможно, снижение уровня атерогенного компонента ХС в большей степени связано с самим заболеванием, чем с действием сахароснижающих препаратов. Мы не выявили каких-либо неблагоприятных изменений в содержании ХС ЛПВП после лечения глюренормом. Инсулинотерапия также не привела к изменению в содержании  $\alpha$ -ХС в плазме крови, что согласуется с результатами других исследований [10]. Метаболизм ЛПОНП при сахарном диабете II типа достаточно сложен. Повышенный уровень ТГ в плазме — результат сочетания их повышенной продукции в печени и снижения клиренса [7]. Вопрос лишь в том, результат ли это влияния гиперинсулиемии вследствие инсулинорезистентности, которая стимулирует выработку ЛПОНП, или относительного дефицита инсулина на клеточном уровне, вторичном к инсулинорезистентности [9]. Наши результаты согласуются с данными литературы о снижении уровня ТГ в плазме при нормализации гликемического контроля как препаратами сульфаниламидов, так и инсулинотерапией [11, 13]. Гиполипидемический эффект сахароснижающей терапии, по-видимому, опосредован уменьшением инсулинорезистентности и улучшением действия инсулина на клеточном уровне.

## Выводы

1. Терапия глюренормом у пациентов с впервые выявленным ИНСД ведет к улучшению основных показателей липидного метаболизма.
2. Влияние глюренорма на атерогенность липидного спектра плазмы крови отмечается в большей степени у пациентов с исходно менее выраженной гиперхолестеринемией.
3. Интенсивная инсулинотерапия у больных с "вторичной неэффективностью" сульфаниламидных препаратов приводит к выраженному снижению атерогенных компонентов липидного спектра.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вухерт А. М., Жданов В. С. Атеросклероз при различных заболеваниях. — М., 1976.
2. ВОЗ. Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету. Серия технических докладов № 646. — М., 1981.
3. Метельская В. А., Перова И. В., Чернышова И. П. и др. // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра. — 1983. — № 1. — С. 200-212.
4. Перова И. В. Аполипопротеины при дислипидопроteinемиях: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1982.
5. American Heart Association: Heart and Stroke Facts. — Greenville, Dallas, 1990.
6. Barret-Connor E. L., Cohn B. A., Wingard D. L. et al. // J. A. M. A. — 1991. — Vol. 265. — P. 627-631.
7. Betteridge D. G. // Diabet. Med. — 1989. — Vol. 6. — P. 195-218.
8. Gibbons G. F. // Clin. Sci. — 1986. — Vol. 71. — P. 477-486.
9. Groop L. C. // Diabet. Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 737-754.
10. Hollenbeck C. B., Chen-Y-Di, Greenfield M. S. et al. // J. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 62. — P. 605-608.
11. Howard B. V., Xiaoren P., Harper J. E. et al. // Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 79. — P. 78-85.
12. Howard B. V. // J. Lipid Res. — 1987. — Vol. 28. — P. 613-628.
13. Hughes T. A., Clements R. S., Fairclough P. C. et al. // Atherosclerosis. — 1987. — Vol. 67. — P. 105-114.
14. Laakso M., Voutilainen H., Sarlund A. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 56. — P. 271-281.
15. Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease / Ed. G. Assmann. — München, 1993.
16. Mancini M. A., Rivelesse A., Rubba P. et al. // Nutr. Metab. — 1980. — Vol. 24. — P. 65-73.
17. Taskinen M. R., Harno K., Nikkila E. A. // Acta endocr. (Kbh.). — 1984. — Suppl. 262. — P. 95-99.

Поступила 24. 01. 95

A. S. Ametov, I. V. Perova, N. L. Vinnitskaya, V. Z. Topchiashvili —  
ATHEROGENICITY OF BLOOD PLASMA LIPID SPECTRUM DURING SUGAR-REDUCING THERAPY IN PATIENTS WITH NONINSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

**Summary.** Blood plasma lipoprotein spectrum and phospholipid spectrum of high density lipoproteins (HDL) was studied in patients with newly detected noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and in patients with "secondary failure" of sulfonylurea drugs. Hyperlipidemia, mainly at the expense of increased concentration of triglycerides, very low density lipoproteins, total cholesterol, and low density lipoprotein cholesterol, was detected in the patients. HDL phospholipid composition was disturbed, with sphingomyelin level increased and lecithin content decreased. Glurenorm therapy led to reduction of the atherogenicity of blood plasma lipid spectrum despite the persistent basal and postload hyperinsulinemia, thus indirectly indicating an improved function of endogenous insulin. Antiatherogenic effect of glurenorm is evidently mediated by reduction of insulin resistance due to extrapancreatic effect of the drug. Intensive insulin therapy of patients with secondary failure led to a marked reduction of atherogenic components of lipid spectrum. The hypolipidemic effect of insulin therapy seems to be due to recovery of the inhibitory effect of insulin on lipolysis against the background of improved sensitivity to insulin and reduced insulin resistance. A positive effect of insulin therapy on lipid metabolism should not be regarded as an evidence in favor of theoretical assumptions and apprehensions about increased risk of atherogenesis as a result of exogenous hyperinsulinemia.

Э. П. Касаткина, Д. Е. Шилин, А. Н. Матковская, В. Н. Соколовская,  
Т. Н. Волкова, Е. А. Одуд, Н. М. Мурсанкова, Г. В. Ибрагимова, М. И. Пыков,  
М. Э. Бронштейн, А. М. Поверенный, Т. Н. Васина

## РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПАТОМОРФОЗ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ОЧАГЕ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА (НАЧАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ)

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина)  
Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Произошедшая в 1986 г. авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) относится к числу глобальных катастроф в истории человеческой цивилизации. Общеизвестно, что она повлекла за собой разнообразные широкомасштабные социальные проблемы и медицинские последствия. Наибольшую угрозу здоровью детского населения пострадавших территорий представляет поражение щитовидной железы [7-9, 13, 15]. Пристальное внимание клиницистов и исследователей обращено именно к этому эндокринному органу, поскольку железа явилась критическим органом для радиоактивного йода, преобладавшего в атмосферном выбросе изотопов [6].

В детском возрасте, когда организм находится в состоянии интенсивного роста, преобладания анаболических процессов и активной пролиферации, железы внутренней секреции оказываются более чувствительными к облучению [1, 14].

Если к тому же принять во внимание безусловную значимость щитовидной железы в обеспечении нормального физиологического развития, полового созревания и интеллекта ребенка [11], то актуальность изучения тиреоидной системы у детей в любом "чернобыльском" регионе можно признать несомненной.

Большинство пострадавших от аварии на ЧАЭС территорий давно являлись очагами эндемического зоба [7] по причине йодной недостаточности различной степени. Усиленное в связи с этим поглощение щитовидной железой радиоактивного йода в первые послеаварийные месяцы [2, 9] и изменение радиоэкологической обстановки за счет выпадения на значительных территориях других изотопов, безусловно, наложили специфический отпечаток на распространенность и течение зобной эндемии, в частности у детского населения. Поэтому целью выполненного нами исследования явилось изучение эпидемиологических, морфологических, гормональных и иммунологических особенностей эндемического зоба у детей и подростков, инкорпорировавших весной-летом 1986 г. радиоактивный йод и проживающих в последующие годы в условиях хронического облучения малыми дозами изотопов цезия-137, стронция-90 и др. Отличительные особенности эндемии установлены путем сопоставления результатов с данными параллельного исследования на территории, не подвергшейся радиационному загрязнению.

Контроль исследования выполнено в Урицком районе, выбранном в качестве наблюдаемого (НР). Объектом сопоставления служил свободный от радиационного загрязнения Колпинский район, именуемый в дальнейшем контрольным (КР). Сравнительная оценка радиационной обстановки в районах представлена в табл. 1.

Поскольку тиреоидная система детей чрезвычайно чувствительна к любому — не только лучевому — воздействию окружающей среды, дополнительно оценивались напряженность йодного дефицита в биосфере (путем определения экскреции йода с мочой в химической реакции Санделла-Колтхофа) и экологические условия проживания (на основании анализа типовой отчетной документации службы санитарно-эпидемиологического надзора районов).

Программа исследований включала ряд этапов, на каждом из них в соответствии с поставленными задачами обследована соответствующая репрезентативная выборка детей. На этапе клинического обследования, включавшего изучение эндемии путем пальпаторного-визуальной оценки размеров щитовидной железы по отечественной классификации, в НР осмотрено 787 детей и подростков обоего пола в возрасте 1-17 лет (примерно по 50 человек каждого года жизни), в КР — 934. В обоих районах число осмотренных составило пятую часть детского населения.

Для последующих этапов из общей массы осмотренных были выделены группы наиболее высокого риска по формированию тиреоидной патологии. В основу отбора положили критерий критических периодов развития тиреоидной системы по отношению ко времени начала лучевой экспозиции [15], т.е. к возрасту поглощения радиоактивного йода.

Известно, что возрастом наиболее интенсивного накопления щитовидной железой радиоактивного йода является период внутриутробного развития (особенно 14-35-я неделя гестации [1, 4, 8], так называемый "молочный период" детства (с рождения до 3 лет) [2] и период полового созревания [18]. В эти критические фазы онтогенеза величина удельного поглощения изотопа превосходит значения для взрослого человека в 1,5-3 раза [1].

На основании этого в НР выделена подгруппа детей младшего возраста (5-6 лет,  $n = 89$ ), которые в "йодный период"

Таблица 1

Средняя эффективная доза в 1991 г. от основных искусственных источников излучения в обследованных районах Орловской области\*

| Район области   | Плотность загрязнения почвы $^{137}\text{Cs}$ , Ки/км <sup>2</sup> | Медицинское излучение, мЗв/год | Авария на ЧАЭС (внешнее + внутреннее), мЗв/год |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|
| Урицкий (НР)    | 1,74<br>(0,4-4,2)                                                  | 0,52                           | 0,06-0,15<br>(0,13 + 0,02)                     |
| Колпинский (КР) | 0,24<br>(0-0,4)                                                    | 0,50                           | 0,01-0,03<br>(0,03 + 0)                        |
| Вся область     | 0-10,8                                                             | 0,20-0,86                      | 0,01-0,76                                      |

\* Справочник по радиационной обстановке и дозам облучения в 1991 г. населения районов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. М. И. Баллонова. — Санкт-Петербург. — 1993. — С. 144.

### Материалы и методы

Материал собран в 1992-1993 гг. на территории Орловской области России, в сельской местности. В зоне радиационного

Сравнительная характеристика напряженности йодной недостаточности у детского населения Орловской области в зависимости от места проживания

| Район               | Медиана йодурии с доверительными границами (вероятность $W = 0,95$ ; мкг/л) | Средняя величина йодурии, мкг/л | Число лиц с йодным дефицитом, % | Степень напряженности йодного дефицита |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| КР<br>( $n = 100$ ) | 46,5 (42-55)                                                                | $53,5 \pm 3,4$                  | $92,0 \pm 2,7$                  | Среднетяжелая                          |
| НР<br>( $n = 100$ ) | 68,5 (59-81)                                                                | $79,3 \pm 6,1$                  | $76,0 \pm 4,3$                  | Легкая                                 |
| $p$                 | <0,05                                                                       | <0,001                          | <0,001                          | Различия существенные                  |

после аварии находились во внутриутробном и грудном этапах развития, и подгруппа подростков 14 лет ( $n = 81$ ), которые в год аварии были препубертатного возраста. Соответствующие возрастные группы подобраны в КР ( $n = 100$  и  $n = 97$ ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) на аппарате AU-530 ("Biomedica", Италия) с использованием высокочастотного линейного датчика (7,5 МГц) включало оценку структуры и объема щитовидной железы [3, 5, 10]; оно проведено у 170 детей в НР и у 197 – в КР.

Гормональный анализ включал изучение базального содержания свободных фракций тиреоидных гормонов, тиреотропина (ТТГ), тиреоглобулина (Тг) и тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови (у 72 детей в НР, у 116 – в КР), а также оценку реакции ТТГ в ответ на стимуляцию гиротриберином в дозе 500 мкг внутривенно (по 30 подростков в каждом районе). Исследование ТТГ проводилось высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов фирмы "Amersham" (Великобритания). Нормальными считали базальные значения в интервале 0,24-2,90 мМЕ/л и стимулированные (на 30-й минуте пробы) – в диапазоне 3,1-12,4 мМЕ/л (референтные границы, приведенные в инструкции к тест-набору).

Тонкоигольная пункционная биопсия щитовидной железы с последующим цитоморфологическим анализом проведена в случаях ее диффузного увеличения до II и III степени у подростков (у 41 в НР, у 57 в КР).

Иммунологические исследования включали определение специфических антигитероидных антител (к микросомальной фракции тиреоцитов – МАТ, радиоиммунологический анализ и к Тг – ТАт, реакция пассивной гемагглютинации). Исследования проведены у 72 детей в НР и у 116 – в КР.

Математическая обработка результатов выполнена на персональной ЭВМ АТ-286 и включала традиционные методики вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию  $t$  Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

### Эпидемиологическая характеристика зобной эндемии

Условия проживания детей в радиационно загрязненном и "чистом" районах были сопоставимыми по наличию йодного дефицита (табл. 2) и экологическому неблагополучию (бактериальному загрязнению питьевой воды, загрязнению почвы пестицидами и химическими удобрениями и др.). Принципиальные отличия касались только радиационной обстановки: территория НР отнесена к зоне загрязнения изотопом цезия-137 (с плотностью 1-5 Ки/км<sup>2</sup>), тогда как радиологические показатели на территории КР соответствуют уровню естественного фона Земли. Средняя эффективная доза у населения НР превышала в 5 раз значение в КР (см. табл. 1). Максимальные дозы поглощения изотопа йода-131 у детей НР в 1986 г. находились в диапазоне 20-30 рад.

Традиционным показателем наличия и напряженности зобной эндемии принято считать час-

тоту случаев увеличения щитовидной железы при ее пальпаторно-визуальной оценке. При анализе эндемической ситуации данным способом у детского населения обоих районов различий не установлено: частота увеличения железы у детей в НР составила 64,5%, в КР – 65,6%. Вместе с тем дальнейшие исследования убеждают в чрезвычайно низкой информативности данного способа. Поэтому приводимые сведения лишь позволяют признать оба района эндемичными по зобу, но для суждения о различиях в напряженности эндемии являются поверхностными.

С появлением в последние годы более точной ультразвуковой методики оценки величины железы по ее объему [20] в мировой практике утверждается мнение о рутинности пальпаторно-визуального способа и о допустимости его использования с данной целью лишь для первичного скрининга. Проведенные нами ранее исследования показали, что пальпация в таких случаях приводит к ошибочным заключениям о размерах железы практически у каждого третьего ребенка [3].

Так, и в данном исследовании, особенно в КР, оказалось, что клиническая оценка не даст истинного представления о реальной величине щитовидной железы и о действительной характеристике эндемического процесса. По данным УЗИ установлено, что частота диффузного увеличения щитовидной железы (ДУЩЖ) у детей в НР в 5 раз выше таковой в КР (табл. 3). Большая частота зоба обнаруживается в НР независимо от пола и возраста детей. Столь высокая (52%) распространенность ДУЩЖ в загрязненном радионуклидами районе находится в явном несоответствии с легкой степенью йодной недостаточности на его территории, тогда как в "чистом" районе значительно реже (10%) встречается ДУЩЖ на фоне более тяжелого дефицита йода в окружающей среде (см. табл. 2). Очевидно, именно радиационным фактором определяются различия в частоте патологического увеличения тиреоидного объема в обследованных группах.

Представление о модифицирующем влиянии ионизирующей радиации на течение эндемического процесса подтверждается также сведениями о различиях в половой структуре и в возрастной динамике эндемического зоба в зависимости от радиационной обстановки (табл. 4). Так, если в "классическом" эндемическом очаге при имеющемся уровне йодного дефицита ДУЩЖ чаще встречается все-таки у девочек (при этом индекс Ленца-Бауэра, т.е. соотношение частоты зоба у

мальчиков и девочек, снижен до 1: 3,5), то в загрязненном районе половые различия отсутствуют и мальчики имеют ДУЩЖ наравне с девочками (индекс Ленца-Бауэра снижен до 1:1, т.е. еще больше), что указывает на более высокую напряженность эндемии в НР. С другой стороны, если в КР возрастные особенности в распространенности ДУЩЖ не прослеживаются, то в НР обращает внимание парадоксальное и явное преобладание зоба у детей младшего возраста в сравнении с подростками. Данный феномен объясняется тем, что подгруппу младших детей составили как раз те, кто в год аварии пребывали на критическом этапе перинатального развития, когда щитовидная железа наиболее чувствительна к патологическому воздействию радиоактивного йода.

Заслуживает особого внимания то, что средняя величина относительного тиреоидного объема почти вдвое больше у детей в НР, чем в КР (табл. 5). Примечателен также факт, что при воздействии радиационного фактора щитовидная железа по своему объему значительно больше не только у детей с ДУЩЖ, но даже и в тех случаях, когда ее размеры лежат в диапазоне допустимых колебаний половозрастного норматива.

Таким образом, эпидемиологические показатели свидетельствуют об атипичном течении зобной эндемии у детей под влиянием воздействия малых доз ионизирующей радиации. Комбинированное облучение щитовидной железы у населения в очаге йодного дефицита приводит к обострению напряженности эндемического процесса, к вовлечению в патологию детей независимо от пола, к преимущественному и более тяжелому поражению лиц, облучающихся с начальных этапов онтогенеза.

### Морфологические особенности эндемического зоба

По данным местных органов здравоохранения, начиная с 1990 г. в течение 3 лет по поводу рака щитовидной железы оперировано 6 детей (в возрасте 4-16 лет), проживающих в Орловской области. Заболеваемость раком этого органа составила 3,34 на 100 000 детского населения (1 случай на 29 550 детей). Эта величина пока не превышает естественного уровня.

Нами при клиническом обследовании щитовидной железы у 1721 ребенка (в обоих районах) пальпируемые узлы не обнаружены. При УЗИ щитовидной железы достаточно редко (в среднем с частотой 1,9%) выявлялись инкапсулированные микронодулярные образования. Эти узелки ввиду небольших своих размеров (5-15 мм в диаметре), особенностей локализации (в толще или ближе к задней поверхности долей) и консистенции (все — кисты) были недоступны пальпации. Частота кистозных образований была одинаковой в обоих районах (2,3% в НР и 1,5% в КР;  $p > 0,05$ ). Эти ультразвукографические наблюдения о низкой частоте тиреоидных узелков у пострадавших детей Орловской области, которая к тому же не превышает частоту образований в контрольном регионе, находятся в полном соответствии со сведениями, полученными в сопоставимых ис-

Таблица 3

Распространенность увеличения щитовидной железы (в %) у детей Орловской области в зависимости от радиационной обстановки в местах проживания (по данным ультразвукографической волюмометрии)

| Район | Возраст |        | Девочки | Мальчики | Все дети |
|-------|---------|--------|---------|----------|----------|
|       | 5-6 лет | 14 лет |         |          |          |
| КР    | 10,0    | 10,3   | 15,5    | 8,5      | 10,2     |
| НР    | 64,7    | 34,6   | 50,6    | 52,9     | 51,8     |

Примечание.  $p < 0,001$ .

Таблица 4

Половые и возрастные различия в распределении детей с увеличенной щитовидной железой (в %) в очаге йодной недостаточности в зависимости от радиационной обстановки (по данным ультразвукографической волюмометрии)

| Группа детей          | Район проживания      |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                       | КР                    | НР                    |
| Девочки/мальчики      | 78/22 ( $p < 0,001$ ) | 49/51 (нд)            |
| Дошкольники/подростки | 50/50 (нд)            | 69/31 ( $p < 0,001$ ) |

Примечание. Здесь и в табл. 8: нд — недостоверно.

Таблица 5

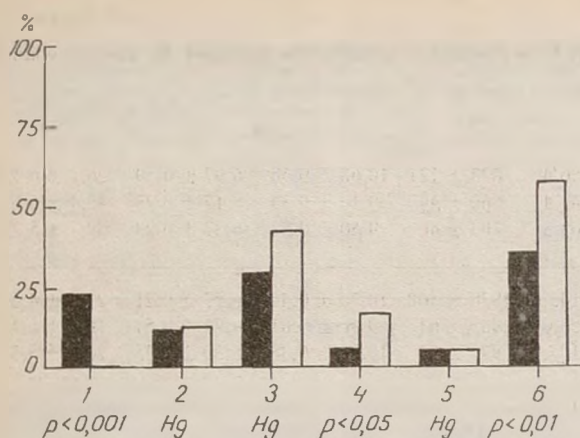
Средние величины относительного объема щитовидной железы (по отношению к верхней границе нормативов, принятой за 100%) у детей Орловской области (в %)

| Район | Дети с НТО | Дети с УТО | Все дети  |
|-------|------------|------------|-----------|
| КР    | 59,0       | 119,8      | 65,1      |
| НР    | 73,9       | 136,5      | 106,3     |
| $p$   | $< 0,001$  | $< 0,01$   | $< 0,001$ |

Примечание. НТО — нормальный тиреоидный объем, УТО — увеличенный.

следованиях у детей, проживающих в других загрязненных районах России (Брянская [9], Тульская [9], Калужская [2] области), Беларуси и Украины [15], через 4-5 лет после аварии. Тем не менее все эти результаты не позволяют отвергнуть необходимость дальнейшего проспективного изучения возможного тиреоидного туморогенеза в связи с недавним сообщением японских ученых о том, что при малых дозах ионизирующей радиации имеется отсроченный (!) риск развития узлового зоба. У облученных за 40 лет до обследования людей ультразвукографические находки солидных узлов в щитовидной железе встречались в 6 раз чаще, чем в контроле, причем почти половина выявленных больных в момент атомного взрыва были в возрасте до 10 лет [16].

При цитоморфологическом анализе пункционных биоптатов диффузного зоба у подростков установлено, что в очаге "классической" йоддефицитной эндемии зоб представлен пятью вариантами клеточной микроскопии, а именно: "нормальная" цитограмма (без структурных изменений тиреоцитов и с одинаковым соотношением клеточного и коллоидного компонентов); коллоидный зоб; коллоидный, часто пролифери-



Цитоморфологические варианты диффузного зоба у подростков в НР (светлые столбики) и КР (темные столбики).

1 — "нормальная" цитоплазма; 2 — коллоидный зоб; 3 — коллоидный, частично пролиферирующий зоб; 4 — паренхиматозный зоб; 5 — аутоиммунный тиреоидит; 6 — зобы с активной пролиферацией (3 + 4).

рующий зоб; паренхиматозный зоб; аутоиммунный тиреоидит. В структуре зоба соотношение его морфологических вариантов представляется как 4,5:2,3:5,5:1:1 (см. рисунок). При анализе биоптатов в загрязненном очаге обнаружен ряд существенных различий. Хотя морфологически зоб у детей НР был представлен аналогичными вариантами и особых признаков радиационного повреждения тиреоцитов не выявлено, цитоплазма никогда не была нормальной (распределение вариантов зоба 0:2,3:7,3:3:1). В то же время удельный вес активно пролиферирующих вариантов струмы (частично пролиферирующей и паренхиматозной) значительно преобладал (75,6%) над всеми остальными. А в сравнении с КР относительная частота зобов с активной пролиферацией была в 3 раза выше ( $p < 0,01$ ).

Эти находки являются достаточностораживающими, поскольку повышенная митотическая активность тиреоцитов — и морфологам это хорошо известно — как правило, сопряжена с формированием узлов. Подобное мнение подтвер-

ждается и нашими цитологическими исследованиями. Так, многими авторами признается, что геморрагические фокусы являются хотя и косвенным, но надежным маркером узлообразования в тиреоидной ткани [12]. Оказалось, что независимо от радиационного воздействия микрогеморрагии встречаются достоверно чаще в струме, активно пролиферирующей (49,2%), чем в коллоидной (15,4%;  $p < 0,01$ ). Таким образом, совокупность ультразвуковых данных о большей массе тиреоидной паренхимы и морфологических признаков ее повышенной пролиферативной активности у большинства детей, проживающих в условиях радиационного воздействия, отчетливо позволяет предполагать негативный прогноз для их щитовидной железы ввиду явной тенденции к узлообразованию. Особую тревогу вызывает канцерогенная опасность стохастического радиационного воздействия на щитовидную железу детей [8, 13, 17, 19].

### Функциональное состояние тиреоидной системы

Манифестных случаев нарушения функционального состояния щитовидной железы у детей обоих районов нам не встретилось. Но, как и следовало ожидать [11], гормональная оценка тиреоидного статуса показала, что в эндемичном регионе значительная часть детей имеют скрытый дефицит тиреоидных гормонов. При этом выявлены существенные различия в распространенности субклинического гипотиреоза в зависимости от радиоэкологической обстановки. Так, несмотря на одинаковую частоту случаев повышения базального уровня ТТГ (6,1% в НР, 4,3% в КР), с помощью пробы с тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ) обнаружено значительное преобладание гипергической реакции гормона в КР (табл. 6 и 7). Напротив, в НР частота диагностированного этим способом гипотиреоза оказалась в 2,3 раза меньшей ( $25,0 \pm 8,3\%$  против  $58,6 \pm 9,3\%$  в КР,  $p < 0,05$ ). Суммарно, по результатам определения исходного содержания ТТГ и в динамике ТРГ-теста гипопункция щито-

Таблица 6  
Динамика содержания ТТГ сыворотки крови и скорость наступления его максимального выброса в условиях пробы с ТРГ

| Район | Группа | Число детей | Концентрация ТТГ, мЕД/л |                  |                  |                  |                 | ТТГ <sub>макс</sub> , %* |                 |
|-------|--------|-------------|-------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
|       |        |             | 0 мин                   | 15 мин           | 30 мин           | 60 мин           | 120 мин         | на 15-й минуте           | на 30-й минуте  |
| НР    | 1-я    | 7           | $2,23 \pm 0,32$         | $16,10 \pm 0,84$ | $14,93 \pm 0,80$ | $10,20 \pm 0,85$ | $5,21 \pm 0,36$ | $71,4 \pm 18,4$          | $28,6 \pm 18,4$ |
|       | 2-я    | 21          | $1,29 \pm 0,11$         | $7,85 \pm 0,52$  | $7,37 \pm 0,50$  | $5,15 \pm 0,38$  | $2,61 \pm 0,18$ | $85,7 \pm 7,8$           | $14,3 \pm 7,8$  |
|       | 3-я    | 28          | $1,52 \pm 0,13$         | $9,91 \pm 0,81$  | $9,26 \pm 0,75$  | $6,41 \pm 0,54$  | $3,33 \pm 0,27$ | $82,1 \pm 7,4$           | $94,1 \pm 5,9$  |
| КР    | 4-я    | 17          | $1,79 \pm 0,15$         | $13,66 \pm 0,83$ | $16,88 \pm 1,27$ | $12,69 \pm 1,59$ | $7,79 \pm 1,72$ | $5,9 \pm 5,9$            | $94,1 \pm 5,9$  |
|       | 5-я    | 12          | $1,06 \pm 0,10$         | $7,43 \pm 0,51$  | $9,09 \pm 0,62$  | $6,58 \pm 0,55$  | $3,75 \pm 0,57$ | 0                        | 100             |
|       | 6-я    | 29          | $1,49 \pm 0,12$         | $11,08 \pm 0,78$ | $13,66 \pm 1,06$ | $9,98 \pm 1,08$  | $6,12 \pm 1,09$ | $3,4 \pm 3,4$            | $96,6 \pm 3,4$  |
| P1-2  |        |             | <0,05                   | <0,001           | <0,001           | <0,001           | <0,001          |                          |                 |
| P4-5  |        |             | <0,01                   | <0,001           | <0,001           | <0,01            | <0,05           |                          |                 |
| P1-4  |        |             |                         |                  |                  |                  |                 | <0,01                    |                 |
| P2-5  |        |             |                         |                  | <0,05            | <0,05            |                 | <0,001                   | <0,001          |
| P3-6  |        |             |                         |                  | <0,01            | <0,01            | <0,05           | <0,001                   | <0,001          |

\* Указана частота наблюдений достижения максимального значения ТТГ на соответствующей минуте пробы.

Примечание. Здесь и в табл. 7: 1-я и 4-я подгруппы детей с субклиническим гипотиреозом, 2-я и 5-я — подгруппы детей с эутиреозом, 3-я и 6-я группы в целом по району.

Проба с ТРГ: волюмометрические и гормональные показатели у детей

| Район | Группа                  | Число детей | Тиреоидный объем |              | ТТГ на пробе   |            | Доча ТРГ, мкг на 1 кг массы тела | Свободный Т <sub>3</sub> , пмоль/л | Тиреоглобулин, мкг/мл |
|-------|-------------------------|-------------|------------------|--------------|----------------|------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
|       |                         |             | абс., мл         | отн., %      | ТТГ-1          | ТТГ-2      |                                  |                                    |                       |
| НР    | 1-я                     | 7           | 6,30 ± 0,92      | 93,0 ± 13,4  | 1209,4 ± 66,4  | 833 ± 121  | 10,68 ± 0,66                     | 6,97 ± 0,59                        | 26,5 ± 6,17           |
|       | 2-я                     | 21          | 9,21 ± 0,76      | 128,2 ± 10,5 | 601,8 ± 41,4   | 660 ± 44   | 9,10 ± 0,34                      | 6,17 ± 0,23                        | 45,4 ± 6,61           |
|       | 3-я                     | 28          | 8,49 ± 0,65      | 122,6 ± 9,33 | 753,7 ± 61,3   | 703 ± 46   | 9,50 ± 0,33                      | 6,37 ± 0,23                        | 39,7 ± 5,22           |
| КР    | 4-я                     | 17          | 6,95 ± 0,88      | 100,5 ± 12,1 | 1403,4 ± 145,6 | 1030 ± 100 | 10,70 ± 0,44                     | 6,17 ± 0,21                        | 21,8 ± 4,50           |
|       | 5-я                     | 12          | 6,70 ± 0,47      | 94,3 ± 7,12  | 732,5 ± 55,0   | 905 ± 61   | 9,96 ± 0,61                      | 6,71 ± 0,51                        | 18,9 ± 5,12           |
|       | 6-я                     | 29          | 6,85 ± 0,54      | 98,0 ± 7,58  | 1125,8 ± 107,2 | 978 ± 64   | 10,39 ± 0,36                     | 6,39 ± 0,25                        | 20,5 ± 3,32           |
|       | <i>p</i> <sub>1-2</sub> |             | <0,05            |              | <0,001         |            |                                  |                                    | <0,05                 |
|       | <i>p</i> <sub>4-5</sub> |             |                  |              | <0,001         |            |                                  |                                    |                       |
|       | <i>p</i> <sub>1-4</sub> |             |                  |              |                |            | <0,05                            |                                    |                       |
|       | <i>p</i> <sub>2-5</sub> |             | <0,05            |              | <0,05          |            | <0,01                            |                                    | <0,01                 |
|       | <i>p</i> <sub>3-6</sub> |             | <0,05            |              | <0,01          |            | <0,01                            |                                    | <0,01                 |

Примечание. абс. — абсолютное значение тиреоидного объема, отн. — относительный тиреоидный объем (по отношению к верхней границе норматива, принятой за 100%); ТТГ-1 — площадь под кривой значений ТТГ при пробе с ТРГ (мЕД/л · 120 мин), ТТГ-2 — темпы роста ТТГ, максимального по отношению к исходному значению, принятому за 100%.

видной железы выявлена практически у каждого третьего ребенка в НР ( $34,4 \pm 8,3\%$ ) и в 2 раза чаще ( $64,7 \pm 8,2\%$ ) — в КР ( $p < 0,05$ ).

Помимо количественной разницы, обращают внимание и качественные различия характера ответной реакции тиреотрофов гипофиза в ответ на стимуляцию тиролиберином. Так, у детей в НР максимальный выброс ТТГ в динамике пробы наблюдался значительно раньше: через 15 мин — у 82% детей, тогда как у детей в КР в это время уровень ТТГ достигал максимальной величины лишь в 3% случаев ( $p < 0,001$ ), а у всех остальных основной выброс гормона был заторможенным (к 30-й минуте) и, кроме того, значительно более высоким (см. табл. 6 и 7).

Таким образом, в целом функциональное состояние щитовидной железы у детей в НР в сравнении с жителями "чистой" территории более адекватно обеспечивает потребности растущего организма в тиреоидных гормонах.

Эти парадоксальные на первый взгляд наблюдения не должны вызывать удивления с точки зрения радиобиологии. Многочисленными исследованиями ранее было показано, что необходимы достаточно высокие дозы лучевого воздействия (по крайней мере не менее 200-300 рад) для индукции гибели тиреоидного эпителия и формирования радиационного гипотиреоза. У детей Орловской области индивидуальные показатели поглощения щитовидной железой радиоактивного йода в 1986 г. лежали в интервале доз как минимум на порядок ниже. Такая небольшая лучевая нагрузка сама по себе не привела до настоящего времени к заметному угнетению гормонообразовательной функции щитовидной железы.

С другой стороны, известно, что зобная гипертрофия тиреоидной ткани развивается в большинстве случаев в ответ на снижение в крови уровня тиреоидных гормонов. Щитовидная железа пытается таким образом самостоятельно компенсировать гормональный дефицит путем активного разрастания собственной паренхимы. Так и в нашем исследовании оказалось, что в лучшем положении находится тиреоидный статус

у детей с большей величиной абсолютного и относительного объема щитовидной железы (см. табл. 7), т.е. именно в НР. Более высокой функциональной активностью при этом обладает морфологический вариант зоба с высокой пролиферирующей активностью, т.е. паренхиматозный. Так, у детей с данным цитологическим заключением эутиреоз по результатам теста с ТРГ устанавливался в 5 раз чаще ( $85,7 \pm 14,3\%$ ), чем гипотиреоз ( $14,3 \pm 14,3\%$ ;  $p < 0,05$ ). И наоборот, при коллоидных вариантах зоба гипотиреоз диагностирован у значительно большего числа детей ( $54,2 \pm 10,4\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Иными словами, в очаге йодной недостаточности лучевое воздействие в малых дозах явилось дополнительным струмогенным фактором, а щитовидная железа в этих условиях ответила усиленным ростом, но функционально активной паренхимы. Тем не менее наличие у ребенка даже минимальной недостаточности гормонов щитовидной железы неблагоприятно отражается на состоянии его здоровья, умственного и физического развития, полового созревания, ухудшает прогноз репродуктивной функции.

### Содержание в крови Тг

Особый интерес представляют результаты анализа сывороточных концентраций Тг. Во-первых, обнаружено, что частота патологически высоких величин у детей в НР более чем в 2 раза превышает таковую у детей в КР ( $22,7\%$  против  $8,9\%$ ;  $p < 0,05$ ), а среднее содержание Тг у первых значительно выше, чем в контроле ( $33,2 \pm 3,2$  мкг/л против  $22,6 \pm 1,6$  мкг/л;  $p < 0,001$ ). С другой стороны, при сопоставлении индивидуальных значений Тг с морфологическим вариантом зоба установлено, что уровень этого белка достоверно чаще ( $33,3\%$ ) и в значительно большей степени ( $27,3 \pm 4,0$  мкг/л) повышается независимо от условий проживания у детей, страдающих активно пролиферирующей струмой, в сравнении с банальным коллоидным зобом ( $0\%$ ;  $p < 0,001$  и  $10,4 \pm 2,9$  мкг/л;  $p < 0,01$  соответственно). В-третьих, сравнение данных об уровне Тг с результата-

Сравнительная характеристика напряженности гуморального звена антитиреоидного аутоиммунитета у детской популяции Орловской области в зависимости от радиэкологических условий проживания

| Район | Частота МАт-положительных проб, % | Средний титр МАт в МАт-негативных пробах (1 : x) | Частота ТАт-положительных проб, % | Средний уровень ТАт в ТАт-негативных пробах, мкг/л | Частота МАт- и/или ТАт-положительных проб, % |
|-------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| КР    | 0,9 ± 0,9                         | 15,6 ± 1,6                                       | 1,8 ± 1,3                         | 258 ± 15                                           | 1,9 ± 1,3                                    |
| НР    | 7,6 ± 3,3                         | 8,8 ± 1,2                                        | 7,9 ± 3,4                         | 383 ± 37                                           | 14,3 ± 4,4                                   |
| p     | <0,05                             | <0,001                                           | ид                                | <0,01                                              | <0,01                                        |

ми стимуляционной пробы с ТРГ выявило его максимально высокие значения у детей в НР, находящихся в эутиреоидном состоянии. Средний показатель Тг в крови у них достоверно превышал величины у детей с субклиническим гипотиреозом в том же районе и у всех жителей в КР (см. табл. 7). Эти сведения указывают на то, что нормальная функция щитовидной железы у детей в НР достигается путем перенапряжения пролиферативного процесса, который сопряжен с патологическим увеличением секреции коллоидного белка в системный кровоток.

И наконец, если учесть высказанные выше замечания о прогнозируемом риске по формированию узлового перерождения как раз в зобах с повышенной пролиферативной активностью, то сведения о величине Тг в крови и о динамике его содержания в послеаварийные годы можно признать дополнительным маркером тиреоидного неблагополучия у детей, проживающих в зонах постоянного радиационного контроля.

#### Иммунологические особенности зобной эндемии

Аутоиммунный тиреоидит относят к числу возможных отдаленных последствий радиационного воздействия на щитовидную железу [2, 10]. Через 6 лет после аварии с помощью тонкоигольной биопсии щитовидной железы мы не обнаружили увеличения частоты тиреоидита в структуре диффузного зоба у подростков в НР. Как и у детей в КР, она составила 7% (см. рисунок). Тем не менее относительная частота лиц, у которых обнаружены в крови антитела к одному или обоим антигенам щитовидной железы (МАт и/или ТАт), в 7 раз выше в НР по сравнению с "чистым" районом ( $p < 0,01$ ; табл. 8). Кроме того, у детей в НР даже при нормальных значениях титра ТАт его среднее значение достоверно больше такового у детей в КР ( $p < 0,01$ ). Таким образом, специфические показатели гуморального звена антитиреоидного аутоиммунитета свидетельствуют об определенной иммунологической напряженности в течении зобной эндемии в условиях воздействия малых доз ионизирующей радиации. Отмеченные особенности на сегодняшний день можно расценивать как ранние предвестники возможной трансформации антителопositивности в очерченные (манифестные) формы заболевания в будущем. В НР отмечается определенный риск нарастания частоты аутоиммунного тиреоидита в сравнении с КР.

#### Заключение

Воздействие малых доз ионизирующей радиации на тиреоидную систему детей и подростков повлекло за собой очевидный патоморфоз зобной

эндемии в НР. К особенностям, отличающим течение эндемического процесса на загрязненной йоддефицитной территории от "классического" (чистого) очага йодной недостаточности, следует отнести:

1) значительное обострение напряженности зобной эндемии, неадекватное степени йодной недостаточности в окружающей среде;

2) существенное изменение половозрастной структуры эндемического зоба среди детского населения;

3) заметное нарастание распространенности вариантов диффузного зоба, обладающих высокой пролиферативной активностью и склонностью к узлообразованию;

4) прогрессирующее разрастание тиреоидной паренхимы сопровождается усиленной элиминацией тиреоглобулина из щитовидной железы в кровь;

5) "вымывание" антигенных структур сочетается с повышенной продукцией антитиреоидных антител, влечет за собой нарастание напряженности антитиреоидного аутоиммунитета.

Установленные морфологические и иммунологические особенности эндемического зоба в условиях хронического облучения угрожаемы по дальнейшей эволюции ДУЩЖ в узловые формы, опухоли и аутоиммунный тиреоидит. В группу высокого риска по формированию отдаленных последствий радиационного воздействия на тиреоидную систему (в виде стохастических и отдельных детерминированных эффектов) следует в первую очередь и независимо от пола относить детей, находившихся в год аварии на этапе перинатального развития (внутриутробно и на первом году жизни).

Заключение о нарастании напряженности и распространности зобной эндемии у детей, проживающих на территории "Российского Чернобыля", является основанием для принятия экстренных медико-социальных мероприятий по широкомасштабному внедрению лечебно-профилактической программы, направленной на борьбу с эндемическим зобом и радиационными последствиями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М., 1993.
2. Дедов И. И., Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г. и др. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 5. — С. 10-13.
3. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н., Пыков М. И. // Там же. — С. 22-26.
4. Овчаренко Е. Н. // Мед. радиол. — 1969. — № 2. — С. 61-64.
5. Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г., Паршин В. С. и др. // Сов. мед. — 1988. — № 5. — С. 77-79.
6. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных. — М., 1988.

7. Aleksandrova G., Arbusova M., Butrova S. et al. // J. endocr. Invest. — 1992. — Vol. 15, № 5. — Suppl. 2. — P. 34-34.
8. Baverstock K., Egloff B., Pinchera A. et al. // Nature. — 1992. — Vol. 359, № 3. — P. 21-22.
9. Dedov I. I., Tsyb A. F., Matveenko E. G. et al. // J. endocr. Invest. — 1992. — Vol. 15 № 5. — Suppl. 2. — P. 11-11.
10. DeGroot L. J. // Bailliere's clin. Endocr. Metab. — 1988. — Vol. 2, № 7. — P. 777-789.
11. DeLange F. // Pediatr. Adolesc. Endocr. — 1985. — Vol. 14. — P. 295-362.
12. Djurica S., Zakula Z., Isenovic E. et al. // Endocr. exp. — 1990. — Vol. 24, № 3. — P. 367-367.
13. Kazakov V. S., Demidchik E. P., Astakhova L. N. // Nature. — 1992. — Vol. 359, № 3. — P. 21-21.
14. Maxson H. R. // Med. Clin. N. Amer. — 1985. — Vol. 69, № 5. — P. 1049-1061.
15. Mettler F. A., Williamson M. R., Royal H. D. et al. // J. A. M. A. — 1992. — Vol. 268, № 5. — P. 616-619.
16. Nagataki S., Inoue S., Hirayu H. et al. // International Conference on Radiation Effects and Protection: Proceedings. — Japan, 1992. — P. 114-114.
17. Prentice R. L., Kato H., Yoshimoto K. et al. // Nat. Cancer Inst. Monogr. — 1982. — Vol. 62. — P. 207-212.
18. Protection of the Thyroid Gland in the Event of Releases of Radioiodine. (NCRP Report № 55). — Washington, 1977.
19. Van Middlesworth L. // Advanc. intern. Med. — 1989. — Vol. 34. — P. 265-284.
20. Wachter W., Pickardt C. R., Gutekunst R. et al. // The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders / Eds B. S. Hetzel et al. — Amsterdam, 1987. — P. 95-110.

Поступила 02.06.94

41.1.1

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-007.61-053.5-092:612.017.1]-02:614.7]-07

Л. Н. Уланова, А. М. Земсков, В. И. Князев

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ДИФFUЗНЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Кафедра факультетской педиатрии (научный руководитель — доктор мед. наук Л. Н. Уланова)  
Воронежского государственного медицинского института

Актуальность проблемы продиктована практически повсеместным увеличением распространенности различной тиреоидной патологии, особенно в экологически неблагоприятных регионах и районах, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации [6,8].

Диффузное увеличение щитовидной железы (ДУЩЖ) у детей и подростков нередко сопровождается снижением функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ) и повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [4, 7]. Наличие у детей с ДУЩЖ компенсированных либо декомпенсированных гипотиреоидных состояний превращает данную проблему из сугубо медицинской в социально-экономическую. Имеющиеся в литературе данные о функции ЩЖ у детей с ДУЩЖ неоднозначны [1, 4, 5, 7] и касаются преимущественно так называемого ювенильного эутиреоидного ДУЩЖ.

Тиреоидные гормоны в физиологических условиях являются стимуляторами всех видов обмена, и биологическое их действие в организме чрезвычайно многообразно. Связь между нейро-эндокринной и иммунной системами несомненна и настолько тесно сопряжена, что иммуноэндок-

E. P. Kasatkina, D. Ye. Shilin, A. N. Matkovskaya, V. N. Sokolovskaya, T. N. Volkova, Ye. A. Odud, N. M. Mursankova, G. V. Ibraghimova, M. I. Pykov, M. E. Bronstein, A. M. Poverenniy, T. N. Vasina — RADIATION-INDUCED PATHOMORPHISM OF ENDEMIC GOITER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN A FOCUS OF IODINE DEFICIENCY (INITIAL MANIFESTATIONS OF REMOTE EFFECTS OF THE CHERNOBYL ACCIDENT)

**Summary.** The formation of remote consequences of radiation effects on the thyroid status of the population exposed to low-dose radiation was studied. The authors analyzed epidemiological, clinical, biochemical, hormonal, ultrasonographic, immunological, and morphological characteristics of the prevalence and intensity of endemic goiter in children and adolescents living in two iodine-deficient districts of the Oryol region observed after contamination of their territory with  $^{137}\text{Cs}$  in a dose of 1 to 5 Ci/km<sup>2</sup> and incorporation of  $^{131}\text{I}$  in a dose of 20-30 rad and in a control district free from radiation contamination. The results indicate that under the effect of low-dose combined irradiation endemic goiter in the observed districts acquired atypical features in the six years that passed since the Chernobyl accident in comparison with that in the control region: 1) thyromegalia prevalence is increased, its level being disproportionate with the degree of the existent iodine deficiency; 2) sex-specific differences are completely absent; 3) the maximal strain is observed in children exposed to radioactive iodine *in utero*; 4) morphologically, variants of diffuse goiter with a high risk of node formation predominate; 5) progressive growth of thyroid parenchyma is associated with increased thyroglobulin elimination, this increasing the strain of the humoral component of antithyroid autoimmunity. These data indicate that the modifying effect of low-dose exposure on endemic goiter resulted in the disease pathomorphism associated with oncological risk and increased risk of autoimmune thyroiditis.

ринная форма гомеостаза является общепризнанной. Предпосылкой иммунологических нарушений у детей дошкольного возраста с ДУЩЖ является дефицит тиреоидных гормонов на уровне клеточного метаболизма, так как функциональная активность увеличенной ЩЖ нередко снижена.

На распространенность ДУЩЖ и состояние ЩЖ влияют геохимические факторы: дефицит йода в окружающей среде, определенное содержание в почве таких микроэлементов, как йод, кобальт, медь, марганец, стронций [3]. По содержанию йода в окружающей среде и результатам осмотра детей школьного возраста (60-70-е годы) Воронеж являлся неэндемичным по зобу районом [3, 8].

Дети дошкольного возраста в Воронеже обследованы с целью выявления ДУЩЖ впервые. За последние годы экологическая ситуация в городе значительно ухудшилась [9].

Осмотрено 434 ребенка в возрасте 4-7 лет в произвольно выбранных детских комбинатах, 80 пациентов прошли полное клинико-лабораторное обследование. Дети с эхографическими признаками тиреоидита и выявленными антителами к

Таблица 1

Содержание тиреоидных гормонов в крови у детей дошкольного возраста в зависимости от степени ДУЩЖ ( $M \pm m$ )

| Группа                       | $T_3$ , нмоль/л | $T_4$ , нмоль/л | ТТГ, мЕД/л      |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Контроль — К ( $n = 17$ )    | $2,16 \pm 0,1$  | $129 \pm 3$     | $1,86 \pm 0,17$ |
| I степень ДУЩЖ ( $n = 28$ )  | $2,22 \pm 0,07$ | $116 \pm 4$     | $1,89 \pm 0,12$ |
| II степень ДУЩЖ ( $n = 35$ ) | $2,10 \pm 0,07$ | $104 \pm 4$     | $2,38 \pm 0,16$ |
| $P_{K-I}$                    | $>0,05$         | $<0,01$         | $>0,05$         |
| $P_{I-II}$                   | $>0,05$         | $<0,05$         | $<0,05$         |
| $P_{K-II}$                   | $>0,05$         | $<0,001$        | $<0,05$         |

тиреоглобулину не вошли ни в одну из сравниваемых групп. Все дети — воспитанники детских дошкольных учреждений, расположенных на оживленных автомагистралях, вблизи мощной теплоэлектроцентрали и крупного промышленного района. По данным Городской санэпидстанции, содержание в воздухе угарного газа, промышленной пыли на протяжении последнего десятилетия здесь постоянно превышает ПДК в 4-10 раз; содержание меди, свинца, марганца, кобальта, хрома, цинка в почве и листьях деревьев превышает ПДК от 1,5 до 1000 раз [9].

Целью настоящей работы являлась оценка иммунного статуса у детей дошкольного возраста в зависимости от степени ДУЩЖ, наличия клинико-лабораторных признаков гипотиреоидного состояния с анализом возможных корреляций между уровнем тиреоидных гормонов в крови и показателями клеточного и гуморального иммунитета.

## Материалы и методы

Концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ) определяли стандартным методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого тест-набора. Содержание трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ), антител к тиреоглобулину — на диагностических тест-наборах отечественного производства. Оценка иммунного статуса включала следующие показатели: определение клеточного звена иммунитета методом розеткообразования, содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, фагоцитарной активности нейтрофилов. Определяли наличие иммунологической недостаточности, выделяя три ее степени по содержанию отдельных субпопуляций лимфоцитов [2]. При снижении количества иммуноцитов до 33% от нормы диагностировали иммунологическую недостаточность I степени, при снижении от 34 до 66% — II степени, дефицит иммуноцитов более 66% расценивали как иммунологическую недостаточность III степени. При этом ориентировались на абсолютное количество иммуноцитов в крови.

Все показатели обрабатывали методами вариационной статистики.

## Результаты и их обсуждение

ДУЩЖ выявлено у 35% дошкольников. I степень увеличения отмечена у 62% пациентов, II степень — у 38%, одинаково часто у мальчиков и у девочек. Признаков клинического гипотиреоза у детей с I степенью ДУЩЖ не выявлено. При II степени ДУЩЖ тщательное обследование позволило выявить клинические признаки дефицита тиреоидных гормонов у 34% обследованных. Уровень ТТГ у детей со II степенью ДУЩЖ достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем и группой детей с I степенью ДУЩЖ (но

тем не менее был в пределах нормальных значений), содержание  $T_4$  достоверно ниже по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ) и пациентами с I степенью ДУЩЖ ( $p < 0,05$ ), но также не выходило за пределы нормы. Анализ результатов гормонального спектра подтверждает наличие у детей со II степенью ДУЩЖ гипотиреоидного состояния (табл. 1).

В клинической картине в ряде случаев имели место сухость и желтушное окрашивание кожи вследствие снижения каротинсвязывающей функции печени, сухость и ломкость волос, склонность к брадикардии или артериальной гипотензии, приглушенность тонов и систолический шум на верхушке и в точке Боткина при аускультации сердца, электрокардиографические признаки нарушения обменных процессов в миокарде, склонность к запорам, у одного ребенка — легкой степени задержка интеллектуального развития. Из биохимических показателей с большим постоянством отмечалась гиперхолестеринемия, которая имела прямую положительную зависимость от степени ДУЩЖ и от наличия и степени дефицита тиреоидных гормонов. Таким образом, у 34% детей со II степенью ДУЩЖ мы диагностировали легкую форму гипотиреоидного состояния (при сравнении с контрольной группой).

С целью трактовки иммунологических показателей и проведения корреляционного анализа мы разделили всех детей на 3 группы: 1-я группа — здоровые дети без признаков увеличения ЩЖ, 2-я — дети с I степенью ДУЩЖ, 3-я группа — дети со II степенью ДУЩЖ. Все пациенты с неотягощенным преморбидным фоном, который мог бы обусловить выявленные изменения иммунного статуса. У детей дошкольного возраста с ДУЩЖ имеют место односторонние иммунологические нарушения по типу гипофункции с поражением преимущественно клеточного звена иммунитета (табл. 2).

Выявлено достоверное снижение общего количества Т-лимфоцитов ( $T_n$ ), Т-хелперов ( $T_h$ ), Т-супрессоров ( $T_c$ ), В-лимфоцитов ( $B_n$ ), увеличение содержания О-лимфоцитов ( $O_n$ ). Имеющиеся иммунологические нарушения достоверно прогрессивно усугубляются у детей от 2-й к 3-й группе. Имеет место достоверная тенденция к снижению уровня IgG у пациентов 2-3-й группы. Выявлена тесная корреляционная зависимость ( $r$ ) между уровнем  $T_4$  в крови и показателями иммунного статуса, причем наиболее высокое значение отмечено при анализе клеточного звена иммунитета ( $r$  от 0,95 до 0,99) и несколько меньше ( $r = 0,72$ ) при анализе содержания IgG в сыворотке крови. Корреляционной зависимости между уровнем ТТГ и содержанием IgG выявлено не было. Однако отмечена тесная обратная корреляционная зависимость между уровнем ТТГ и содержанием иммуноцитов в крови ( $r$  от -0,75 до -0,92).

## Выводы

1. ДУЩЖ у дошкольников Воронежа занимает в настоящее время одно из ведущих мест в струк-

Особенности иммунного статуса у детей дошкольного возраста с ДУЩЖ ( $M \pm m$ )

| Показатель                                   | Группа                   |                         |                          | p                                                           |
|----------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                              | контрольная — К (n = 20) | I степень ДУЩЖ (n = 17) | II степень ДУЩЖ (n = 28) |                                                             |
| $T_4$ , $10^9$ /л<br>(Е-РОК)                 | $2,17 \pm 0,09$          | $1,59 \pm 0,11$         | $1,01 \pm 0,11$          | <0,001 (К-I)<br><0,001 (II-III)                             |
| $T_4$ , $10^9$ /л<br>( $T_{\text{ФР}}$ -РОК) | $1,55 \pm 0,12$          | $1,15 \pm 0,09$         | $0,64 \pm 0,07$          | <0,01 (К-I)<br><0,001 (I-II)                                |
| $T_4$ , $10^9$ /л<br>( $T_{\text{ФЧ}}$ -РОК) | $0,65 \pm 0,02$          | $0,44 \pm 0,04$         | $0,36 \pm 0,06$          | <0,001 (К-I)<br>>0,05 (I-II)                                |
| $B_{\text{Л}}$ , $10^9$ /л<br>(М-РОК)        | $0,40 \pm 0,02$          | $0,28 \pm 0,03$         | $0,21 \pm 0,03$          | <0,001 (К-I)<br>>0,05 (I-II)                                |
| $O_{\text{Л}}$ , %                           | $23 \pm 2,0$             | $31 \pm 2,6$            | $33 \pm 2,8$             | <0,05 (К-I)<br><0,01 (К-II)<br>>0,05 (I-II)                 |
| IgG                                          | $7,56 \pm 0,47$          | $5,28 \pm 0,51$         | $5,90 \pm 0,44$          | <0,01 (К-I)<br>>0,05 (I-II)                                 |
| IgA                                          | $0,93 \pm 0,09$          | $0,68 \pm 0,13$         | $1,01 \pm 0,13$          | <0,01 (К-II)<br>>0,05 (К-I)<br>>0,05 (I-II)                 |
| IgM                                          | $1,13 \pm 0,26$          | $0,89 \pm 0,17$         | $1,03 \pm 0,15$          | >0,05 (К-II)<br>>0,05 (К-I)<br>>0,05 (I-II)<br>>0,05 (К-II) |

Примечание.  $T_{\text{ФР}}$  — Т-теофиллинрезистентные,  $T_{\text{ФЧ}}$  — Т-теофиллинчувствительные.

туре детской заболеваемости, что связано со значительным ухудшением экологии, изменением сбалансированного соотношения таких микроэлементов в окружающей среде, как йод, кобальт, медь, марганец, стронций.

2. Функциональное состояние увеличенной ЩЖ у дошкольников, проживающих в условиях экологического неблагополучия, нередко снижено, т.е. имеет место относительный гипотиреоз.

3. Дефицит тиреоидных гормонов является причиной иммунологической недостаточности с депрессией клеточного звена иммунитета, гипомуноглобулинемией класса G.

4. Степень иммунологической недостаточности зависит от степени увеличения ЩЖ, наличия клинко-лабораторного гипотиреоидного состояния. Выявлена тесная корреляционная зависимость между уровнем  $T_4$ , ТТГ и показателями иммунного статуса.

5. Дефицит иммуноцитов в крови у детей с гиперплазией ЩЖ и неотягощенным преморбидным фоном может служить дополнительным лабораторным критерием гипотиреоза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Петеркова В. А., Кондор В. И. и др. // Пробл. эндокринол. — 1992. — Т. 38, № 4. — С. 21.
2. Земсков А. М., Земсков В. М. // Справочник оперативной информации по клинической иммунологии и аллергологии. — Воронеж, 1993. — С. 16-17.
3. Ковальский В. В. // Геохимическая экология. — 1992. — Т. 38, № 4. — С. 221-225.
4. Курмачева Н. А. // Пробл. эндокринол. — 1992. — Т. 38, № 4. — С. 17.

5. Олейник В. А., Беникова Е. А. // Там же. — С. 13-14.
6. Пашина Н. Б., Дубасова Е. П., Асмадовская Л. В., Исаева С. А. // Всероссийский съезд эндокринологов, 2-й: Тезисы докладов. — Челябинск, 1991. — С. 308.
7. Соколовская В. Н. Ювенильное увеличение щитовидной железы: (Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидные взаимоотношения. Диагностика. Терапия): Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1986.
8. Уланова Л. Н., Сычева Е. К., Немых В. И. и др. // Совершенствование помощи детям на этапах медицинского обслуживания: Тезисы докладов Воронеж. обл. конф. педиатров. — Воронеж, 1992. — С. 110-112.
9. Экологический информационный бюллетень. — Воронеж, 1992.

Поступила 08.06.94

L. N. Ulanova, A. M. Zemskov, V. I. Knyazev - THE IMMUNE STATUS OF PRESCHOOL CHILDREN WITH DIFFUSE ENLARGEMENT OF THE THYROID UNDER ECOLOGICALY ADVERSE CONDITIONS

**Summary.** A total of 434 children aged 4 to 7 living under ecologically adverse conditions were examined. Diffuse enlargement of the thyroid was detected in 35% of children (I degree in 62%, II degree in 38%), with equal frequency in boys and girls. This research was aimed at assessing the immune status of children with enlargement of the thyroid of different degree and at estimation of the functional activity of the thyroid by clinical and laboratory signs ( $T_3$ ,  $T_4$ , TTH, whose concentrations were measured by standard radioimmunoassay and enzyme immunoassay). Preschool children with diffuse enlargement of the thyroid presented with immunocyte depression in the blood, which was evidently a result of thyroid hormone deficiency at the level of cellular metabolism, because the function of the enlarged thyroid was frequently reduced, that is, compensated or decompensated hypothyroid state was present. Immunologic disturbances depended on the degree of diffuse enlargement of the gland and on the presence and degree of thyroid activity reduction. A close correlation between blood  $T_4$  and TTH levels and immunity status parameters was detected.

А. П. Калинин, О. П. Сидорова, Т. С. Камынина, Г. Ю. Цыплакова, Л. Б. Голубева

**ДИГИТОПАЛЬМАРНАЯ ДЕРМАТОГЛИФИКА У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ**Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского  
(дир. — проф. Г. А. Оноприенко)

Диффузный токсический зоб является аутоиммунным заболеванием, обусловленным повышенной секрецией гормонов щитовидной железы. В патогенезе болезни играют роль иммуногенетические и средовые факторы, что позволяет считать диффузный токсический зоб мультифакториальным заболеванием [4-6, 9]. Описаны семьи, в которых диффузный токсический зоб встречается в нескольких поколениях. Однако большинство случаев являются спорадическими. Для изучения мультифакториальных заболеваний, или болезней с наследственным предрасположением, используется маркерный подход, заключающийся в исследовании особенностей распределения менделирующих и неменделирующих признаков у пробандов, в семьях, в различных популяциях. В качестве маркеров могут быть использованы группа крови АВ0, резус-фактор, антигены гистосовместимости [1, 2, 6]. Кроме того, с этой целью применяют дерматоглифику [1, 2]. Для дерматоглифики характерны комплексность, обусловленная множеством параметров, входящих в ее состав, полигенный тип наследования их. Параметры дерматоглифики отличаются стабильностью в постнатальном периоде жизни человека, высокой групповой и индивидуальной изменчивостью. Выявлена бедность кожных узоров у больных диффузным токсическим зобом [7, 8]. Возможно ассоциация заболевания с параметрами дерматоглифики обусловлена идентичностью онтогенетического развития пораженных органов и кожи. Как известно, кожа развивается из эктодермы. Парафолликулярные клетки щитовидной железы также образуются из этого зародышевого листка.

Целью работы явилось определение характерных дерматоглифических изменений у больных диффузным токсическим зобом.

**Материалы и методы**

Материалом для исследования явились отпечатки ладонных поверхностей 86 больных диффузным токсическим зобом. Отпечатки ладоней получали при помощи типографской краски на бумаге контактным способом. Изучение их проводили с помощью лупы. Гребневый счет определяли под микроскопом МБИ С-2 при увеличении 1×8. Анализировали частоту дуг, радиальных, ульнарных петель и завитков. Определяли показатели встречаемости основных типов узоров на тенаре, I, II, III, IV ладонных подушечках, гипотенаре, а также положение осевых ладонных трирадиусов. Определялся пальцевой и ладонный гребневый счет. Статистическая обработка изучаемых показателей проведена с помощью *t*-критерия Стьюдента. В качестве контроля использованы данные литературы [3].

**Результаты и их обсуждение**

В табл. 1 представлена частота встречаемости различных положений осевых ладонных трирадиусов у больных диффузным токсическим зобом.

Отмечено дистальное смещение осевого ладонного трирадиуса у обследованных больных. Изменения были статистически достоверными по сравнению с контрольными данными. Установлено, что наиболее частыми вариантами положения осевого ладонного трирадиуса у больных диффузным токсическим зобом являются трирадиусы *t'* и *t''*. Трирадиус *t'* чаще определяли у женщин по сравнению с мужчинами (у 54,0 и 34,3%, в контроле — у 28,3 и 20,9%), в то время как *t''* — у мужчин (у 14,3 и 6,3%, в контроле — у 13 и 2,4%). Частота встречаемости трирадиуса *t* была значительно снижена у больных диффузным токсическим зобом независимо от половой принадлежности и составила 51,4% у мужчин, 34,8% у женщин по сравнению с 62,2 и 55,1% у здоровых.

В табл. 2 представлена частота встречаемости поперечной ладонной складки и дистального положения осевого ладонного трирадиуса (более 57°) у больных диффузным токсическим зобом. Повышение частоты встречаемости дистального положения осевого ладонного трирадиуса установлено как в общей группе больных, так и при дифференцированной оценке этой дерматоглифической детерминанты у мужчин и женщин. На левой руке он был идентифицирован в 5 раз чаще, на правой — вдвое чаще по сравнению со здоровыми индивидуумами. На обеих руках его определяли с меньшей частотой (у 11,4% больных по сравнению с 8% у здоровых).

При рассмотрении частоты обнаружения дистального положения осевого ладонного трирадиуса в зависимости от пола установлено, что данная дерматоглифическая детерминанта (идентифицированная у 20% мужчин и 8% женщин) в большей степени характеризует принадлежность

Таблица 1

Частота (в %) различных положений осевых ладонных трирадиусов у больных диффузным токсическим зобом и в контрольной группе

| Признак       | Больные             |                     | Контрольная группа   |                      |
|---------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
|               | мужчины<br>(n = 20) | женщины<br>(n = 66) | мужчины<br>(n = 189) | женщины<br>(n = 187) |
| <i>t</i>      | 51,4                | 34,8**              | 62,25                | 55,08                |
| <i>t'</i>     | 34,3                | 54,5**              | 20,95                | 28,34                |
| <i>t''</i>    | 14,3*               | 6,3                 | 13,3                 | 2,41                 |
| <i>tt'</i>    | 0                   | 0,9**               | 8,75                 | 8,02                 |
| <i>tt''</i>   | 0                   | 0                   | 2,39                 | 4,01                 |
| <i>t't''</i>  | 0                   | 2,7                 | 0                    | 0                    |
| <i>tt't''</i> | 0                   | 0                   | 0,27                 | 0,27                 |
| 0             | 0                   | 0                   | 1,06                 | 1,87                 |
| <i>t't'</i>   | 0                   | 0,9                 | 0                    | 0                    |

\* *p* < 0,05.\*\* *p* < 0,001.

Таблица 2

Частота (в %) поперечной ладонной складки и дистального положения осевого ладонного трирадиуса у больных диффузным токсическим зобом и в контрольной группе

| Признак                        | Больные<br>(n = 86) | Контроль<br>(n = 376) |
|--------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Поперечная ладонная складка:   |                     |                       |
| только слева                   | 0                   | 0,27                  |
| только справа                  | 0                   | 0                     |
| с обеих сторон                 | 0                   | 0,8                   |
| Всего...                       | 0                   | 1,07                  |
| Дистальный ладонный трирадиус: |                     |                       |
| только слева                   | 16,1*               | 3,19                  |
| только справа                  | 6,8                 | 3,19                  |
| с обеих сторон                 | 4,3                 | 2,3                   |
| Всего...                       | 11,4                | 8,21                  |

\*  $p < 0,001$ .

Таблица 3

Частота (в %) ладонных узоров у больных диффузным токсическим зобом и в контрольной группе

| Признак   | Больные             |                     | Контрольная группа   |                      |
|-----------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
|           | мужчины<br>(n = 20) | женщины<br>(n = 66) | мужчины<br>(n = 189) | женщины<br>(n = 187) |
| Гипотенар | 22,2                | 35,1                | 32,63                | 29,58                |
| Тенар:    |                     |                     |                      |                      |
| I         | 2,7*                | 2,4**               | 12,8                 | 9,89                 |
| II        | 3,03                | 2,6                 | 6,91                 | 1,34                 |
| III       | 34,48               | 40,9                | 37,47                | 33,42                |
| IV        | 63,3                | 50,9                | 49,19                | 43,97                |

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,001$ .

к мужскому полу. Достаточно отметить, что частота встречаемости его у мужчин на обеих руках в 11 раз превышала идентичный показатель у здоровых (18,2 и 1,8%), на левой — более чем в 2 раза. У женщин суммарная частота обнаружения осевого ладонного трирадиуса была умеренно сниженной и составила 8,9% по сравнению с 10,7% у здоровых. При дифференцированной оценке этой дерматоглифической детерминанты на обеих ладонях установлено, что на левой руке дистальный осевой ладонный трирадиус у них встречался приблизительно в 8 раз чаще (у 19,6% по сравнению с 2,6% у здоровых). Поперечная ладонная складка у обследованных больных не была обнаружена.

В табл. 3 представлена частота ладонных узоров у больных диффузным токсическим зобом. Как видно, при заболевании отмечается статистически достоверное снижение частоты обнаружения узоров на гипотенаре. Среди мужчин узоры были отмечены у 2,7% (в контрольной группе — у 12,8%;  $p < 0,05$ ), среди женщин — у 2,4% (в контрольной группе — у 9,89%;  $p < 0,001$ ). У мужчин также наблюдалось уменьшение частоты узоров на гипотенаре, II и III ладонных подушечках.

Исследование частоты встречаемости моно-морфных рук у больных диффузным токсическим зобом не позволило выявить статистически значимых различий показателей у больных по сравнению с контрольными данными. Достоверных различий в распределении кожных узоров на пальцах рук, а также величины общего пальцевого и ладонного гребневого счета у больных по сравнению со здоровыми индивидуумами не получено.

Таким образом, результаты изучения качественных и количественных аспектов дигитопальмарной дерматоглифики свидетельствуют о наличии специфических генетических детерминант, в том числе связанных с полом, которые могут наследоваться родственниками пробанда и являться маркерами предрасположенности к диффузному токсическому зобу.

## Выводы

1. Диффузный токсический зоб характеризуется как качественными, так и количественными изменениями дигитопальмарной дерматоглифики. Специфичными являются дистальное смещение осевого ладонного трирадиуса и низкая частота узоров на тенаре.

2. Характерные для диффузного токсического зоба дерматоглифические параметры являются факторами риска по заболеванию при медико-генетическом консультировании пробандов и их родственников.

## ЛИТЕРАТУРА

- Беневоленская Л. И., Мыкоткин В. А., Ондрашек М., Гермер Б. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. — М., 1989.
- Бочков Н. П., Захаров А. Ф., Иванов В. И. Медицинская генетика. — М., 1984.
- Бураковский Г. Г. Клинико-дерматоглифический анализ семей,отягощенных болезнью Дауна: Дис... канд. мед. наук. — 1974.
- Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека: (HLA-DR — теория, клиника, практика). — М., 1986.
- Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1986.
- Шабалин В. П., Серова Л. Д. Клиническая иммунология. — Л., 1988.
- Arriyo M. H., Aubert L. // Ann. Endocr. (Paris). — 1970. — Vol. 31, № 4. — P. 681-686.
- Ciovimache M., Dumitriu L., Mogos G. et al. // Rev. roum. Med. Endocr. — 1986. — Vol. 24, № 3. — P. 171-183.
- Volpe R., Iitaka M. // Exp. clin. Endocr. — 1991. — Vol. 97, № 213. — P. 133-138.

Поступила 02.11.94

A. P. Kalinin, O. P. Sidorova, T. S. Kamynina, G. Yu. Tsyplakova, L. B. Golubeva — DIGITOPALMAR DERMATOGLYPHICS IN PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER

**Summary.** Dermatoglyphic parameters were studied in 86 patients with diffuse toxic goiter (66 women and 20 men). Palmar impressions were obtained with printing ink by contact method on paper. The position of the axial palmar triradius, skin pattern on the fingers and palm surfaces were assessed, digital and palmar crest count was analyzed. A statistically reliable distal dislocation of the axial palmar triradius and low incidence of patterns on the thenar were detected. Dermatoglyphic parameters characteristic of diffuse toxic goiter indicate that it is a genetically determined disease and may be used in medicogenetic counselling.

© Д. Е. ШИЛИН, И. Г. СИЧИНАВА, 1995

УДК 616-056.735-055.25-02:616.432-006

Д. Е. Шилин, И. Г. Сичинаева

## ПРЕПУБЕРТАТНЫЙ ГИГАНТИЗМ У ДЕВОЧКИ С ОПУХОЛЬЮ ГИПОФИЗА

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина)  
Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Контроль за нормальным ростом ребенка — одна из первоочередных задач детского эндокринолога. Наиболее распространенной аномалией роста являются разнообразные варианты его задержки, выявляемые у 3% детей. Значительно реже поводом для визита к врачу служит высокорослость. Самая неблагоприятная для здоровья и жизни причина гигантизма у детей — состояния, сопровождаемые гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ). В педиатрической практике последние, по общему признанию, составляют эндокринный раритет [3, 5, 6].

Так, по данным 11-летних наблюдений более чем за 800 детьми в Амбулаторном центре детской эндокринологии университетского госпиталя North Shore в США [5], в структуре патологии роста частота высокорослости составила 2,5% — примерно 75 случаев на 100 000 детского населения. При этом на каждый случай обращения за консультацией по поводу чрезмерного роста приходилось около 40 обращений в связи с его задержкой. Истинный гигантизм установлен только у каждого 5-го ребенка с необычно высоким ростом, или менее чем в 0,5% среди детей с отклонениями в длине тела. С другой стороны, по данным М. И. Балаболкина, только у 9% больных акромегалией дебют заболевания приходится на возраст до 20 лет [1]. Эти статистические сведения еще раз под-

черкивают чрезвычайную редкость заболеваний, протекающих с патологическим превышением роста в детстве.

Приводим собственное наблюдение.

Больная М. из Белгородской области впервые госпитализирована в отделение детской эндокринологии Центральной клинической больницы № 3 МПС в возрасте 9 лет 1 мес с жалобами на опережение в физическом развитии, увеличение размера стоп (за последний год сменила обувь с 38-го на 41-й размер), преждевременное лобковое оволосение и головную боль в течение года.

Из семьи, где много высокорослых родственников по линии отца: у деда, родного брата, его взрослой дочери рост 180 см, у отца — 187 см, у брата-сиса 16 лет — 184 см. Рост матери 170 см. Расчетный финальный рост пациентки по росту родителей  $172 \pm 10$  см.

У матери 1-я беременность (мальчик) завершилась мертворождением (ножное предлежание, выпадение пуповины); от 2-й беременности — сын с длиной тела при рождении 52 см, оперирован по поводу двустороннего крипторхизма. Девочка — от 3-й нормально протекавшей беременности, когда матери был 31 год, отцу — 35 лет; роды на 42-й неделе беременности, без осложнений при рождении, масса 4300 г, длина 54 см — нормальные для гестационного возраста. Раннее развитие без особенностей, с 2 лет — частые ОРВИ, в 2,5 года — ветряная оспа.

Из анамнеза заболевания известно, что в физическом развитии опережала сверстников с первых лет жизни, при этом гигантизм (когда фактический рост превысил крайний предел половозрастной нормы плюс 3 стандартных отклонения) сформировался к 3 годам жизни (рис. 1, а), а патологическое опережение темпов роста прослеживалось с 1,5-2 лет (рис. 1, б). Родителей в связи с семейной высокорослостью это не беспокоило, но заставило впервые обратиться к педиатру-эндокринологу по месту жительства в возрасте ребенка 8,5 лет, когда за полгода до этого дебютировало преждевременное пубархе и появились цефалгии.

При поступлении девочка 9 лет физически развита на 18 лет: рост 172 см опережает среднюю нормальную для паспортного возраста величину (134 см) на 38 см и уже находится на финальном генетически прогнозируемом уровне. Нормированное отклонение (standard deviation score, SDS) ее фактического роста составило +6,1  $\sigma$ , а темпов роста за последний год (12 см) — +8,7  $\sigma$ . Масса тела 58,5 кг (норма на рост).

При осмотре habitus — признаки акромегалоидизации: черты лица грубые, выраженные надбровные дуги, укрупненный нос, диастема, макроглоссия, массивная выступающая нижняя челюсть, укрупненные стопы. Умеренно выражены стигмы дизэмбриогенеза (диспластические ушные раковины, узкий лоб, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм глазных щелей и сосков, двойное искривление грудины — килевидная с ложкообразным вдавлением в нижней трети, западение верхних ребер справа, сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника, плоскостопие, деформация стоп, сандалевидная щель). Гипергидроз кожных покровов по верхнему типу, обилие мелких «родимых пятен» на спине. По внутренним органам — без особенностей, за исключением транзиторной тахикардии (до 92-98 в минуту) и артериальной гипотонии (до 90 и 60 мм рт.ст.). В неврологическом статусе (по заключению специалиста) — заторможенность, медлительность, моторная неловкость, легкая правосторонняя пирамидная недостаточность (опущение угла рта, сглаженность носогубной складки, асимметрия оскала, девиация языка), периферическая цервикальная недостаточность слева (гипотония и гипотрофия мышц шеи), преобладание

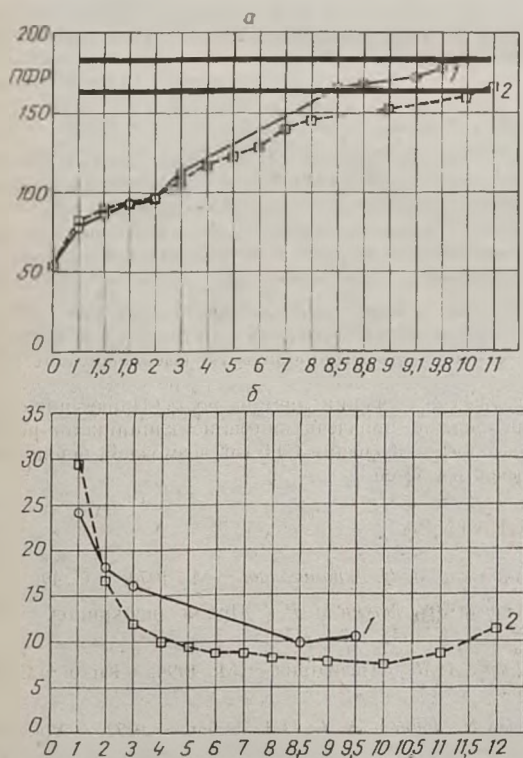


Рис. 1. Показатели возрастной динамики роста больной М. (1) по отношению к предельной границе нормы (плюс 3 стандартных отклонения); 2).

ПФР — прогнозируемый (по росту родителей) финальный рост ( $172 \pm 10$  см). По оси ординат — абсолютные величины роста (в см; а), темпы прироста (в см/год; б); по оси абсцисс — возраст (в годах).

сухожильных рефлексов на левой ноге. Щитовидная железа не пальпируется, клинически — эутиреоз. Симптомы Хвостека и Труссо отрицательные, судорог в анамнезе не было. Половая формула:  $Ma_0P_1Ax_0Me_0$ . Пропорции и оволосение тела, строение наружных половых органов — по женскому типу. Выделений из сосков молочных желез нет.

Клинические анализы крови и мочи без особенностей. В биохимическом анализе крови — значительное повышение активности щелочной фосфатазы (604 ед/л при норме до 220 ед/л) при отсутствии отклонений остальных рутинных показателей и глюкозотолерантного теста. Половой хроматин 16%, кариотип 46, XX. Величина экскреции 17-кетостероидов с мочой (трижды) — в норме.

Костный возраст соответствует 10 годам. Прогноз финального роста по костному возрасту [4] — 204,5 см (+3,25  $\sigma$  к среднему генетически прогнозируемому). Рентгенологически толщина мягких тканей стопы (скрининг на акромегалию [2]) увеличена до 23 мм (норма для взрослых женщин 21 мм), небольшое обызвествление по ходу пяточных сухожилий. На рентгенокраниограмме — резкая гиперпневматизация основной пазухи, турецкое седло 10×6 мм не изменено. При компьютерной томографии головного мозга объемных образований не обнаружено, отмечен гиперостоз внутренней пластинки правой теменной кости.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, почек, надпочечников и сердца спланхномегалии не выявлено — размеры органов соответствуют физическому развитию. При эхокардиографии установлен пролапс митрального клапана. При УЗИ щитовидной железы объем железы не увеличен (9,6 мл), структура паренхимы однородная. При УЗИ малого таза размеры матки и яичников соответствуют препубертатным, структура овариальной ткани гетерогенная, фолликулы не визуализируются.

ЭЭГ: умеренные общемозговые изменения (дезорганизация  $\alpha$ -ритма, диффузное распределение  $\beta$ -активности, реакция активации на открывание глаз снижена). Эхоэлектронорама — без смещения срединных структур мозга, отчетливые признаки повышения внутричерепного давления.

Заключение окулиста: без патологии; ЛОР-врача: хронический тонзиллит; детского гинеколога: первичной патологии половых органов нет.

Клинико-anamnestические данные (резкое ускорение темпов линейного роста, акромегалоидизация) и инструментальные признаки (утолщение мягких тканей стопы, внутричерепная гипертензия) у девочки 9 лет с гигантизмом и ранним пубертатом (без существенного опережения созревания скелета, без пороков развития половых органов и без гиперплазии надпочечников) требовали исключения первичной гипоталамо-гипофизарной патологии. Проведено специальное гормональное обследование (см. ниже), до получения результатов которого девочка была выписана.

Повторная госпитализация 8 мес спустя, в возрасте 9 лет 9 мес. За это время рост увеличился еще на 6 см, костный возраст прогрессировал на 1 год, паховое оволосение достигло P<sub>3</sub>. Отрицательной динамики со стороны других клинических и рутинных параклинических данных, на рентгенокраниограмме, глазном дне и при УЗИ внутренних органов не отмечено. Сохранился генитальный инфантилизм.

По данным радиоиммунологического анализа (доц. Г. В. Ибрагимов) в крови резко повышен утренний уровень СТГ — 50,93 и 53,79 мкг/л (норма до 10 мкг/л) и пролактина — 78,88 и 79,14 мкг/л (норма до 20 мкг/л).

Уровень СТГ после нагрузки глюкозой (рис. 2, а) достиг минимального значения (17,56 мкг/л; норма менее 5 мкг/л) через 300 мин; такая ослабленная реакция наблюдается при патологии соматотропной функции гипофиза. Ответная реакция СТГ на стимуляцию Л-ДОФА (см. рис. 2, а) также носила специфический извращенный характер: через 150 мин отмечено снижение уровня гормона на 60% от исходного, что типично для акромегалии [3, 5, 6]. Кривая значений пролактина после стимуляции церукалом (рис. 2, б) имела анергический тип (недостовольное повышение уровня всего на 9% через 90 мин, т.е. в пределах спонтанного ритма; для здоровых характерен многократный прирост уровня гормона через 15–30 мин). Таким образом, все диагностические пробы имели патологический характер, присущий центральному нарушению регуляции гипофизарных гормонов из семейства соматоматотропинов.

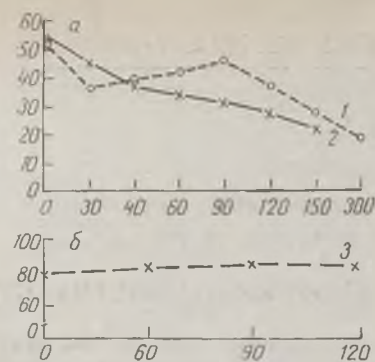


Рис. 2. Динамика уровня СТГ (а) и ПРЛ (б) при диагностических пероральных тестах с глюкозой (75 г; 1), Л-ДОФА (500 мкг; 2) и церукалом (10 мг; 3).

По оси ординат — концентрация гормонов в сыворотке крови (в мкг/л); по оси абсцисс — время после введения тестирующего препарата (в мин).

Содержание гонадотропинов (ФСГ 9,48 МЕ/л, ЛГ 2,03 МЕ/л), их отношение (ФСГ/ЛГ 4,67) и концентрация эстрадиола (11,7 пмоль/л) в периферической крови соответствует картине начала полового созревания.

Обнаруженные гормональные изменения, свидетельствующие о наличии смешанной опухоли гипофиза, явились весомым основанием для динамической ревизии его морфологического состояния с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии. При компьютерной томографии в гипофизарной ямке визуализируется объемное образование (округлой формы, диаметром 11 мм, повышенной до 40 ед. Н плотности), интенсивно накапливающее контрастное вещество; параселлярная цистерна расширена. При магнитно-резонансной томографии наличие эндоселлярной аденомы гипофиза подтверждено.

Заключительный диагноз: интраселлярная соматотропин-пролактинпродуцирующая аденома гипофиза, хроническая внутричерепная гипертензия у девочки 9 лет с клиникой гигантизма-акромегалии-раннего пубертата. Назначено комбинированное медикаментозное (парлоделом) и лучевое (протонолечение) лечение.

Таким образом, особенностями случая следует признать формирование гипофизарной опухоли со смешанной гормональной продукцией у девочки задолго до начала пубертата — с 2–3-летнего возраста, тогда как ранее подобные казуистические для детского возраста описания значительно чаще касались мальчиков-подростков [3, 6].

Дифференциальная диагностика гигантизма сложна, включает более 40 патологических состояний (см. Приложение) и семейно-конституциональную высокоскорость. Но в отличие от соматотропиномы все они протекают без первичных нарушений секреции гормона роста. Приведенное наблюдение должно привлечь внимание клиницистов-педиатров к патологии секреции СТГ как возможной причине высокоскорости у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Акромегалия. — М., 1974. — С. 49.
2. Бухман А. И., Авакян М. Р. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — № 5. — С. 6–11.
3. ДиGeorge А. М. // Педиатрия. — М., 1994. — Кн. 6. — С. 370–373.
4. Bayley N., Pinneau S. E. // J. Pediat. — 1952. — Vol. 40. — P. 432–441.
5. Lifshitz F., Zandsbergs S. // Pediatric Endocrinology. — New York, 1985. — P. 3–36.
6. Zachmann M., Prader A. // Clinical Endocrinology; Theory and Practice. — Berlin; Heidelberg, 1986. — P. 133–134.

**Генетические синдромы (с.), сопровождаемые избыточным ростом**

Акромегалиоз, cutis verticis gyrata, лейкома Амелия, расщепленная верхняя губа/небо, гидроцефалия, колобома радужки  
 Бекунга-Видеманна (Beckwith-Wiedemann) с. (син.: EMG-с; пупочной грыжи-макроглоссии-гигантизма с.)  
 Билса (Beals) контрактурная арахнодактилия  
 Брахидактилии-симфалангизма с. (син.: брахидактилия, синдактилия, сколиоз, высокорослость)  
 Вивера (Weaver) с. (син.: камптодактилия, чрезмерно быстрый рост, необычное лицо)  
 Генерализованная липодистрофия (син.: Berardinelli липодистрофии с., Seip с.)  
 Гигантизм, опережение костного возраста, грубый крик (син.: Moreno-Zachai-Kaufman с.)  
 Гидроцефалия, высокорослость, кифосколиоз  
 Гипертрихоз, остеохондродисплазия  
 Гомоцистинурия  
 Ихтиоз, умственная отсталость, макросомия, колобомы (син.: ихтиоз, неврологические аномалии: Zunic-Kaye с.)  
 Карпотарзальный остеоз, нефропатия (син.: Thieffy-Shurtleff с.)  
 Кохена (Cohen) с. (син.: гипотония, ожирение, выступающие резцы)  
 Cutis laxa, расщепленное небо, необычное лицо Марфана (Marfan) с.  
 Марфаноидный с. множественных врожденных аномалий (син.: контрактурная арахнодактилия, дефекты сердца, глаз, центральной нервной системы)  
 Марфаноидный синдром с краниосиностомозом  
 Марфаноидный с. умственной отсталости, тип Fragoso-Cantu (син.: Fragoso-Cantu с.)

Маршалла-Смита (Marshall-Smith) с. (син.: ускоренное созревание скелета, медленный рост, ненормальное лицо; Shurtleff с.)

**Метагерия**

Миксомы, лентиги, эндокринная гиперфункция (син.: NAME с.)  
 Нево (Nevo) с.  
 Перлмана (Perlman) с. (син.: почечная дисплазия, опухоль Вильмса, фетальный гигантизм, гамартома)  
 Пигментный ретиинит, глухота, витилиго  
 Псевдомарфанизм (син.: Dinno-Shearer-Weisskopf с.)  
 Руваккабы-Мире (Ruvalkaba-Myhre) с. (син.: Сотоса с. + полипоз толстой кишки + пигментация кожи полового члена)  
 Симпсона-Голаби-Бемела (Simpson-Golabi-Behmel) с. (син.: Golabi-Rosen с.)  
 Склеростеоз (син.: кортикальный гиперостоз с синдактилией)  
 Стиклера (Stickler) с. (син.: наследственная прогрессирующая артрофальмопатия; Cervenka с.)  
 Тиби (Teebi) тип чрезмерно быстрого роста с.  
 Умственная отсталость, эпилепсия, "луковичный" нос  
 Хромосома 1, частичная дупликация 1 (q25-q32)  
 Хромосома 4, частичная дупликация 4p  
 Хромосома 8, трисомия 8 мозаицизм (син.: Warkany с.)  
 Хромосома 18, интерстициальная делеция 18p  
 Хромосома d/u, 47XXY (Klinefelter с.)  
 X-сцепленный гигантизм (син.: с. дисморфии-тип Симпсона; с. бульдога)  
 X-сцепленная умственная отсталость, марфаноидное сложение (син.: Lujan-Carlin-Lubs с.)  
 Церебральный гигантизм (син.: Sotos с.)  
 Церебральный гигантизм, челюстные кисти  
 Эдвардса-Гале (Edwards-Gale) с.

© И. П. ГОНЧАРОВ, 1995

УДК 616.441-07:616.154:577.175.444

Н. П. Гончаров

## ГОРМОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЛЕКЦИЯ)

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Создание методов радиоиммунологического анализа (РИА) с целью определения гормонов оказало решающее влияние на развитие современной эндокринологии и прежде всего тиреодологии. Начиная с 1973 г. методы РИА стали рутинными диагностическими методами определения тироксина ( $T_4$ ), трийодтиронина ( $T_3$ ) и тиреотропного гормона (ТТГ). Однако долгое время они давали возможность определять только фракции гормонов, связанных с транспортными белками, а РИА методы определения ТТГ не позволяли определять его низкие ( $< 0,1$  мМЕ/л) концентрации. Позже были разработаны варианты РИА, основанные на иммунометрическом принципе, с применением твердофазных носителей и моноклональных антител. Это позволило определять наряду с общими  $T_4$  и  $T_3$  также их свободные формы. А именно свободные  $T_4$  и  $T_3$  (с  $T_4$  и с  $T_3$ ) обеспечивают весь спектр биологической активности. Их определение является наиболее информативным в оценке функционального состояния системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. ИРМА принцип позволил повысить чувствительность метода определения ТТГ до 0,16 мМЕ/л. Такой уровень чувствительности удовлетворял клиницистов в оценке эутиреоидного состояния и гипотиреоза, однако он не позволял дифференцировать нормальный уровень ТТГ от субнормального у больных тиреотоксикозом.

В последнее десятилетие были созданы принципиально новые неизоотопные технологии гормонального иммуноанализа. Вначале была разработана система, основанная на использовании флюорометрического метода ("Аркус" или "Дельфия", Финляндия). В качестве меченого компонента используется европий, а регистрация сигнала производится на специально сконструированном флюорометре. Чувствительность этого метода при определении ТТГ была доведена до 0,03 мМЕ/л. Ограничение использования системы "Дельфия" у нас в стране связано с импортом дорогостоящих наборов.

Вторым вариантом неизоотопной технологии, который благодаря созданию российско-британской фирмы "Амеркард" полу-

чил распространение у нас в стране, является метод усиленной люминесценции (система "Амерлайт", Великобритания). Чувствительность метода при определении ТТГ была доведена до  $< 0,04$  мМЕ/л, а свободных форм  $T_4$  и  $T_3$  — до  $< 0,5$  пмоль/л. В основе метода усиленной люминесценции лежит классический конкурентный иммунометрический принцип. В случае определения  $sT_4$  и  $sT_3$  влияние транспортных связывающих белков ограничено использованием блокирующего агента. Принцип работы метода при определении ТТГ и  $sT_4$  схематично изображен на рис. 1 и 2. К принципиальным достоинствам неизоотопных методов относится возможность длительного (до 6 мес и более) использования наборов.

В настоящее время определение  $sT_4$  и ТТГ с использованием сверхчувствительного метода является стратегическим диагностическим подходом к оценке гормонального статуса щитовидной железы. В табл. 1 приведен пример интерпретации результатов при одновременном определении  $T_4$  и ТТГ, а на рис. 3 изображена схема диагностического алгоритма при

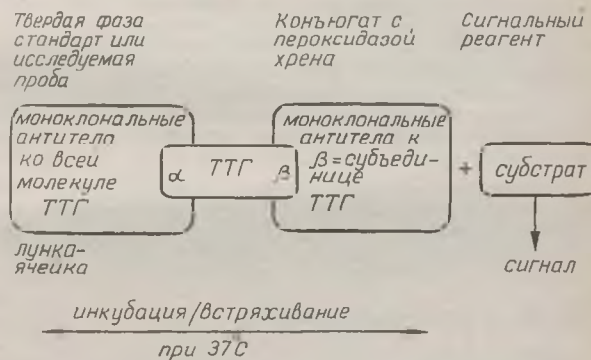


Рис. 1. Принципиальная схема определения ТТГ методом усиленной люминесценции (система "Амерлайт").

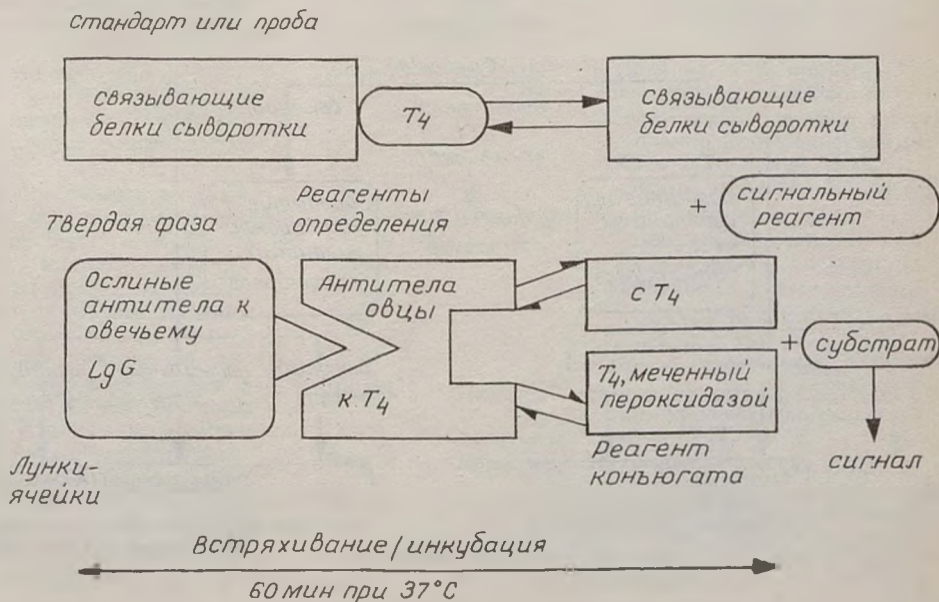


Рис. 2. Принципиальная схема определения  $sT_4$  методом усиленной люминесценции (система "Амерлайт").

Таблица 1

Пример интерпретации результатов при определении ТТГ и сТ<sub>4</sub> (пределы колебаний содержания ТТГ и сТ<sub>4</sub> в сыворотке крови здоровых людей, по данным лаборатории гормонального анализа ЭНЦ РАМН, составляют соответственно 0,1–3,5 мМЕ/л и 9–25 пмоль/л)

| Концентрация              |            | Функциональное состояние щитовидной железы                                      |
|---------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| сТ <sub>4</sub> , пмоль/л | ТТГ, мМЕ/л |                                                                                 |
| 16                        | 1,2        | Эутиреоидное состояние                                                          |
| 90                        | 0,1        | Гипертиреоз                                                                     |
| 40                        | 0,5        | Начало гипертиреоза? (Возможно, имеет место проведение заместительной терапии?) |
| 2                         | 98         | Гипотиреоз                                                                      |
| 6                         | 2          | Начало гипотиреоза? (Несовершенство метода определения ТТГ?)                    |
| 6                         | <0,2       | Гипопитуитаризм? (Несовершенный метод определения ТТГ?)                         |

использовании в качестве “стратегического” маркера только сТ<sub>4</sub>. Наряду с высокой чувствительностью, специфичностью, точностью к важным достоинствам системы “Амерлайт” необходимо также отнести ее высокую производительность. Один лаборант-оператор может в течение рабочего дня провести определение сТ<sub>4</sub> или ТТГ в 150 образцах сыворотки. Такая эффективность технологии делает ее незаменимой при проведении скрининговых программ, эпидемиологических исследований. При правильно организованной работе одна лаборатория в течение года может выполнить несколько десятков тысяч тестов. В случае использования классического РИА метода определения сТ<sub>4</sub> или ТТГ для выполнения такого объема работы потребовалось бы не менее 10 лабораторий. А это неизбежно ведет к снижению достоверности и надежности получаемых результатов за счет высокого (20% и выше) коэффициента вариации между индивидуальными лабораториями. Поэтому в случае оценки функции щитовидной железы в эпидемиологических исследованиях, где ожидаются субклинические изменения ее статуса, использование методов РИА практически неприемлемо.

К неизотопным методам определения гормонов относятся иммуноферментный вариант, а также чисто люминесцентный иммуноанализ, где в качестве меченого компонента используются акридин, люминол или изолюминол.

#### Определение общего тироксина (ТТ<sub>4</sub>)

Содержание ТТ<sub>4</sub> у здоровых людей (эутиреоидное состояние) составляет в среднем 104 нмоль/л (65–160 нмоль/л).

Его концентрация превышает уровень Т<sub>3</sub> в 60 раз. Как видно на рис. 4, основным специфическим транспортным белком, который имеет высокую аффинность (сродство) к Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>, является тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), хотя его сродство к Т<sub>4</sub> в 5 раз выше по сравнению с Т<sub>3</sub>. ТСГ циркулирует в крови в концентрации 160 мкг/мл и связывает 75% Т<sub>4</sub> и 85% Т<sub>3</sub>.

Вторым связывающим белком является преальбумин. Он имеет сравнительно низкую аффинность и связывает 15% Т<sub>4</sub> и только 3% Т<sub>3</sub>, при этом его сравнительно большая емкость достигается значимой концентрацией (250 мкг/мл).

Третьим белком, в равной степени (по 10%) связывающим Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>, является альбумин. Его содержание в крови составляет 3,5 г/мл, поэтому альбумин имеет огромную емкость к тиреоидным гормонам.

Хотя на долю сТ<sub>4</sub> приходится 0,03%, именно не связанная с белком фракция обеспечивает весь спектр его метаболической и биологической активности, включая обеспечение механизма обратной связи регуляции гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа.

#### Диагностическая значимость определения ТТ<sub>4</sub>

Количественное определение ТТ<sub>4</sub> в сыворотке крови до последнего времени служило основным гормональным параметром в оценке функции щитовидной железы. В подавляющем большинстве случаев при клинически выраженном гипертиреозе содержание Т<sub>4</sub> в крови общей циркуляции повышено, а при гипотиреозе – снижено. Нормальный диапазон содержания ТТ<sub>4</sub> при эутиреоидном состоянии составляет 65–160 нмоль/л со средним значением 104 нмоль/л.

Вместе с тем в ряде случаев уровень ТТ<sub>4</sub> в крови не отражает функциональное состояние щитовидной железы. К ним относятся:

– изменения связывающей способности тиреоидсвязывающих белков. Например, концентрация ТТ<sub>4</sub> в крови может быть повышена при увеличении их связывающей способности. Последнее может быть обусловлено генетически детерминированным увеличением содержания ТСГ, а также беременностью, приемом контрацептивных препаратов, содержащих производные эстрадиола, терапией эстрогенами.

В то же время уровень ТТ<sub>4</sub> в крови может быть снижен за счет снижения связывающей способности ТСГ. К этому приводят следующие патологические состояния: хронические тяжелые заболевания печени, нефротический синдром, генетически детерминированное снижение синтеза ТСГ. Терапия андрогенами также снижает связывающую способность ТСГ. Следует также помнить, что в старческом возрасте у 20% людей с эутиреоидным состоянием снижается концентрация в крови тироксинсвязывающих белков, что в свою очередь ведет к уменьшению уровня ТТ<sub>4</sub>;

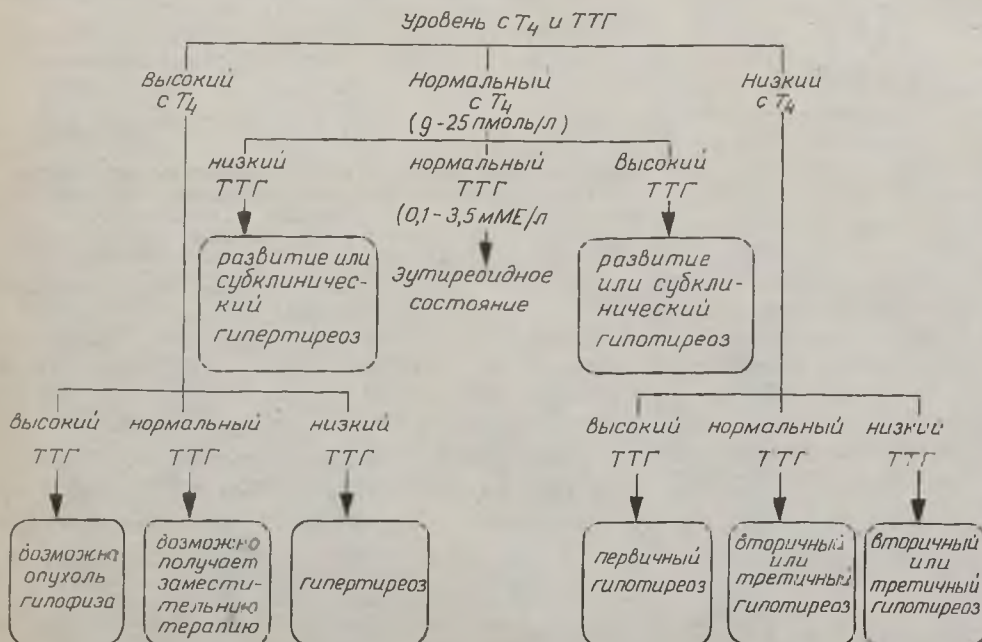


Рис. 3. Схема диагностического алгоритма для оценки гормональной функции щитовидной железы (с использованием высокочувствительного метода определения ТТГ и сТ<sub>4</sub>).

— в ряде случаев при гипертиреозе содержание  $TT_4$  не изменяется, а уровень  $TT_3$  повышен. Это обусловлено так называемым  $T_3$ -тиреотоксикозом;

— уровень  $TT_4$  обычно повышен у новорожденных, а также в ряде случаев пограничных состояний дисфункции щитовидной железы.

Во всех перечисленных случаях необходимо наряду с определением  $TT_4$  провести анализ общего  $T_3$ , ТСГ и связывающей способности к  $T_3$ .

#### Факторы, искажающие результаты иммуноанализа $TT_4$

1. Пробы плазмы больных с липемией могут быть использованы для определения  $TT_4$ , если концентрация триолеина не превышает 60 мг/мл.

В гемолизированных пробах плазмы можно проводить определение при уровне гемоглобина до 2,5 мг/мл. У больных желтухой высокий уровень билирубина ( $> 0,5$  мг/мл) искажает результаты анализа тироксина.

2. Нельзя использовать мутные пробы плазмы.

3. Ложно завышенные результаты при определении  $TT_4$  могут быть обусловлены некоторыми хроническими заболеваниями крови, в частности миеломами с высоким уровнем IgG.

Необходимо помнить, что полученные результаты с использованием любого диагностического метода можно интерпретировать только в контексте клинической симптоматики, а также других диагностических параметров.

#### Определение общего трийодтиронина ( $TT_3$ )

$T_3$  образуется и секретируется щитовидной железой, но основное количество  $T_3$  образуется вне щитовидной железы при дейодировании  $T_4$ . Уровень  $TT_3$  у здоровых людей с эутиреоидным статусом колеблется от 1,04 до 2,5 нмоль/л (среднее значение 1,7 нмоль/л). Около 99,5%  $T_3$ , циркулирующего в крови, связано с белками. Как и для  $T_4$ , основным транспортным белком  $T_3$  является ТСГ. Однако его аффинность для  $T_3$  значительно ниже. Приблизительно 80% плазменного  $T_3$  связано с ТСГ, остальные 20% транспортируются преальбумином и альбумином (по 10%). На долю свободного, не связанного с белком  $T_3$  приходится 0,3%. Свободная фракция  $T_3$  обеспечивает биологическую и метаболическую активность и тем самым сохраняет эутиреоидное состояние.

#### Диагностическая значимость $TT_3$

В большинстве клинических случаев уровень  $TT_3$  коррелирует с содержанием  $TT_4$ . Определение  $TT_3$  более информативно при тиреотоксикозе, так как в ряде случаев уровень  $TT_4$  существенно не изменяется, а концентрация сывороточного  $TT_3$  резко увеличивается. Поэтому более адекватным объективным критерием в диагностике тиреотоксикоза является  $T_3$ . Например, при неизмененной связывающей способности ТСГ и нормальном содержании  $TT_3$  возможность диагноза тиреотоксикоза практически исключается.

Как и в случае  $TT_4$ , повышение или снижение уровня  $T_3$  может быть обусловлено генетически детерминированным состоянием, сопровождающимся изменением синтеза ТСГ. В таких случаях требуется определение других маркеров,  $cT_4$ , ТСГ и  $T_3$ -связывающей способности.

Во время беременности уровень  $TT_3$  повышается, равно как и при приеме эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов. Это, как известно, происходит параллельно с увеличением концентрации ТСГ. При миеломе, продуцирующей большое количество IgG, а также при тяжелых заболеваниях печени регистрируются ложно завышенные величины  $TT_3$ . У новорожденных уровень  $T_3$  также повышен. У пожилых мужчин регистрируется небольшое снижение его концентрации. У женщин уровень  $TT_3$  не зависит от возраста. В половине случаев происходит снижение уровня  $TT_3$  после различных хирургических операций. Хронические и острые заболевания также сопровождаются снижением его уровня.

Поэтому определение уровня только  $TT_3$  в диагностике возможных нарушений функции щитовидной железы является недостаточным. Особенно это касается гипотиреоидного состояния, так как у части пациентов с гипотиреоидным состоянием уровень  $TT_3$  сохраняется в пределах нормальных колебаний.

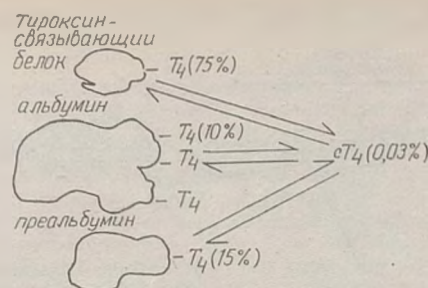


Рис. 4. Белки, связывающие гормоны щитовидной железы.

#### Факторы, искажающие результаты определения $TT_3$

К ним относятся:

- гемолизированная сыворотка с уровнем гемоглобина  $> 1,25$  мг/мл;
- липемическая сыворотка с уровнем липидов (триглицеридов)  $> 15$  мг/мл;
- содержание сывороточного билирубина  $> 0,25$  мг/мл.

В табл. 2 представлены данные о концентрации сывороточных  $TT_4$  и  $TT_3$  при различных функциональных состояниях щитовидной железы.

Высокий уровень  $TT_4$  и  $TT_3$  может встречаться также при передозировке препаратов йода у людей, проживающих в эндемичных по зобу регионах.

#### Определение $cT_4$

В свободной форме в крови общей циркуляции содержится не больше 0,03%  $T_4$ . Диапазон концентраций, характерный для нормально функционирующей щитовидной железы, составляет 9,0–25 пмоль/л со средним значением 15,7 пмоль/л (система «Амерлайт»). В настоящее время  $cT_4$  является одним из основных определяющих маркеров в оценке функции щитовидной железы.

Первоначально для определения  $cT_4$  был создан специальный метод, в основе которого лежит принцип уравновешенного диализа. Метод отличается высокой надежностью и точностью. Однако в силу своей трудоемкости он не может ис-

Таблица 2

#### Концентрация $TT_3$ и $TT_4$ при различных заболеваниях щитовидной железы

| Концентрация |            | Заболевания щитовидной железы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $TT_4$       | $TT_3$     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Нормальная   | Высокая    | 1. Гипертиреоз ( $T_3$ -токсикоз)<br>Возможна передозировка $T_3$<br>2. Эутиреоидное состояние с автономно функционирующей тканью щитовидной железы:<br>— начало рецидива гипертиреоза<br>— множественные узелки<br>— тяжелая офтальмопатия<br>3. Компенсаторное увеличение содержания $T_3$ , обусловленное:<br>— субклиническим гипотиреозом<br>— эндемическим зобом<br>— синдромом Пендредда |
| Низкая       | Низкая     | Нарушение на уровне гипоталамуса — гипофиз. Понижена емкость ТСГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Низкая       | Нормальная | Начальные нарушения эутиреоидного состояния                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Высокая      | Высокая    | Гипертиреоз. Повышение емкости ТСГ. Передозировка $T_4$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Нормальная   | Нормальная | Здоровые люди. Субклинический гипотиреоз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

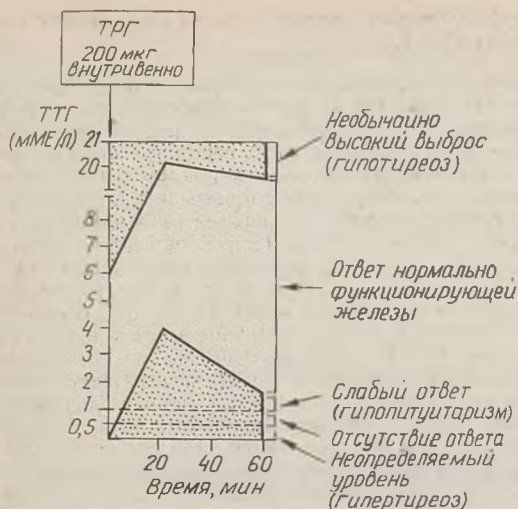


Рис. 5. Интерпретация результатов с ТРГ диагностическим тестом (взятие крови проводится через 20 и 60 мин после введения).

пользоваться в диагностической практике, но служит референтным методом при разработке методов иммуноанализа  $cT_4$ . В настоящее время по основным параметрам (специфичность, чувствительность, воспроизводимость) наиболее совершенным методом определения  $cT_4$  является метод усиленной люминесценции (система "Амерлайт").

При нормально функционирующей щитовидной железе механизмы, осуществляющие регуляцию ее функции, скоординированы таким образом, что содержание  $cT_4$  не зависит от концентрации связывающих белков. Именно это обстоятельство позволяет использовать определение  $cT_4$  в качестве наиболее адекватного и прямого маркера в оценке гормональной функции щитовидной железы.

В случае гипертиреоза уровень  $cT_4$  повышается ( $>25$  пмоль/л). При гипотиреозе он снижается ( $<9$  пмоль/л). Повышение уровня циркулирующего  $cT_4$  регистрируется у больных, получающих заместительную терапию тироксидом.

Независимость уровня  $cT_4$  от содержания белков, связывающих тиреоидные гормоны, позволяет использовать его в качестве надежного диагностического параметра при всех состояниях, сопровождающихся изменением концентрации ТСГ. Поэтому анализ  $cT_4$  незаменим при беременности, у женщин, принимающих пероральные контрацептивы или получающих эстрогены или андрогены, а также у лиц с наследственно обусловленным повышенным или пониженным содержанием ТСГ. Лекарственные препараты (салицилаты, фенитоин), которые искажают результаты определения  $cT_4$ , не влияют на истинное содержание  $cT_4$ . В этом принципиальное преимущество определения  $cT_4$  по сравнению с  $TT_4$ . Естественно, что в ряде случаев тест  $cT_4$  необходимо дополнять другими маркерами:  $TT_3$ ,  $cT_3$ , ТТГ. На рис. 4 изображена схема диагностического алгоритма с использованием определения  $cT_4$  в качестве стратегического маркера.

#### Факторы, влияющие на результаты определения $cT_4$

Нагревание образцов исследуемого материала за счет денатурирующих белков приводит к увеличению содержания  $cT_4$ , а также: содержание триглицеридов  $>3,75$  мг/мл, содержание гемоглобина в гемолизированной пробе  $>1,25$  мг/мл, содержание билирубина у больных желтухой  $>0,125$  мг/мл.

Наличие аутоантител к  $T_4$  обуславливает высокий уровень  $cT_4$ , который не отражает клинического состояния больного.

#### Определение $cT_3$

$T_3$  является главным биологически активным тиреоидным гормоном. Около 99,7%  $T_3$  связано с белками и только 0,3% циркулирует в свободной форме. Фракция  $cT_3$  обеспечивает весь спектр метаболической активности.  $cT_3$  является продуктом метаболического превращения  $T_4$  вне щитовидной железы. Необходимо подчеркнуть, что дейодирование  $T_4$  с образованием  $T_3$  идет более интенсивно в переднем гипофизе, чем в периферических тканях. Поэтому определение уров-

ня  $cT_4$  в крови имеет большое значение в оценке состояния регуляции секреции ТТГ по принципу обратной связи. Как и в случае  $cT_4$ , содержание  $cT_3$  в крови не зависит от концентрации связывающих белков. Содержание  $cT_3$  в сыворотке здоровых людей колеблется от 4 до 8 пмоль/л, составляя в среднем 5,6 пмоль/л. Его концентрация в 3-4 раза ниже по сравнению с концентрацией  $cT_4$ . Установлена хорошая корреляция в поведении  $cT_3$  и  $cT_4$  у больных с различными нарушениями функции щитовидной железы. Поскольку уровень  $cT_3$  не зависит от концентрации связывающих белков, то его определение очень информативно для оценки тиреоидного статуса во всех случаях изменения содержания связывающих белков. Они те же, что перечислены в разделе определения  $cT_4$ .

#### Факторы, влияющие на результаты анализа $cT_3$

Они также практически те же, что перечислены в разделе определения  $cT_4$ .

#### Функциональная проба с тиролиберином (ТРГ)

В настоящее время проба с ТРГ широко применяется для диагностики заболеваний щитовидной железы. При проведении теста используется отечественный препарат, производное ТРГ, рифотиронин в дозе 200 мкг, вводимый внутривенно. Кровь для исследования берут до введения препарата, через 20 и 60 мин после его введения.

Низкий базальный уровень ТТГ и отсутствие его выброса на воздействие ТРГ подтверждают диагноз гипертиреоза, а V незначительный выброс указывает на возможный гипопитуитаризм. Гипотиреоз всегда сопровождается необычайно высоким (20-100 мМЕ/л) уровнем ТТГ при введении ТРГ. На рис. 5 представлены все варианты результатов при проведении теста с ТРГ. При этом необходимо иметь в виду, что некоторые нейротропные фармакологические препараты, особенно допаминергической направленности, могут значительно изменять реакцию аденогипофиза на введение ТРГ. К препаратам, которые снижают ответ гипофиза на введение ТРГ, относятся: кортикостероиды, L-ДОПА, ацетилсалициловая кислота, а к потенцирующим выброс ТТГ — амидарон, теофиллин. Поэтому при проведении пробы с ТРГ необходимо приостановить их прием. Принципиально важное значение проба с ТРГ приобретает для объективной оценки ✓ эффективности антигипотиреоидной терапии. Адекватный выброс ТТГ свидетельствует о нормализации функции системы гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа. Отрицательные результаты пробы однозначно говорят о неэффективности используемой консервативной терапии. К заболеваниям, при которых значительно снижается реакция гипофиза на ТРГ, относятся болезни Иценко-Кушинга, тяжелые хронические заболевания почек, диабетическая кетоацидозная кома, психическая депрессия, голодание.

#### Определение тиреостимулирующего гормона (ТТГ)

Определение ТТГ наряду со  $cT_4$  является одним из ведущих "стратегических" маркеров при оценке статуса щитовидной железы. ТТГ относится к группе гликопротеиновых гормонов. Его молекулярная масса 28 000. Он состоит из двух субъединиц,  $\alpha$  и  $\beta$ .  $\alpha$ -Субъединица по своей химической структуре идентична  $\alpha$ -субъединице других гликопротеиновых гормонов человека — ЛГ, ФСГ и хорионического гонадотропина (ХГ). Однако необходимо отметить, что количество аминокислотных остатков у  $\alpha$ -субъединицы ХГ на три больше.

В то же время  $\beta$ -субъединицы всех гликопротеиновых гормонов имеют свою индивидуальную химическую структуру, которая определяет их биологическую специфичность.

Синтез и секреция ТТГ по вертикали регулируются гипоталамическим трипептидом — тиролиберином, или тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ). В свою очередь ТТГ воздействует на щитовидную железу, обеспечивая синтез и секрецию  $T_4$  и  $T_3$ . В основе регуляции секреции ТТГ лежит механизм отрицательной и положительной обратной связи: высокие концентрации свободных  $T_4$  и  $T_3$  ингибируют, а низкие — стимулируют выброс ТТГ. Необходимо помнить, что в аденогипофизе дейодирование  $T_4$  с образованием  $T_3$  идет значительно более интенсивно, чем в периферических тканях. Содержание ТТГ в крови не претерпевает значитель-

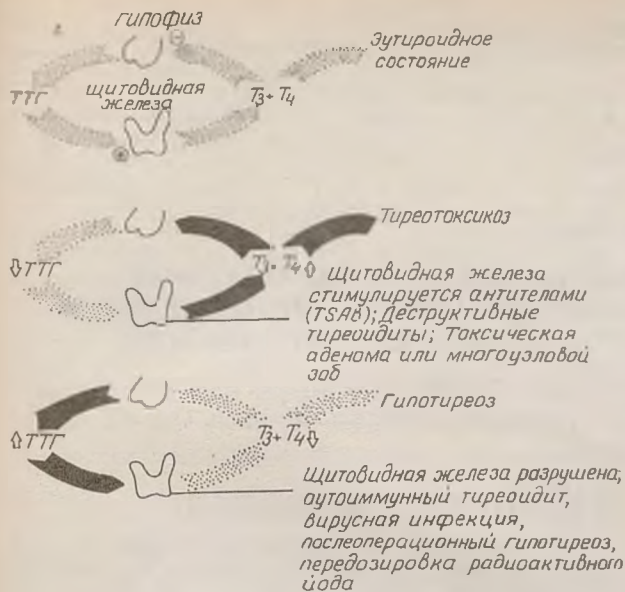


Рис. 6. Механизм обратной связи в регуляции системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа.

ных изменений на протяжении суток, хотя его уровень несколько выше перед сном. Не выявлено также заметных колебаний в уровне ТТГ в зависимости от возраста. Исключение составляют первые 4-5 дней неонатального периода, когда его уровень высокий.

Содержание ТТГ у людей с эутиреоидным состоянием колеблется от 0,24 до 2,9 мМЕ/л, имеет среднее значение 1,19 мМЕ/л (система "Амерлайт").

В случае гипотиреоза уровень ТТГ повышается. Диагноз подтверждается низкими концентрациями  $T_4$  и  $T_3$ . В случае субклинического легкого гипотиреоза, когда уровень  $sT_4$  и  $T_4$  в крови находится в пределах нормального диапазона, выявление повышенного содержания ТТГ приобретает определяющее значение. Низкий уровень ТТГ при гипотиреозе свидетельствует о недостаточности гипофиза или гипоталамуса и исключает первичное нарушение функции щитовидной железы.

При гипертиреозе синтез и секреция ТТГ подавлены, поэтому определение с помощью сверхчувствительных методов очень низких концентраций ТТГ имеет принципиально важное значение в диагностике различных форм гипертиреоза. Анализ ТТГ является важным также для терапевтического мониторинга больных гипотиреозом, ежедневно получающих заместительную терапию тироксином. Определяя уровень ТТГ, можно оптимизировать дозу принимаемого L-тироксина.

На рис. 6 схематично показано значение ТТГ,  $T_4$  и  $T_3$  в реализации механизма обратной связи при гипертиреозе, эутиреоидном и гипотиреоидных состояниях.

#### Факторы, искажающие результаты определения ТТГ

К ним относятся:

- мутная сыворотка;
- присутствие в сыворотке форменных элементов крови;
- уровень триолеина > 60 мг/мл;
- гемолиз (уровень гемоглобина > 0,3 мг/мл);
- содержание билирубина > 0,04 мг/мл.

С помощью современных методов определения ТТГ показано, что его уровень не повышается у беременных и у женщин в период менопаузы.

#### Фармакологические препараты, искажающие результаты определения ТТГ, $T_4$ , $T_3$

1. Препараты, влияющие на функцию щитовидной железы — Йодиды. Йод в виде йодидов или его органических форм, как известно, входит в целый ряд препаратов или рентгеноконтрастных веществ. В некоторых случаях, особенно при аутоиммунных тиреоидитах, йод может индуцировать гипотиреоз, ингибируя синтез и секрецию тиреоидных гормонов. Раннее действие будет проявляться уменьшением уровня в крови свободных форм  $T_4$  и  $T_3$  и небольшим подъемом уровня ТТГ, а также повышенным выбросом ТТГ при пробе с ТРГ. Более редко йодиды могут вызвать тиреотоксикоз, в частности в случае автономного многоузлового зоба.

— Препараты лития. Эта группа веществ может подавлять секрецию  $T_4$  и  $T_3$  и снижать превращение  $T_4$  в  $T_3$ . У некоторых больных снижение уровня  $sT_4$  может сопровождаться повышением уровня ТТГ и последующим увеличением щитовидной железы. Однако может быть и противоположная реакция. Трудность заключается в том, что реакция щитовидной железы на препараты лития не прогнозируема. Поэтому ряд авторов рекомендуют проведение оценки гормонального статуса щитовидной железы до назначения препаратов лития и через каждые 3 мес в процессе терапии. Наиболее оптимальным вариантом оценки ее функции является определение ТТГ и  $sT_4$ .

— Сульфаниламиды. Препараты оказывают слабое супрессивное действие на щитовидную железу. В течение 10 дней приема контримоксазола уровень  $T_4$  и  $T_3$  снижается на 15%. При более продолжительном введении компенсаторно нарастает выброс ТТГ.

— Салицилаты. Их прием сопряжен со снижением захвата и секреции йода щитовидной железой, а также вытеснением  $T_4$  из его связи с ТСГ, что приводит к повышению уровня  $sT_4$ . При приеме 6-8 г ацетилсалициловой кислоты в день в течение недели происходит снижение реакции гипофиза на введение ТРГ до 30%.

— Фенилбутазон. Уровень  $T_4$  и  $sT_4$  при приеме этого препарата уменьшается за счет снижения их синтеза.

— Фенклофенак. Его применение формирует субнормальные концентрации  $sT_4$  и  $sT_3$ .

#### 2. Препараты, ингибирующие дейодирование $T_4$ в $T_3$

— Стероиды. Большие дозы дексаметазона (16 мг в день в течение 2,5 дней) значительно снижают превращение  $T_4$  в  $T_3$  с увеличением концентрации реверсивного  $T_3$ . Они снижают базальный уровень ТТГ и реакцию на ТРГ.

— Радиогрифические контрастные вещества. Пероральное использование оротрафина для холеристографии значительно ингибирует дейодирование  $T_4$ . В этом случае в конечном результате содержание  $sT_4$  повышается, а уровень  $sT_3$  остается нормальным.

— Амидарон (кордарон Х). Спустя 1 или 2 нед после назначения уровень ТТГ увеличивается почти в 3 раза, а то время как содержание  $T_4$  остается нормальным, а уровень  $T_3$  резко снижается.

—  $\beta$ -Блокаторы. Например, один из этих блокаторов, пропранолол, существенно замедляет конверсию  $T_4$  в  $T_3$ . Другие препараты (альprenолол, атенолол, метопролол) дают подобный эффект.

— Фуросемид. В значительных дозах этот диуретик вызывает снижение уровня  $T_4$  и  $sT_4$  и последующее повышение концентрации ТТГ.

#### 3. Вещества, нарушающие катаболизм тиреоидных гормонов

Фенитоин усиливает катаболизм  $T_4$  через соответствующие ферментные системы печени. Длительное применение препарата при эпилепсии требует наблюдения за функцией щитовидной железы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. De Groot L. I., Larsen P. R., Refetoff M. D., Stanbury J. B. The Thyroid and its Diseases. — 5-th Ed. — Chichester, 1984.
2. Hamburger J. I. Problems in Clinical Thyroidology. — Limited Ed. — 1977.
3. Labhart A. Clinical Endocrinology: Theory and Practice. — 1986.
4. Mardel R. J., Gamlen T. R. Thyroid Function Tests in Clinical Practice. — Bristol, 1984.

Поступила 20.06.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.357.577.175.444].015.4.076.9

Я. Х. Туракулов, С. Н. Далимова, И. Р. Камалиева

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ТИРОКСИНА И ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ТИРОКСИНСВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА НА СИНТЕЗ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БЕЛКОВ ПЕЧЕНИ И ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Лаборатория биохимии гормонов (зав. — акад. АН Республики Узбекистан Я. Х. Туракулов) Института биохимии (дир. — член-корр. АН Республики Узбекистан проф. Т. С. Саатов) АН Республики Узбекистан, Ташкент

В результате многочисленных исследований [20–22] сложилось представление о том, что основной мишенью действия тиреоидных гормонов является генетический аппарат клетки. Однако, по имеющимся данным, ядро клетки является не единственной точкой приложения гормонов щитовидной железы, так как хорошо известно действие тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ) на дыхание митохондрий, окислительное фосфорилирование и свойства мембран митохондрий [19, 23]. Кроме того, в последние годы в цитоплазме различных органов обнаружено большое количество тиреоидгормонсвязывающих белков, роль которых в реализации ядерного и митохондриального действия тиреоидных гормонов в литературе оценивается неоднозначно [1, 10, 11]. Имеющиеся в литературе сведения касаются главным образом роли цитоплазматических белков в связывании и транспорте гормонов щитовидной железы. В то же время действие этих белков на внутриклеточные биохимические и физиологические процессы мало изучено.

Изучение влияния  $T_4$ - и  $T_3$ -связывающих белков на процессы, происходящие в ядре и митохондриях, представляется важным для более полного понимания механизмов действия тиреоидных гормонов. Важным является также изучение тканеспецифического влияния  $T_4$  и белков, связывающихся с ним, на эти процессы в различные периоды развития, так как известно, что специфичность гормонального эффекта определяет не гормон, а сама ткань-мишень.

Целью работы явилось сравнительное изучение влияния физиологических концентраций  $T_4$  и обнаруженного ранее нами [4, 5] цитоплазматического  $T_4$ -связывающего белка (модулятор действия  $T_4$  — МДТ $_4$ ) на синтез митохондриальных белков печени и головного мозга крыс разного возраста.

### Материалы и методы

Использовали 20-дневные эмбрионы, 7, 20, 45 и 90-дневных крысят линии Вистар. Митохондрии и цитоплазматический МДТ $_4$  выделяли из печени и головного мозга интактных и гипертиреоидных эмбрионов и крысят разного возраста по ранее описанному методу [6, 12]. Очистку МДТ $_4$  осуществляли с помощью последовательной хроматографии на  $T_4$ -сефарозе CL-4B, сефакиле S-200 и сефадексе G-50 [6]. Электрофорез препаратов модулятора и стандартных белков (бывший сывороточный альбумин, химотрипсиноген, цитохром C) в присутствии додецилсульфата натрия проводили в 10–15% полиакриламидном геле [13]. Гипертиреоидное состояние у эмбрионов и 7-дневных крысят вызывали введением L-тироксина (фирма "Reanal") в дозе 0,5 мкг на 1 г массы крысам на 13-й день беременности в течение 7 дней. Гипертиреоз у

20, 45 и 90-дневных крысят вызывали введением гормона в течение недели в дозе 1 мкг на 1 г массы за 7 дней до забоя.

О синтезе белков в митохондриях печени и головного мозга судили по включению L-[ $^{14}C$ ]-лейцина в белки митохондрий. Изолированные митохондрии 1–2 мг/мл инкубировали с 250 мкл белоксинтезирующей смеси, содержащей 40 мМ трис-HCl (pH 6,9), 30 мМ KCl, 20 мМ калий-фосфатного буфера, 20 мМ  $MgCl_2$ , 10 мМ фосфоэнолпирувата, 60 мкг/мл пируваткиназы, 10 мМ  $\alpha$ -кетоглутарата, 120 мМ маннитола, 2 мг/мл БСА, 4 мМ АГФ, 0,2 мМ смеси немеченных аминокислот, 0,01 мКи/мл L-[ $^{14}C$ ]-лейцина и 100 мкг (100 мкл) МДТ $_4$ . Время инкубации 50 мин при 36°C. После инкубации во все пробы добавляли по 500 мкл 10% охлажденной трихлоруксусной кислоты (ТХУ), затем осадки переносили на миллипоровые фильтры (фирмы "Synpor"), после промывания фильтров 5% ТХУ и 85% этанолом подсчитывали радиоактивность проб на сцинтилляционном счетчике "Rack Beta-1217" LKB (Швеция). В качестве контроля на отсутствие загрязнения митохондрий белоксинтезирующей системой цитоплазмы использовали циклогексимид (0,5 мМ) и пуромицин (50 мкМ). Белок в пробах определяли по методу Лоури [16].

### Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты влияния физиологической концентрации  $T_4$  и МДТ $_4$  на синтез митохондриальных белков печени крыс разного возраста. Чистота митохондриальной белоксинтезирующей системы проверялась добавлением в систему циклогексимида и пуромицина — ингибиторов цитоплазматического и митохондриального синтеза белков. Циклогексимид не оказывает существенного влияния на включение метки в белки митохондрий, тогда как пуромицин примерно на 60–70% подавляет этот процесс в митохондриях печени крыс всех изученных возрастов.  $T_4$  в дозе  $10^{-8}$  М почти не влияет на синтез митохондриальных белков. Это согласуется с имеющимися данными [2] о том, что в опытах *in vitro*  $T_4$  в концентрациях  $10^{-9}$ – $10^{-5}$  М не оказывает видимого действия на биохимические процессы в митохондриях.

Из данных литературы известно, что для реализации физиологического действия гормонов [8] на митохондрии необходимо участие цитоплазматических белковых факторов. Одним из таких факторов является белок, обнаруженный японскими авторами [12] и нами [4] в цитоплазме печени и головного мозга крыс, условно названный модулятором действия тироксина (на основании способности белка модулировать ряд эффектов гормона). С помощью методов гель-фильтрации, электрофоретических методов и анализа аминокислотного и липидного составов модулятор был идентифицирован как гликопротеин с мол. м. 24 кДа, способный связывать меченный  $^{125}I$ - $T_4$  в чрезвычай-

Таблица 1

Влияние  $T_4$  и МДТ $_4$  на синтез белков (включение  $^{14}C$ -лейцина в белки в имп/мин на 1 мг белка) митохондрий печени крыс разного возраста ( $n = 10$ ;  $M \pm m$ )

| Условие эксперимента                  | Эмбрионы 20-дневные | Крысята в возрасте |                  |                  |                  |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                       |                     | 7 дней             | 20 дней          | 45 дней          | 90 дней          |
| Контроль                              | 1922 $\pm$ 107      | 2294 $\pm$ 145     | 2967 $\pm$ 190   | 3271 $\pm$ 206   | 3310 $\pm$ 245   |
| Циклогексимид                         | 1758 $\pm$ 112      | 1985 $\pm$ 167     | 2871 $\pm$ 201   | 3061 $\pm$ 210   | 3258 $\pm$ 230   |
| Пурамицин                             | 673 $\pm$ 41**      | 1145 $\pm$ 93**    | 891 $\pm$ 35**   | 1309 $\pm$ 118** | 1159 $\pm$ 78**  |
| $T_4$ ( $10^{-8}$ М)                  | 2079 $\pm$ 127      | 2501 $\pm$ 161     | 3225 $\pm$ 201   | 3565 $\pm$ 290   | 3674 $\pm$ 314   |
| МДТ $_4$ (печень, норма) + $T_4$      | 2575 $\pm$ 118**    | 3895 $\pm$ 210**   | 6379 $\pm$ 271** | 8101 $\pm$ 213** | 9750 $\pm$ 220** |
| МДТ $_4$ (печень, гипертиреоз)        | 2402 $\pm$ 143*     | 3785 $\pm$ 174**   | 6021 $\pm$ 254** | 7752 $\pm$ 203** | 8837 $\pm$ 359** |
| МДТ $_4$ (головной мозг, гипертиреоз) | 2095 $\pm$ 97       | 2375 $\pm$ 207     | 3150 $\pm$ 290   | 3501 $\pm$ 190   | 3575 $\pm$ 273   |

Примечание. Здесь и табл. 2 достоверность различий по сравнению с контролем: одна звездочка —  $p > 0,01$ , две —  $p > 0,001$ .

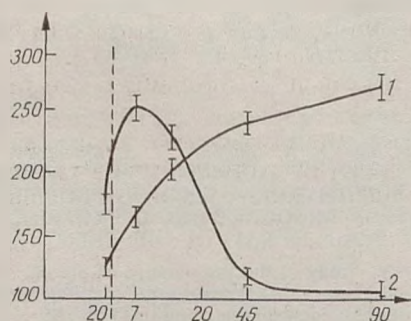
Таблица 2

Влияние  $T_4$  и МДТ $_4$  на синтез белков (включение  $^{14}C$ -лейцина в белки в имп/мин на 1 мг белка) митохондрий головного мозга крыс разного возраста ( $n = 10$ ;  $M \pm m$ )

| Условие эксперимента                    | Эмбрионы 20-дневные | Крысята в возрасте |                  |                 |                 |
|-----------------------------------------|---------------------|--------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|                                         |                     | 7 дней             | 20 дней          | 45 дней         | 90 дней         |
| Контроль                                | 1585 $\pm$ 78       | 1945 $\pm$ 29      | 2097 $\pm$ 101   | 2358 $\pm$ 168  | 2639 $\pm$ 175  |
| Циклогексимид                           | 1430 $\pm$ 61       | 1875 $\pm$ 32      | 1911 $\pm$ 93    | 2178 $\pm$ 130  | 2501 $\pm$ 150  |
| Пурамицин                               | 792 $\pm$ 30**      | 884 $\pm$ 25**     | 1165 $\pm$ 76**  | 1025 $\pm$ 85** | 1256 $\pm$ 69** |
| $T_4$ ( $10^{-8}$ М)                    | 1701 $\pm$ 39       | 2107 $\pm$ 93      | 2369 $\pm$ 95    | 2711 $\pm$ 117  | 2876 $\pm$ 143  |
| МДТ $_4$ (головной мозг, норма) + $T_4$ | 3123 $\pm$ 117**    | 4997 $\pm$ 111**   | 5129 $\pm$ 221** | 3193 $\pm$ 109  | 2917 $\pm$ 129  |
| МДТ $_4$ (головной мозг, гипертиреоз)   | 2773 $\pm$ 103**    | 4862 $\pm$ 230**   | 4802 $\pm$ 175** | 2758 $\pm$ 171  | 2770 $\pm$ 102  |
| МДТ $_4$ (печень, гипертиреоз)          | 1678 $\pm$ 120      | 2170 $\pm$ 105     | 2205 $\pm$ 130   | 2170 $\pm$ 150  | 2820 $\pm$ 194  |

чайно низких концентрациях ( $K_a$   $1,3 \cdot 10^{10}$  М $^{-1}$ ) [6].

Добавление модулятора, выделенного из клеток интактных крыс всех возрастов, приводило к незначительному изменению включения метки в белки митохондрий. Совместная преинкубация физиологической концентрации  $T_4$  с таким модулятором вызывала существенную стимуляцию биосинтеза белков митохондрий во все исследованные сроки развития, причем эта стимуляция увеличивается с возрастом животных и достигает максимума (294% стимуляции) у 90-дневных крысят. Аналогичная закономерность сохранялась и в случае, когда мо-



Динамика активности МДТ $_4$  в печени (1) и головном мозге (2) крыс разного возраста.

По оси ординат — активность модулятора, изменения синтеза белков митохондрий (в % к контролю); по оси абсцисс — дни развития.

дулятор выделяли из печени гипертиреоидных эмбрионов и крыс. В этой серии экспериментов проводили также перекрестные эксперименты, в которых к митохондриям печени эмбрионов и крысят в среду инкубации добавляли модулятор, выделенный из клеток головного мозга гипертиреоидных крыс. Эти эксперименты показали, что МДТ $_4$ , выделенный из головного мозга крыс всех изученных возрастов, почти не изменял синтеза белков митохондрий печени.

Особый интерес вызывало изучение митохондриального синтеза белков при действии  $T_4$  и МДТ $_4$  в клетках головного мозга (табл. 2). Физиологические концентрации свободного  $T_4$  так же, как и в печени, почти не изменяют синтеза белков в изолированных митохондриях мозга, тогда как МДТ $_4$ , выделенный из клеток головного мозга интактных крыс и предварительно преинкубированный с  $T_4$  ( $10^{-8}$  М), а также модулятор из клеток гипертиреоидных крыс стимулируют включение меченого лейцина в белки митохондрий у эмбрионов, 7- и 20-дневных крысят. В дальнейшие сроки развития стимуляция синтеза белков снижается и у 90-дневных крысят возвращается к контрольному уровню. Идентичные результаты были получены при проведении перекрестных экспериментов (митохондрии мозга + модулятор из печени гипертиреоидных крыс).

Если активность модулятора выражать в его способности изменять включение меченых аминокислот в белки митохондрий, можно проследить динамику изменений активности МДТ $_4$  в

печени и головном мозге крыс в различные сроки пре- и постнатального развития крыс (см. рисунок). Из рисунка видно, что активность модулятора меняется в печени и головном мозге в зависимости от возраста по-разному. В печени повышение активности МДТ<sub>4</sub> прямо коррелирует с возрастом животного, а в клетках головного мозга наибольшая активность модулятора обнаруживается у эмбрионов и крысят, не достигших месячного возраста.

Полученные в этой серии результаты совпадают с литературными данными о том, что в ранние постнатальные сроки у крыс происходит максимальное связывание в цитоплазме Т<sub>4</sub> с соответствующими рецепторами [7, 8]. По-видимому, такая динамика обеспечивает поступление необходимого количества гормона в период, когда имеется наибольшая потребность в нем для развития мозга. Во взрослом организме чувствительность мозга к действию Т<sub>4</sub> снижается и, очевидно, это связано со снижением активности модулятора.

Известно, что важнейшим показателем действия тиреоидных гормонов является увеличение основного обмена, "калоригенный" эффект гормонов щитовидной железы, сопровождающийся повышенным потреблением различными тканями кислорода и увеличением в этих тканях синтеза белков [2, 18]. Но не все органы отвечают усилением энергетического метаболизма (например, ЦНС) [7]. Эти данные указывают на то, что гормоны щитовидной железы дают множественные и различные эффекты в тканях. Это различие проявляется также в ответе некоторых ферментных систем клеток. Так, при гипертиреозе активность  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы в печени повышается в 20 раз, при гипотиреозе активность этого фермента снижается. В то же время при гипертиреозе в мозговой ткани не наблюдается заметных изменений в активности  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы [14].

По мнению некоторых авторов [17], дифференцированный ответ органов на действие тиреоидных гормонов обусловлен различиями в содержании ядерных Т<sub>3</sub>-рецепторов. Ими обнаружена высокая корреляция между метаболическим ответом разных органов на действие гормонов щитовидной железы и Т<sub>3</sub>-связывающей емкостью ядерных рецепторов этих органов.

В то же время установлено, что в онтогенезе имеется период, когда тиреоидные гормоны абсолютно необходимы для развития мозга. Это поздний эмбриональный и неонатальный периоды жизни у людей и первые 2-3 нед постнатальной жизни у крыс, кроликов и кошек [9]. Клинически [24] и экспериментально [15] установлено, что недостаток тиреоидных гормонов в этот период приводит к структурным и функциональным изменениям ЦНС. Введение тиреоидных гормонов в этот период нормализует развитие ЦНС. Чем вызвана различная возрастная чувствительность мозга к тиреоидным гормонам, остается неясным. На основании данных литературы и результатов наших экспериментов можно предположить, что в механизме тканеспецифического влияния тиреоидных гормонов и формирования возрастной чувствительности к действию этих гормонов принимают участие цитоплазматические Т<sub>4</sub>-связывающие белки типа модулятора.

## Выводы

1. Для реализации действия физиологической концентрации Т<sub>4</sub> на синтез белков изолированных митохондрий печени крыс разного возраста необходимо участие цитоплазматического МДТ<sub>4</sub>.

2. Изменение активности МДТ<sub>4</sub> в печени прямо пропорционально увеличению возраста крыс и совпадает с калоригенным эффектом гормона в этом органе.

3. В клетках головного мозга максимальная активность модулятора приходится на поздний эмбриональный и ранний постнатальный (до 25-го дня жизни) периоды развития крыс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Азимова III. С., Норматов К., Умарова Г. Д., Камтаров А. И. // Биохимия. — 1985. — Т. 50, № 11. — С. 1456-1463.
2. Гасельганс А. И., Гайдина Г. А., Гольбер Л. М. и др. // Тиреоидные гормоны. — Ташкент, 1972. — С. 251-262.
3. Мицкевич М. С. // Гормональная регуляция в онтогенезе животных. — М., 1978. — С. 23-28.
4. Туракулов Я. Х., Далимова С. И. // Пробл. эндокринол. — 1990. — Т. 36, № 5. — С. 71-75.
5. Туракулов Я. Х., Далимова С. И., Умарова Г. Д., Атаханова Б. А. // Докл. АН СССР. — 1990. — Т. 313, № 3. — С. 744-746.
6. Туракулов Я. Х., Далимова С. И., Камалиева Н. Р. // Докл. АН Респ. Узбекистан. — 1992. — № 2. — С. 47-51.
7. Dozin-Van Roy, DeNayer Ph. // FEBS Lett. — 1978. — Vol. 96. — P. 152-154.
8. Gell S. E. // Nature. — 1977. — Vol. 269. — P. 428-431.
9. Gomes C. I. // Hormones in Development. — New York, 1971. — P. 417-433.
10. Hashizume K., Suzuki S., Takeda T. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1991. — Vol. 174. — P. 1084-1089.
11. Ichikawa K., Hashizume K., Yamada T. // Endocrinology. — 1982. — Vol. 111. — P. 1803-1806.
12. Ichikawa K., Hashizume K., Kobayashi M., Yamada T. // Ibid. — 1985. — Vol. 117. — P. 1749-1758.
13. Laemmli U. K. // Nature. — 1970. — Vol. 227. — P. 680-685.
14. Lee Y. P., Lardy H. A. // J. biol. Chem. — 1965. — Vol. 240. — P. 1427-1432.
15. Legrand I. // J. Physiol. (Paris). — 1983. — Vol. 78. — P. 603-652.
16. Lowry G. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. // J. biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.
17. Oppenheimer I. H. // New Engl. J. Med. — 1975. — Vol. 292. — P. 1063-1068.
18. Sokoloff L., Francis C. M., Campbell P. L. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1964. — Vol. 52. — P. 728-734.
19. Sterling K. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119. — P. 292-298.
20. Surks M. I., Oppenheimer I. H. // J. clin. Invest. — 1977. — Vol. 60. — P. 55.
21. Tata I. R. // Biochem. J. — 1966. — Vol. 88. — P. 604-620.
22. Tata I. R. // Nature. — 1968. — Vol. 219. — P. 331-336.
23. Verhoeven A. I., Ramer P. K., Groen A. K., Tager I. M. // Biochem. J. — 1985. — Vol. 225. — P. 183-192.
24. Wolter R., Noel P., De Cock P., Craen M. // Acta med. scand. — 1980. — Vol. 177. — Suppl. — P. 41-46.

Поступила 11.10.94

Ya. Kh. Turakulov, S. N. Dalimova, I. R. Kamaliyeva — COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF THYROXIN AND CYTOPLASMIC THYROXIN-BINDING PROTEIN ON THE SYNTHESIS OF MITOCHONDRIAL PROTEINS OF THE LIVER AND BRAIN IN RATS OF DIFFERENT AGE

Summary. Study of the time course of protein synthesis by intact liver and brain mitochondria in rats of different age exposed to thyroxine in physiological concentrations ( $10^{-8}$  M) and cytoplasmic thyroxine-binding protein (modulator of thyroxine effect — MDT<sub>4</sub>) showed that thyroxine did not influence protein synthesis in liver and brain mitochondria. On the other hand, MDT<sub>4</sub> stimulated protein synthesis, this stimulation correlating with the age of rats. In brain cells MDT<sub>4</sub> enhanced labeled leucine incorporation in the embryonal and early postnatal periods. MDT<sub>4</sub> is proposed to be involved in the mechanism of tissue-specific effect of thyroxine and in the formation of age-specific sensitivity to it.

## ОБ УЧАСТИИ ПРОГЕСТЕРОНА В НАРУШЕНИИ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ У КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ИМ ПОЛНОГО АДЪЮВАНТА ФРЕЙНДА

Институт физиологии АН Беларуси, Минск

Одним из эффектов прогестерона при его введении человеку и животным является увеличение температуры тела [4, 8-10]. В то же время участие этого гормона в механизмах нарушения терморегуляции различного происхождения почти не изучено. Известно существование связи между увеличением содержания в крови у женщин прогестерона в середине менструального цикла и повышением температуры тела на 0,6-0,8°C [1, 6]. Обнаружено свойство прогестерона изменять импульсную активность и пороги возбудимости термочувствительных нейронов медиальной преоптической области гипоталамуса [5, 9]. Установлено, что прогестерон повышает чувствительность адренорецепторов гладких мышц сосудов к адреномimetикам [2] и, следовательно, влияет на тонус периферических сосудов и теплоотдачу. Считается также, что гипертермическое действие этого гормона может быть связано с его способностью увеличивать функциональную активность щитовидной железы [3].

Целью настоящей работы явилось изучение содержания прогестерона, а также тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови у крыс в динамике гипертермической реакции, развивающейся, как ранее нами было установлено, после однократного введения животным полного адъюванта Фрейнда (ПАФ) [7] и после купирования гипертермии индометацином.

### Материалы и методы

Опыты выполнены на белых беспородных крысах (самцах и самках) массой тела 180-200 г, содержащихся на стандартном пищевом рационе в условиях вивария. Подопытным животным в подушечки задних лап в количестве 0,15 мл на крысу вводили ПАФ ("Calbiochem", США), содержащий 0,1% убитых и высушенных *Mycobacterium butyricum*. Контрольным животным вводили физиологический раствор в том же объеме. Температуру измеряли в прямой кишке на глубине 4 см электротермометром ТПЭМ-1. Кровь получали путем декапигации животных. После центрифугирования крови собирали сыворотку и определяли содержание в ней прогестерона, общего и свободного тироксина (соответственно  $OT_4$  и  $CT_4$ ), общего и свободного трийодтиронина ( $OT_3$  и  $CT_3$ ), тиреотропного гормона (ТТГ) иммунолюминесцентным методом с использованием стандартных наборов фирмы "Amersham" (Англия). Водную суспензию индометацина ("Sigma", США) вводили внутривентрально в дозе 10 мг/кг. Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики.

### Результаты и их обсуждение

Ранее нами была разработана экспериментальная модель субфебрилитета с использованием метода введения ПАФ лабораторным животным [7]. Установлено, что развитие гипертермической реакции зависит от температуры окружающей среды. Максимальная продолжительность реак-

ции (3-5 сут и более) наблюдалась при 14-16°C. Исследования проведены в этих условиях. Исходная температура тела в контрольных и опытных сериях крыс (перед инъекциями физиологического раствора и ПАФ) колебалась в пределах 37,1-37,7°C. Разница по исходной температуре тела между контрольной и опытной сериями для каждого дня исследования не превышала 0,15°C.

Опыты показали, что повышение температуры тела у крыс после однократного введения им ПАФ совпадает со значительным увеличением в крови самцов и самок содержания прогестерона, которое в 2-4 раза превышает контрольное значение и сохраняется на высоком уровне в течение всего периода гипертермической реакции (см. таблицу). После нормализации температуры тела (через 4 сут) уровень прогестерона в сыворотке крови подопытных животных не отличался от показателя в контрольной группе, что может свидетельствовать об участии этого гормона в таком нарушении терморегуляции.

Существующее предположение о том, что гипертермическое действие прогестерона может реализовываться через повышение функциональной активности щитовидной железы [3], не находит подтверждения в наших экспериментах. Увеличение содержания прогестерона в крови на протяжении всего периода гипертермической реакции сочеталось с уменьшением в крови самцов и самок содержания  $OT_4$ ,  $CT_4$ ,  $OT_3$ ,  $CT_3$  и ТТГ (см. таблицу).

При использовании в экспериментах антипиретика индометацина обнаружено, что через 1,5 ч после его инъекции животным с субфебрилитетом температура тела у них снижалась до уровня контроля. В то же время содержание прогестерона в сыворотке крови существенно не изменялось. Полученные результаты свидетельствуют о том, что антипиретическое действие индометацина не связано с угнетением образования прогестерона, который, по-видимому, является одним из звеньев в механизмах нарушения терморегуляции при введении экспериментальным животным ПАФ.

### Выводы

1. Развитие гипертермической реакции у белых беспородных крыс (самцов и самок) после однократного введения им ПАФ сочетается с повышением содержания в крови прогестерона. После нормализации температуры тела (через 4 сут) уровень прогестерона в опытной группе животных не отличался от контроля.

2. Содержание ТТГ и тиреоидных гормонов в крови у крыс с субфебрилитетом снижено на про-

| Время после введения ПДФ, сут | Серия    | Δt°C           | Прогестерон, нмоль/л | ТТГ, мКМЕ/л     | ОТ <sub>4</sub> , нмоль/мл | СТ <sub>4</sub> , пмоль/л | ОТ <sub>3</sub> , нмоль/л | СТ <sub>3</sub> , пмоль/л |
|-------------------------------|----------|----------------|----------------------|-----------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1                             | Контроль | 0,05 ± 0,04    | 49,5 ± 13,9          | 0,16 ± 0,015    | 33,3 ± 1,20                | 15,6 ± 1,13               | 0,45 ± 0,054              | 8,03 ± 0,57               |
|                               | Опыт     | 1,25 ± 0,28*** | 129,6 ± 12,9***      | 0,11 ± 0,012*   | 26,4 ± 1,35**              | 11,4 ± 1,14**             | 0,30 ± 0,033*             | 6,17 ± 0,32*              |
| 2                             | Контроль | 0,25 ± 0,06    | 38,2 ± 9,2           | 0,12 ± 0,014    | 30,6 ± 2,42                | 20,6 ± 1,30               | 0,64 ± 0,050              | 9,95 ± 0,25               |
|                               | Опыт     | 1,06 ± 0,23**  | 114,2 ± 15,9***      | 0,075 ± 0,011*  | 20,9 ± 1,10**              | 12,4 ± 1,10***            | 0,41 ± 0,035**            | 6,92 ± 0,57**             |
| 3                             | Контроль | 0,11 ± 0,13    | 51,7 ± 12,4          | 0,085 ± 0,013   | 40,2 ± 0,96                | 25,7 ± 1,10               | 1,28 ± 0,090              | 8,42 ± 0,62               |
|                               | Опыт     | 0,85 ± 0,26*   | 112,1 ± 18,3*        | 0,044 ± 0,004** | 32,7 ± 1,45**              | 16,8 ± 1,52**             | 0,93 ± 0,080*             | 6,57 ± 0,45*              |
| 4                             | Контроль | 0,30 ± 0,14    | 42,6 ± 10,4          | 0,110 ± 0,017   | 21,1 ± 0,85                | 21,5 ± 1,40               | 0,62 ± 0,080              | 5,20 ± 0,34               |
|                               | Опыт     | 0,49 ± 0,11    | 37,6 ± 8,10          | 0,090 ± 0,013   | 22,6 ± 1,12                | 20,2 ± 1,60               | 0,72 ± 0,050              | 5,92 ± 0,41               |

Примечание. Звездочками отмечены изменения, достоверные по отношению к контролю: одна —  $p < 0,05$ , две —  $p < 0,01$ , три —  $p < 0,001$ . Δt°C — изменение ректальной температуры по отношению к исходному ее значению перед инъекцией ПДФ и физиологического раствора. Число животных в каждой серии по 8.

тяжении всего периода гипертермической реакции.

3. Купирование температурной реакции индометацином не приводит к изменению содержания в крови прогестерона.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е. М. // БМЭ. — 3-е изд. — М., 1981. — Т. 15. — С. 61-69.
2. Герасимов В. П. // Фармакол. и токсикол. — 1986. — № 1. — С. 50-52.
3. Држевецкая И. А. Эндокринная система растущего организма. — М., 1987.
4. Мануилова И. А. // БМЭ. — 3-е изд. — М., 1983. — Т. 21. — С. 96-98.
5. Царюк В. В. // Белорусское физиологическое о-во им. И. П. Павлова. Съезд, 8-й: Тезисы докладов. — Минск, 1991. — С. 133.
6. Carpenter A. J., Nunneley S. A. // J. appl. Physiol. — 1988. — Vol. 65, N 5. — P. 2313-2317.
7. Gourine V. N., Gourine A. V., Semenenya I. N. // J. Physiol. (Lond.). — 1994. — Vol. 475. — P. 28-29.

8. Marrone B. L., Gentry R. I., Wade G. N. // Physiol. Behav. — 1976. — Vol. 17. — P. 419-425.
9. Nakayama T., Suzuki M., Ishizuka N. // Nature. — 1975. — Vol. 258. — P. 80-81.
10. Wrenn T. R., Bitman J., Sykes J. F. // Endocrinology. — 1959. — Vol. 65. — P. 317-321.

Поступила 07.12.94

V. N. Gurin, I. N. Semenenya — INVOLVEMENT OF PROGESTERONE IN THERMOREGULATION DISORDERS IN RATS TREATED WITH COMPLETE FREUND'S ADJUVANT

**Summary.** Changes in blood serum progesterone, thyrotropic and thyroid hormone levels in white outbred rats during development of a subfebrile state induced by a single injection of complete Freund's adjuvant containing killed and dried Mycobacteria butyricum were studied. A rise of body temperature in males and females was associated with an increased level of progesterone and a decreased content of thyrotropic and thyroid hormones in the blood. After normalization of body temperature (4 days after drug injection) the content of progesterone did not differ from the baseline level. Hyperthermia arrest by indomethacin failed to appreciably influence the blood level of this hormone.

## ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-06:616.12-008.331.11-092-02:613.21-07

А. В. Древаль, И. В. Медведева, Е. Ф. Дороднева, Э. А. Осиева

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Тюменский медицинский институт

Питание является одним из постоянно действующих факторов внешней среды, оказывающим мощное влияние на ряд биологических констант организма [17].

В связи с отсутствием этиотропной терапии сахарного диабета (СД) единственно реальной профилактической мерой возникновения и развития сосудистых осложнений на современном этапе является максимальная компенсация разнообразных метаболических нарушений, свойственных этому заболеванию [52, 62, 69]. Диетотерапия не только способствует снижению артериального давления (АД), но и может благодаря ее липидоснижающему эффекту уменьшить возможность риска прогрессирования коронарной болезни сердца.

Изменения в обмене липидов, причем не только жидкой части крови, но и ее форменных элементов, прежде всего эритроцитов, занимают особое место в патогенезе сосудистых осложнений при СД [31, 58]. Сдвиги в жировом метаболизме,

обуславливая дестабилизацию цитоплазматических мембран эритроцитов, могут приводить к изменению функциональной активности клеток красной крови и вторично — к расстройству внутрисосудистой микроциркуляции, являющейся неспецифическим компонентом диабетической микроангиопатии [74]. Кроме того, функциональная несостоятельность плазматических мембран оказывает существенное влияние на изменение реакции клеток по отношению к эффектам ряда биологических веществ, в том числе и гормонов [22]. При СД это может стать фактором, усугубляющим существующие углеводные и белковые нарушения, также принимающие участие в формировании сосудистых осложнений и артериальной гипертензии (АГ) [2].

Отмечено, что АГ одинаково часто сочетается с СД как I, так и II типа [19], однако вторичная АГ наблюдается преимущественно при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД)

[25], причем СД с АГ увеличивает частоту таких осложнений диабета, как нарушения периферического кровообращения, нефропатия, ретинопатия [67, 72]. Несмотря на значительные научные достижения в диабетологии, основные патогенетические механизмы АГ при СД остаются неясными [54]. Эпидемиологические исследования показали, что среди 4043 мужчин и 1333 женщин в возрасте до 50 лет, больных СД, более чем 50% имеют АГ и атерогенные сдвиги в липидном спектре [23]. Метаболические изменения при СД патологически изменяют периферическое сопротивление, снижают чувствительность барорецепторов, расход общего натрия в организме и соответственно активность ренина плазмы [67]. Многие из этих факторов воздействуют на внутриклеточный кальций [27]. Отмечается большое значение симпатической нервной системы, в частности ее гиперактивность, в генезе АГ при СД [44]. Большинство же исследователей главным пусковым механизмом развития АГ при СД считают гипергликемию, выраженность которой и определяет степень тяжести гипертензии [35]. Как известно, уровень глюкозы достаточно четко коррелирует также с показателями систолического и диастолического АД [41]. Кроме того, считается, что гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия наряду с изменениями в метаболизме углеводов, нарушениями микроциркуляции при СД являются предшественниками развития АГ и нефропатии.

Диабетическая нефропатия развивается у 20-45% больных ИЗСД. Как правило, она возникает у лиц с отягощенным по АГ семейным анамнезом, а также при наличии высокой степени активности натрий-литиевого транспорта в мембране эритроцитов [50]. Как один из механизмов развития почечных осложнений при СД рассматривается гиперперфузия почек, возникающая в результате метаболического ацидоза [71].

Выявленное в последние годы комплексное системное воздействие эссенциальных жирных кислот на атерогенные липидные фракции крови, функции клеточных мембран (текучесть, проницаемость, инсулиновые рецепторы), синтез простагландинов, лейкотриенов, тромбосаинов открывает новые перспективы в профилактике и лечении диабетических ангиопатий [5]. Это в свою очередь дает основания для разработки новых подходов к диетотерапии больных СД с АГ [45].

Диета — первая ступень в лечении больного с АГ различного генеза. Диетическая терапия с целью снижения АД используется с начала века. Еще L. Ambard, E. Beugard в 1904 г. и F. Allen, J. Sheriell в 1992 г. признали важную роль натрия в развитии гипертензии и рекомендовали уменьшение количества поваренной соли в диете для снижения АД. До настоящего времени использование алиментарных факторов для лечения и профилактики АГ в основном касалось регулирования режима питания и ограничения в диете ионов натрия. На основании своих исследований H. Richard и соавт. сделали вывод, что в настоящее время использование фактора питания для лечения АГ более актуально, чем 15-20 лет назад.

Следует отметить, что ключевое положение в патогенезе эссенциальной гипертензии занимает теория генетически детерминированного дефекта функции клеточных мембран, сопровождающегося изменениями их структуры. Истоки первичной гипертензии восходят к распространенным, т.е. неограниченным одним типом клеток, повреждениям функции мембран в отношении регуляции концентрации свободного цитоплазматического кальция и трансмембранного транспорта моновалентных катионов [14, 16].

Известно, что натрий — наиболее распространенный катион, необходимый для поддержки гомеостаза и органной перфузии. В результате патофизиологических, фармакологических и клинических исследований установлена связь между избыточным потреблением поваренной соли и возникновением АГ, а также сниженным уровнем потребления калия и повышением АД. Многие из благоприятных эффектов, приписываемые снижению содержания натрия в диете, могут происходить за счет увеличения в ней содержания калия и, наоборот, отрицательные эффекты высоконатриевых диет проявляются из-за низкого содержания калия или являются следствием нарушения соотношения этих катионов в организме [42]. Калий способствует снижению АД путем стимуляции натрийуреза, уменьшает секрецию катехоламинов, играет важную роль в центральной нервной регуляции гемодинамики [76]. Дополнительное введение калия в диету

снижает АД более значительно у больных гипертонической болезнью (ГБ), чем у здоровых лиц [47].

Многие авторы считают, что повышенное введение ионов калия в пищу более эффективно тогда, когда сочетается с ограничением количества поваренной соли. Диета с низким содержанием натрия и высоким уровнем калия нормализует АД более чем у половины больных с АГ [42]. Катионы натрия и калия играют большую роль и в диетической терапии больных с симптоматической гипертензией, в частности при СД. Выявлено, что при повышенном введении в рацион питания больных ИЗСД с АГ поваренной соли наблюдается значительный подъем АД, а при ее ограничении — его нормализация [57]. Кроме того, при дополнительном включении в диетотерапию данного контингента больных препаратов калия отмечено некоторое снижение диастолического давления у лиц среднего возраста с сопутствующей гипертензией при наличии нефропатии [70].

Большой интерес представляет изучение роли пищевого кальция в генезе АГ. Этот катион имеет большое значение в физиологии сердечно-сосудистой системы, оказывая вазорелаксационное, мембраностабилизирующее действие на гладкомышечные клетки сосудов [58].

Эпидемиологические исследования, эксперименты на животных и клинические наблюдения свидетельствуют об обратной взаимосвязи потребления кальция и уровня АД [53, 65]. Введение дополнительно 1000 мг кальция в диету больных ГБ позволило снизить у 45% из них систолическое давление на 10 мм рт. ст. Повышенное потребление кальция лицами с невысокой гипертензией в течение 8 нед привело к снижению АД на 7 мм рт. ст. у всех наблюдавшихся больных [53]. Механизмы гипотензивного действия ионов кальция могут быть обусловлены увеличением экскреции натрия с мочой, снижением выделения калия [65]. В исследованиях M. Maldonado и соавт. показано, что внеклеточный кальций обладает мембраностабилизирующими свойствами, связываясь со специфическими участками мембраны клетки, уменьшает трансмембранный ток ионов кальция в клетку, тем самым снижая контрактильность. Установлено также, что под влиянием диетической терапии с дополнительным введением 860 мг кальция в сутки у большинства больных отмечалось увеличение концентрации депрессорного ПГЕ<sub>2</sub> и уменьшение уровня депрессорного ПГЕ<sub>2α</sub> параллельно со снижением активности ренин-ангиотензиновой системы [4].

Однако, кроме кальция, в виде пищевых добавок могут быть использованы и другие вещества. В настоящее время отмечается усиливающаяся тенденция к снижению потребления неуглезируемых полисахаридов и лигнина — пищевых волокон — практически во всех экономически развитых странах, в которых возрастает заболеваемость многими болезнями, в том числе ГБ и СД [35, 64].

Известно, что пищевые волокна, получаемые из различных растений, по-разному влияют на гомеостатические функции здорового и больного организма, хотя многие аспекты их воздействия на обмен веществ остаются неясными [6]. К пищевым волокнам относятся целлюлоза, гемицеллюлоза, пектин, камеди, лигнин. Гипохолестеринемическое действие оказывают преимущественно высокометоксилированный пектин и камеди. Одним из механизмов гипохолестеринемического действия пищевых волокон является их способность связывать, увеличивать выведение и ускорять обмен желчных кислот. При этом эндогенный холестерин идет на синтез, восполняющий их содержание в желчи. Пектин и камеди оказывают гипогликемическое действие: снижают постпрандиальную гликемию, уменьшают глюкозурию и повышают толерантность к углеводам у больных СД [3].

Диета, содержащая достаточное количество пищевых волокон, низкую квоту жира, ионов натрия и имеющая низкую энергетическую ценность, вызвала у больных эссенциальной гипертензией достоверное снижение диастолического давления, уменьшение выведения ионов натрия с мочой, соотношения между ионами натрия и калия в моче [34].

Исследования на животных и результаты клинических наблюдений показывают, что высота АД в определенной степени зависит и от уровня потребления с пищей жиров, белков, углеводов. При симптоматической АГ, связанной с ИЗСД, низкокалорийная, низкожировая, высокоуглеводная диета приводила к снижению АД или даже к его нормализации у большинства больных [43]. Кроме того, применение данной диеты вызвало нормализацию нарушений со стороны липидного обмена, являющихся предшественниками ате-

росклеротического поражения сосудов [38, 49]. Исследования последних лет показали, что самыми мощными диетическими факторами в профилактике атеросклероза у больных ИЗСД с АГ, а также при эссенциальной гипертензии являются рыбные масла, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [75]. Установлено, что различные соотношения этих жирных кислот оказывают выраженное влияние на структурно-функциональную организацию клеточных мембран эритроцитов, а также процессы липопероксидации.

Клеточные мембраны занимают одно из центральных мест в организации живых систем. Новые подходы к изучению их структуры и функции позволили установить многообразие изменений при различной патологии, при этом речь идет не только о разрушении мембранных структур под влиянием цитотоксических факторов, но и о более тонких изменениях их физико-химических свойств, включая клеточную рецепцию, мембранный транспорт, состояние клеточных контактов [9]. Эффективность диетотерапии во многом зависит от степени защиты структурно-функциональной целостности мембраны.

Представление о биомембранах как о жидких кристаллических двуслойных фосфолипидных структурах, в которые встроены молекулы глобулярных белков, наделенных ферментативной активностью, придает первостепенное значение изучению роли фосфолипидного компонента и возможности изменения его строения под влиянием внешних факторов. Фосфолипидам принадлежит главная роль как в формировании и определении параметров проницаемости мембран, так и в качестве важного регулятора конформационных изменений встроженных в них белков, от которых в существенной степени зависит активность ферментов [15]. К настоящему времени выделена значительная группа мембранозависимых энзимов, таких, как  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФаза,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза, аденилатциклаза, глюкозо-6-фосфатаза и др. [55].

Структурные и функциональные свойства мембран зависят не только от природы фосфолипидов, но и от других липидных компонентов, в частности холестерина, увеличение содержания которого приводит к снижению активности встроженных в мембрану ферментов [21, 51]. Причем изменение содержания свободного холестерина плазмы может пассивно влиять на его уровень в биомембране [27]. Физическое состояние мембран (микровязкость, жидкокристаллическая структура, мембранные потенциалы) играет большую роль в реализации ряда феноменов: образовании псевдоподий, миграции клеток, функции мембранных рецепторов и антигенов, фагоцитоза, пиноцитоза, мембранного транспорта, агрегации клеток, т.е. фактически определяет многие клеточные функции [30], а липиды пищи рассматриваются многими авторами с точки зрения их воздействия на эти параметры. Таким образом, алиментарные факторы способны оказывать воздействие не только на высшие нервные регуляторные механизмы (И. П. Разенков, 1946), симпатико-адреналовую систему, играющую определенную роль в генезе АГ, но и на организацию клеточных мембран, процессы перекисного окисления липидов, антиоксидантную систему [10, 17].

Общеизвестным фактом является то, что нарушение липидного состава мембран эритроцитов может служить достаточно тонким показателем патологии липидного обмена в организме человека [15].

Некоторые ингредиенты липидов пищи являются предшественниками важных структурных компонентов мембран и, следовательно, нельзя рассматривать значение алиментарных факторов для больных АГ различного генеза без расшифровки этих процессов. Ведь существует коррелятивная взаимосвязь липидного состава пищи, с одной стороны, и дестабилизации мембран — с другой [15, 40].

Прием жира вызывает в организме человека ряд физиологических реакций, направленных на защиту агрегатного состояния биомембран, стабилизацию коагуляционных свойств крови, активность мембраносвязанных ферментов [42]. Различные жировые продукты, являясь метаболической основой биосинтеза эндогенных липидов, изменяют их состав в зависимости от качественных особенностей жира [9]. При пищевой гиперхолестеринемии жирно-кислотный спектр биомембран существенно меняется в сторону увеличения содержания эфиров холестерина [8, 10]. При этом алиментарные липиды оказывают воздействие и на активность мембраносвязанных ферментов [26]. Установлена определенная зависимость степени ненасыщенности жирных кислот и лабильности фосфолипидов в отношении агентов, стимулирующих

ферментные и неферментные механизмы перекисного окисления липидов, которое играет роль в модификации структуры и функции биомембран при патологических процессах [11, 13].

Важная роль в стабилизации мембранных структур принадлежит жирорастворимым витаминам, действие которых подобно таковому физиологических детергентов. Наличие токоферолов в рационе обеспечивает антиоксидантную устойчивость полиеновых жирных кислот в мембранах, а их недостаток наряду со снижением антиоксидантного эффекта и активацией процессов перекисного окисления липидов приводит к резкому снижению перекисной резистентности эритроцитов [15, 56]. Примечательно, что ретинол оказывает сильное ингибирующее действие на процессы липопероксидации. При этом ретинол, как и аскорбиновая кислота, способен повреждать целостность мембраны, вызывая значительную дестабилизацию ферментов митохондриального матрикса [73].

Х. М. Марков и В. В. Атрохов [12] провели ряд исследований, касающихся изучения влияния диет с различным содержанием незаменимых жирных кислот на липидный спектр почек спонтанно гипертензивных крыс. Было выявлено, что эти диеты изменяют соотношение между жирными кислотами различных серий в фосфолипидах и триглицеридах сосочков почек животных. Но, несмотря на значительную перестройку в составе ПНЖК фосфолипидов, воздействие диеты не сопровождалось изменением соотношения между насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами фосфолипидов [44].

В настоящее время установлено, что некоторые ПНЖК являются предшественниками эндогенного синтеза простагландинов и, поступая в организм с пищей, могут влиять на их биосинтез в тканях [27].

Кроме того, известно, что жирно-кислотный состав липидов рациона, изменяя прямо или косвенно (через простагландины) физико-химические свойства мембран и воздействуя на активность мембраносвязанных ферментов, может оказывать влияние на регуляцию почечного кровотока и моделировать, таким образом, функциональную активность почек [33]. Так как содержание предшественников биосинтеза простагландинов в липидах сосочков почек спонтанно гипертензивных крыс находится в строгой зависимости от уровня незаменимых жирных кислот в рационе, то с помощью диетотерапии можно изменять прессорно-депрессорные почечные функции [36, 57].

В исследованиях последних лет установлено, что диета с высоким содержанием ПНЖК и низким содержанием холестерина дает гипотензивный эффект. На фоне высокого потребления соли АД у здоровых лиц может оставаться на нормальном уровне при условии, что рацион будет обогащен ненасыщенными жирными кислотами, такими как линолевая [24, 66].

Диеты с высоким содержанием линолевой кислоты могут вызывать понижение АД при экспериментальной гипертензии [43]. Есть данные о подобном действии этой кислоты у людей с АГ [30]. Снижение АД и содержания норадреналина в крови наблюдалось у лиц, употреблявших с пищей ПНЖК семейства  $\omega$  3 [30]. Низкокалорийная диета, содержащая в своем составе ПНЖК, у больных СД с АГ вызвала достоверное снижение АД, уровня холестерина и триглицеридов [61].

Таким образом, анализ результатов экспериментальных исследований и клинических наблюдений указывает на возможность использования алиментарных факторов с целью корректирующего воздействия на структурно-функциональную организацию клеточных мембран, процессы перекисного окисления липидов, антиоксидантную защиту при эссенциальной гипертензии, а также у больных с симптоматической АГ при ИЗСД. Представляет большой интерес и выяснение возможности диетотерапии не только для снижения АД, но и с целью коррекции мембранных нарушений. Решение этого вопроса позволит обосновать новые подходы к диетической терапии больных с АГ различного генеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобринцев Ю. В., Бабушкина Т. Г. // Актуальные проблемы патогенеза атеросклероза. — Л., 1985. — С. 36-37.
2. Буйдина Т. А. Изменение липидного состава эритроцитарных мембран при сахарном диабете и возможности диетической и медикаментозной их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.

3. Вайнштейн С. Г., Масик А. М., Жулкевич И. В. // Вопр. питания. — 1991. — № 6. — С. 8-12.
4. Гладкевич А. В., Самсонов М. А., Спиричев В. Б. // Там же. — 1988. — № 3. — С. 10-17.
5. Дреаль А. В., Покровский В. Б. // Там же. — 1992. — № 4. — С. 6-14.
6. Жулкевич И. В. Применение пищевых волокон в лечении сахарного диабета: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Киев, 1989.
7. Зубкова С. Г., Страхов И. А., Пунов Д. В. и др. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: тезисы докладов. — Ташкент, 1989. — С. 212.
8. Корф И. И., Левачев М. М. // Структура, биосинтез и превращения липидов в организме животного и человека. — Л., 1978. — С. 120-130.
9. Липидный обмен у детей / Крылов В. И., Вельтищев В. Е., Петрушина А. Д. и др. — Красноярск, 1985.
10. Левачев М. М. // Вестн. АМН СССР. — 1986. — № 11. — С. 15-29.
11. Максимова О. В. Липидный состав и уровень проницаемости эритроцитарных мембран у больных сахарным диабетом I типа: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 1989.
12. Марков Х. М., Атрохов В. В. // Вопр. мед. химии. — 1984. — № 2. — С. 47-52.
13. Неллева А. А. Структурно-функциональные нарушения клеточных мембран лимфоцитов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Киев, 1990.
14. Орлов С. И., Рязжский Г. Г., Кравцов Г. М. и др. // Кардиология. — 1984. — № 3. — С. 87-94.
15. Покровский А. А., Левачев М. М. // Структура, биосинтез и превращения липидов в организме животных и человека. — Л., 1978. — С. 67-68.
16. Постнов Ю. В., Орлов С. И. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М., 1987.
17. Самсонов М. А. // Вестн. АМН СССР. — 1986. — № 11. — С. 42-49.
18. Самсонов М. А., Крылов В. И., Медведева И. В. // Сов. мед. — 1986. — № 2. — С. 5-8.
19. Строев Ю. И. // Патология внутренних органов при нейротоморальных и обменных нарушениях. — Л., 1988. — С. 56-68.
20. Чанышева Р. И., Самсонов М. А., Редзюк Л. А. и др. // Мед. сестра. — 1991. — Т. 50, № 5. — С. 39-44.
21. Albers J. J., Chen C. H., Lasko A. G. // Meth. Enzymol. — 1986. — Vol. 129. — P. 763-783.
22. Anderson J. W., Gele P. B. // Amer. J. Med. — 1988. — Vol. 85, N 5A. — P. 159-165.
23. Assmann J., Schulte H. // Amer. Heart J. — 1988. — Vol. 116, N 6. — Pt 2. — P. 1713-1724.
24. Bantle J. P. // Med. Clin. N. Amer. — 1988. — Vol. 72, N 6. — P. 1285-1299.
25. Bell D. S. // Amer. J. med. Sci. — 1989. — Vol. 297, N 4. — P. 228-232.
26. Berdancier C. D., Batzell J. R. // Comp. Biochem. Physiol. — 1986. — Vol. 85A. — P. 725-727.
27. Bergh C. H., Hjalmarson A., Holm G. et al. // Europ. J. clin. Invest. — 1988. — Vol. 18, N 1. — P. 92-97.
28. Boerma J. J. M. // Clin. Chem. — 1988. — Vol. 34. — P. 1124-1127.
29. Bonnici F., Omar M. A. // S. Afr. med. J. — 1991. — Vol. 80, Suppl. 1. — P. 6-8.
30. Brown M. S., Goldstein J. L. // Science. — 1986. — Vol. 232. — P. 34-47.
31. D'Antonio J. A., Ellis D., Doff D. H. et al. // Diabet. Care. — 1989. — Vol. 12. — P. 694-700.
32. Davidson M. H., Liebson P. R. // Cardiovasc. Rev. Rep. — 1986. — Vol. 7, N 5. — P. 461-467.
33. Ditzel J., Levang H. H., Brcher-Montensen J. // Diabete Metab. — 1989. — Vol. 15, N 5. — Pt 2. — P. 292-295.
34. Donson P. M., Pacy P. C., Beevers M. et al. // Postgrad. med. J. — 1983. — Vol. 59. — P. 641-644.
35. Doi K., Matsura M. // Nippon. Rinsho. — 1990. — Vol. 48. — Suppl. — P. 865-872.
36. Donaldson D. L., Smith C. C., Wiker M. S., Reunert O. M. // J. Nutr. — 1988. — Vol. 118, N 12. — P. 1502-1508.
37. Edward D., Frohlich M. D. // Amer. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 60. — P. 43-47.
38. Ernst N. D., Cleeman J., Mullis R. et al. // J. Amer. diet. Ass. — 1988. — Vol. 88. — P. 1401.
39. Ferrannini E., Santoro D., Manicardi V. // Compr. Ther. — 1989. — Vol. 15, N 11. — P. 51-58.
40. Field C. J., Toyomirer M. G., Clandinin F. T. // J. Nutr. — 1989. — Vol. 119. — P. 1483-1489.
41. Fun M. N. T., Sheih S. M., Wu D. A. et al. // Arch. intern. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 1035-1038.
42. Grimm R. H., Elmer P. J., Nleton J. D. et al. // Potassium in Cardiovascular and Renal Medicine: Arrhythmias, Myocardial Infarction, and Hypertension /Eds P. K. Whelton et al. — New York, 1986. — P. 401-410.
43. Hagan J., Willie-Rosett J. // J. Amer. diet. Ass. — 1989. — Vol. 89, N 8. — P. 1104-1108, 1111.
44. Jiruka T. // Jap. J. Med. — 1989. — Vol. 28, N 4. — P. 457-461.
45. Jusy G., Peterfui E. // Ther. hung. — 1991. — Vol. 39, N 2. — P. 55-62.
46. Kelly R. A., O'Hard D. S., Mitch W. E., Smith T. W. // J. biol. Chem. — 1985. — Vol. 261. — P. 1704.
47. Khaw R. T., Barrett-Connor E. // New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 235-240.
48. Kribben A., Philipp T. // Diabete Metab. — 1989. — Vol. 15, Pt 2. — P. 313-317.
49. Kris-Etherton P. M., Krummel D., Russel M. E. et al. // J. Amer. diet. Ass. — 1988. — Vol. 88. — P. 13-73.
50. Krolewski A. S., Canessa M., Warram J. H. et al. // Kidney int. — 1987. — Vol. 34. — P. 731-738.
51. Kroll M. H., Lindsey H., Grune J. et al. // Clin. Chem. — 1988. — Vol. 34. — P. 131-135.
52. Masec Z., Svacina S., Pav J. et al. // Cas. Lek. ces. — 1991. — Vol. 130, N 7. — P. 199-201.
53. McCarron D. A. // Amer. J. Med. — 1985. — Vol. 78, N 28. — P. 27-34.
54. Meneses J. // Acta med. port. — 1989. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 435-445.
55. Millett J. A., Holland S. M., Alahband-Zaden J., de Wardener H. E. // J. Endocr. — 1987. — Vol. 92. — P. 299-303.
56. Oberley L. W. // Free Radic. Biol. Med. — 1988. — Vol. 5, N 2. — P. 113-124.
57. O'Hare J. P., Anderson J. V., Milar N. D. et al. // Postgrad. med. J. — 1988. — Vol. 64. — Suppl. 3. — P. 35-38.
58. Orchard T. J. // Dislipoproteinemia and diabetes. Endocr. Metab. Clin. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 2. — P. 361-380.
59. Perusicova J. // Vnitri Lek. — 1989. — Vol. 35, N 7. — P. 710-714.
60. Ruska P., Nissinen A., Vartiainen E. et al. // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 1-5.
61. Sakamoto N., Koh N. // Nippon Rinsho. — 1990. — Vol. 48. — Suppl. — P. 894-898.
62. Santacrose G., Forlani G., Giangiulio S. et al. // Akta Diabet. lat. — 1990. — Vol. 27, N 4. — P. 365-370.
63. Schauer U. J., Pissarek D., Lundershausen R. et al. // Exp. clin. Endocr. — 1988. — Vol. 92, N 3. — P. 280-286.
64. Sels J. P., Postmes T. J., Wolffenbuttel B. H. et al. // Neth. J. Med. — 1991. — Vol. 38, N 5-6. — P. 265-277.
65. Singh R. B., Mehta P. J., Mody R. // The Association of Physicians of India: Annual Conference. — Poona, 1988. — P. 34.
66. Smith-Barbaro P., Fisher H., Quinn M. R. et al. // Nutr. Rep. int. — 1980. — Vol. 22. — P. 759-770.
67. Sowers J. R. // Amer. Heart J. — 1991. — Vol. 122, N 3. — Pt 2. — P. 932-935.
68. Stacpool P. W., Alig J., Ammon L., Crockett S. E. // Metabolism. — 1989. — Vol. 38, N 10. — P. 946-956.
69. Svacina S., Masec Z., Pav J. et al. // Cas. Lek. ces. — 1991. — Vol. 130, N 7. — P. 202-205.
70. The Working Group on Hypertension in Diabetes. Statement on Hypertension in Diabetes Mellitus. Final Report. // Arch. intern. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 830-842.
71. Trevisan R., Nosadini R., Fiorella P. et al. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36. — P. 1073-1081.
72. Tuck M. // Diabet. Care. — 1988. — Vol. 11, N 10. — P. 828-929.
73. Vinson J. A., Staretz M. E., Bose P. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 8. — P. 1036-1041.
74. Wardener H. E. // Hypertension. — 1991. — Vol. 17, N 6. — Pt. 2. — P. 830-836.
75. Watanabe J., Wohltman H. J., Lkein R. L. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1652-1657.
76. Zavaroni J., Bonora E., Pagliara M. et al. // New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320, N 11. — P. 702-706.

Поступила 21.06.93

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Коломыйская центральная районная больница (главный врач И. А. Токарь)

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее распространенных заболеваний, частота которого с каждым годом неуклонно возрастает [3, 7]. В промышленно-развитых странах распространенность СД составляет 4-5%. При всей многочисленности существующих форм СД, ассоциированных с различными синдромами и заболеваниями, основными распространеными являются две, квалифицируемые как спонтанные: инсулинзависимый диабет (ИЗСД) и инсулиннезависимый диабет (ИНЗСД).

Статистические данные о распространенности заболевания основываются на регистрации врачебного диагноза СД и в целом отражают главным образом распространенность спонтанных форм ИЗСД и ИНЗСД.

В 1991 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 1 826 758 больных СД, из них 295 333 (16,2%) страдали ИЗСД. По сравнению с 1990 г. количество больных СД увеличилось на 5,78% [2]. Общее число больных на Украине составляет 877 202, из них 140 612 (16%) больных ИЗСД. Показатель распространенности СД на Украине увеличился до 1706 на 100 000 населения.

Однако приведенные цифры не отражают действительной распространенности СД. Проведенные выборочные эпидемиологические исследования по частоте СД показывают, что истинное количество больных диабетом в 3-4 раза выше по сравнению с зарегистрированным [28]. В их число входят лица с легкой формой ИНЗСД, не нуждающиеся в медикаментозном лечении, а также лица с нарушенной толерантностью к глюкозе. В этих группах нарушения углеводного обмена протекают в субклинической форме, и регистрируемая распространенность СД во многом определяется качеством проводившейся диспансеризации населения.

Более точную картину распространенности различных типов СД можно будет иметь лишь при наличии Государственного регистра по СД, его разработка необходима в ближайшее время. Очевидно, что в популяциях, проживающих в разных районах земного шара и отличающихся условиями климата, питания, образом жизни и т.д., а также и в отдельных этнических группах, проживающих в одном и том же районе, распространенность СД неодинакова [26].

### Эпидемиология ИЗСД

К концу 80-х годов создано около 70 регистров СД I типа более чем в 40 странах. Особую роль сыграла Международная группа по исследованию эпидемиологии диабета [17], что способствовало установлению фактической распространенности ИЗСД во многих регионах планеты. Основная информация о распространенности ИЗСД поступает из стран, где заболевание встречается довольно часто, главным образом из Европы и Северной Америки.

Как видно из табл. 1, различия в показателях распространенности ИЗСД между континентами, а также внутри отдельных континентов довольно значительные. Наблюдается четкая разница между распространенностью ИЗСД в северном и южном полушариях. Ни в одной стране, расположенной ниже экватора, распространенность заболевания не превышает 15,0 на 100 000 населения, тогда как в странах северного полушария диабет I типа встречается довольно часто.

Самая низкая заболеваемость ИЗСД наблюдается в Азии, Африке и странах Южной Америки, а наиболее часто диабет I типа регистрируется в Европе. Здесь также отчетливо проявляется разница в показателях заболеваемости ИЗСД внутри континента: от самого высокого в мире — 35,3 на 100 000 в Финляндии до 4,6 на 100 000 в северной Греции и в регионе Украинских Карпат [23, 41]. Частота ИЗСД в Северной Европе в целом значительно выше, чем в среднем по континенту, за исключением Сардинии — острова в Средиземном море, где заболеваемость составляет 30,2 на 100 000 (второй показатель в мире).

Показатель распространенности ИЗСД в Дании на протяжении 1970-1976 гг. составлял около половины аналогичного показателя в Швеции, однако к концу 80-х годов он достиг уровня распространенности СД I типа в Швеции и Норвегии. Однако в Исландии, расположенной на крайнем севере Европы, ИЗСД встречается в 2 раза реже, чем в Норвегии и Швеции, и в 3 раза реже, чем в Финляндии [24].

При анализе распространенности ИЗСД внутри отдельных стран Европы обращает на себя внимание значительная разница показателей в Италии и Великобритании [23, 34].

В Северной Америке также наблюдается довольно значительная разница в показателях заболеваемости диабетом I типа: от 0,6 на 100 000 в Мехико до 23,9 на 100 000 на о-ве Принца Эдуарда, т.е. увеличивается по направлению к северу континента.

Однако на других континентах не обнаружено корреляции между распространенностью ИЗСД и географической широтой или среднегодовой температурой [14, 26].

Данные литературы [34, 40] свидетельствуют о том, что распространенность ИЗСД среди европеоидов значительно выше, чем среди монголоидов и негроидов, по всему миру. Иногда и внутри этнических и расовых групп имеются различия в частоте ИЗСД. Так, частота СД I типа у финнов и эстонцев, проживающих в соседних странах, различается почти в 3 раза [41].

В настоящее время по инициативе ВОЗ создана программа изучения СД у детей, предусматривающая исследования по эпидемиологии ИЗСД [43].

### Эпидемиология ИНЗСД

H. King и M. Rewers в эпидемиологическом обзоре [28] обращают внимание на глобальное распространение среди населения земного шара ИНЗСД и на широкие вариации частоты этого заболевания в разных государствах, среди этнических групп одного государства и в одной и той же этнической группе, подвергающейся внутренней или внешней миграции (табл. 2). По данным других авторов [10, 18, 39], распространенность СД, установленная на основании теста на толерантность к глюкозе, в различных регионах планеты составляет от 1 до 35%, а разница в частоте СД между отдельными этническими группами в одном и том же регионе может достигать 2- и 3-кратной величины.

Весьма высокая распространенность ИНЗСД (34,1%) имеет место среди североамериканских индейцев, в частности племени пима. Предки их в течение длительного времени жили в условиях скудного питания. В начале XX века условия жизни пима резко изменились, что сопровождалось повышением распространенности ожирения и ИНЗСД. Исключительно высокий уровень заболеваемости СД зарегистрирован и среди коренного населения тихоокеанского о-ва Науру, характеризующегося интенсивным процессом урбанизации (24,3% популяции). Авторы, обследовавшие население острова, сообщают, что в неурбанизированных микронезийских и полинезийских популяциях Океании СД по-прежнему остается несчастным заболеванием [10].

В соответствии с решениями Сент-Винсентской декларации [4, 29] нами проведено популяционное исследование в регионе Украинских Карпат с целью выявления распространенности СД и связанных с ним основных факторов риска с учетом типов СД и климатогеографических особенностей региона. Украинские Карпаты представляют часть горной системы Карпат на западе Украины площадью более 24 тыс. км<sup>2</sup> и численностью населения 1,1 млн. В климатогеографическом плане территорию Украинских Карпат принято делить на 3 яруса: высокогорный, среднегорный и низкогорный [8]. Для определения интенсивных показателей использованы данные медицинской отчетности центральных районных больниц региона, а также результаты массовых профилакти-

Заболееваемость ИЗСД (среди детей до 15 лет) в разных странах мира (на 100 000 населения)

| Континент, страна, местность | Период изучения, годы | Распространенность |      |      | Источник литературы |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|------|------|---------------------|
|                              |                       | м.                 | ж.   | о.   |                     |
| <i>Африка</i>                |                       |                    |      |      |                     |
| Алжир (Оран)                 | 1980 - 1989           | Нд                 | Нд   | 8,1  | [12]                |
| Судан (Хартум)               | 1987 - 1990           | Нд                 | Нд   | 6,4  | [19]                |
| Танзания (Дар-эс-Салам)      | 1982 - 1991           | 0,8                | 0,9  | 0,8  | [31]                |
| <i>Северная Америка</i>      |                       |                    |      |      |                     |
| Канада:                      |                       |                    |      |      |                     |
| Монреаль                     | 1971 - 1985           | 9,6                | 10,0 | 9,8  | [34]                |
| о-в Принца Эдуарда           | 1975 - 1986           | 27,0               | 20,8 | 23,9 | [34]                |
| Куба                         | 1978 - 1980           | 2,5                | 2,8  | 2,7  | [34]                |
| Мексика (Мехико)             | 1984 - 1986           | 0,4                | 0,7  | 0,6  | [34]                |
| Пуэрто-Рико                  | 1985 - 1989           | Нд                 | Нд   | 10,0 | [21]                |
| США:                         |                       |                    |      |      |                     |
| Аллеган                      | 1970 - 1985           | Нд                 | Нд   | Нд   | [34]                |
| европеоиды                   |                       | 17,0               | 17,5 | 17,3 |                     |
| негроиды                     |                       | 9,7                | 13,3 | 11,5 |                     |
| Виргинские о-ва              | 1979 - 1988           | Нд                 | Нд   | 28,9 | [40]                |
| европеоиды                   |                       | 6,9                | 4,8  | 5,9  |                     |
| негроиды                     |                       |                    |      |      |                     |
| Джефферсон                   | 1979 - 1985           |                    |      |      | [42]                |
| европеоиды                   |                       | 15,1               | 16,2 | 15,6 |                     |
| негроиды                     |                       | 3,4                | 10,6 | 12,1 |                     |
| Рочестер                     | 1965 - 1979           | 15,8               | 18,4 | 17,1 | [34]                |
| Сан-Диего                    | 1978 - 1981           | 9,6                | 9,1  | 9,4  | [34]                |
| Северная Дакота              | 1980 - 1986           | 21,6               | 16,2 | 18,9 | [34]                |
| Уисконсин                    | 1970 - 1979           | 20,2               | 16,2 | 18,2 | [34]                |
| <i>Южная Америка</i>         |                       |                    |      |      |                     |
| Бразилия (Сан-Паулу)         | 1987 - 1991           | 5,8                | 9,5  | 7,6  | [20]                |
| Перу                         | 1980 - 1988           |                    |      | 1,0  | [36]                |
| Чили                         | 1990 - 1991           | 2,2                | 2,8  | 2,5  | [16]                |
| <i>Азия</i>                  |                       |                    |      |      |                     |
| Израиль                      | 1975 - 1980           | 4,4                | 4,6  | 4,5  | [34]                |
| Корея                        | 1985 - 1986           | 0,5                | 0,6  | 0,6  | [34]                |
| Кувейт                       | 1980 - 1981           | 3,2                | 4,7  | 4,0  | [34]                |
| Россия (Новосибирск)         | 1983 - 1989           | 4,4                | 4,7  | 4,6  | [38]                |
| Япония (Хоккайдо)            | 1974 - 1986           | 1,3                | 2,1  | 1,7  | [35]                |
| <i>Океания</i>               |                       |                    |      |      |                     |
| Австралия (западная часть)   | 1985 - 1989           | Нд                 | Нд   | 13,2 | [27]                |
| Новая Зеландия               | 1968 - 1972           | 8,6                | 9,1  | 8,9  | [34]                |
| <i>Европа</i>                |                       |                    |      |      |                     |
| Австрия                      | 1989 - 1990           | 7,9                | 7,5  | 7,7  | [23]                |
| Бельгия (Антверпен)          | 1989 - 1990           | 9,2                | 10,4 | 9,8  | [23]                |
| Болгария (София)             | 1987 - 1991           | Нд                 | Нд   | 6,7  | [11]                |
| Великобритания               | 1988                  | 13,8               | 13,3 | 13,5 | [32]                |
| Йоркшир                      | 1978 - 1990           | 10,8               | 10,0 | 10,4 | [13]                |
| Оксфорд                      | 1989 - 1990           | 17,8               | 14,9 | 16,4 | [23]                |
| Северная Ирландия            | 1989 - 1990           | 17,8               | 15,4 | 16,6 | [23]                |
| Шотландия                    | 1976 - 1983           | 20,0               | 19,4 | 19,7 | [34]                |
| Венгрия                      | 1989 - 1990           | 7,7                | 7,5  | 7,6  | [23]                |
| Греция                       |                       |                    |      |      | [23]                |
| Афины                        | 1989 - 1990           | 10,9               | 7,7  | 9,3  |                     |
| 5 северных регионов          | 1989 - 1990           | 5,3                | 3,8  | 4,6  |                     |
| Дания                        | 1989 - 1990           | 21,5               | 21,4 | 21,5 | [23]                |
| Исландия                     | 1970 - 1989           | 9,9                | 8,8  | 9,4  | [24]                |
| Испания                      |                       |                    |      |      |                     |
| Каталония                    | 1989 - 1990           | 10,5               | 10,6 | 10,6 | [23]                |
| Мадрид                       | 1985 - 1988           | 11,3               | 10,5 | 10,9 | [37]                |
| Италия                       |                       |                    |      |      |                     |
| Лацио                        | 1989 - 1990           | 7,2                | 5,8  | 6,5  | [23]                |
| Ломбардия                    | 1989 - 1990           | 7,6                | 5,9  | 6,8  | [23]                |
| Сардиния                     | 1989 - 1990           | 33,5               | 26,9 | 30,2 | [23]                |
| Сицилия                      | 1989 - 1990           | 11,2               | 9,0  | 10,1 | [23]                |
| Турин                        | 1984 - 1988           | 8,8                | 7,6  | 8,2  | [15]                |
| Умбрия                       | 1970 - 1980           | Нд                 | Нд   | 7,1  | [17]                |
| Латвия                       | 1983 - 1988           | 6,2                | 6,8  | 6,5  | [41]                |
| Литва                        | 1983 - 1988           | 6,5                | 7,0  | 6,8  | [41]                |
| Люксембург                   | 1977 - 1986           | 12,4               | 8,6  | 10,5 | [23]                |
| Мальта                       | 1980 - 1987           | 12,7               | 14,6 | 13,6 | [23]                |
| Нидерланды                   | 1989 - 1990           | 11,2               | 10,8 | 11,0 | [23]                |
| Норвегия                     | 1989 - 1990           | 22,3               | 19,3 | 20,8 | [23]                |
| Польша                       | 1989 - 1990           | 5,7                | 6,0  | 5,8  | [23]                |
| Португалия                   | 1989 - 1990           | 10,1               | 4,9  | 7,5  | [23]                |
| Россия (Москва)              | 1989 - 1990           | Нд                 | Нд   | 5,6  | [30]                |
| Румыния (Бухарест)           | 1989 - 1990           | 4,6                | 5,7  | 5,1  | [23]                |
| Словения                     | 1988 - 1990           | 5,2                | 7,7  | 6,5  | [23]                |
| Финляндия                    | 1987 - 1989           | 38,4               | 32,2 | 35,3 | [41]                |
| Франция                      | 1989 - 1990           | 7,8                | 7,8  | 7,8  | [23]                |
| ФРГ (бывшая ГДР)             | 1960 - 1989           | Нд                 | Нд   | 7,4  | [33]                |
| Швеция                       | 1978 - 1987           | 25,0               | 23,8 | 24,4 | [41]                |
| Эстония                      | 1983 - 1988           | 10,6               | 9,9  | 10,3 | [41]                |

Примечание. м. — мужской пол, ж. — женский пол, о. — общий показатель, Нд — нет данных.

**Таблица 2**  
**Распространенность ИНЗСД среди различных популяций**  
**земного шара [10]**

| Страна (популяция)                 | Возрастные группы, годы | Частота в данной возрастной группе, % |
|------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| Соломоновы Острова (меланезийцы)   | > 20                    | 0,7                                   |
| Папуа — Новая Гвинея (меланезийцы) | > 20                    | 0,7                                   |
| Танзания (негроиды)                | > 15                    | 0,9                                   |
| Индонезия                          | > 15                    | 1,7                                   |
| Австралия (европеоиды)             | > 25                    | 3,3                                   |
| Сингапур (монголоиды)              | > 18                    | 4,0                                   |
| США (европеоиды)                   | 20 - 74                 | 6,1                                   |
| Сингапур (малайцы)                 | > 18                    | 7,6                                   |
| Мальта                             | > 15                    | 7,7                                   |
| Сингапур (индийцы)                 | > 18                    | 8,9                                   |
| США (негроиды)                     | 20 - 74                 | 9,9                                   |
| Маврикий (монголоиды)              | > 25                    | 11,9                                  |
| Маврикий (индийцы хинду)           | > 25                    | 12,4                                  |
| Австралия (аборигены)              | > 20                    | 15,6                                  |
| Науру                              | > 20                    | 24,3                                  |
| США (индейцы пима)                 | > 20                    | 34,1                                  |

**Таблица 3**  
**Распространенность СД в различных климатогеографических**  
**ярусах Украинских Карпат**

| Тип СД   | Климатогеографический ярус |              |             | Всего по региону |
|----------|----------------------------|--------------|-------------|------------------|
|          | высокогорный               | среднегорный | низкогорный |                  |
| Оба типа | 702, 5                     | 877, 2       | 928, 6      | 866, 1           |
|          | 100, 0                     | 100, 0       | 100, 0      | 100, 0           |
| I        | 64, 4                      | 106, 4       | 111, 3      | 99, 9            |
|          | 9, 2                       | 12, 1        | 11, 9       | 11, 5            |
| II       | 638, 1                     | 770, 8       | 817, 3      | 766, 2           |
|          | 90, 8                      | 87, 9        | 88, 1       | 88, 5            |

Примечание. В числителе — число случаев на 100 000 населения, в знаменателе — удельный вес типов СД (в %).

ческих осмотров населения эндокринологами районов за 1991-1993 гг.

По состоянию на 01.01.93 СД был диагностирован у 9321 больного, показатель распространенности СД на 100 000 населения составлял 866,1, что в 2 раза ниже среднереспубликанского показателя. Из общего числа больных ИЗСД установлен у 1075 (11,5%), ИНЗСД — у 8246 (88,5%). Распространенность СД в различных климатогеографических ярусах Украинских Карпат представлена в табл. 3.

Разность показателей распространенности СД среди жителей низкогорного и среднегорного ярусов, среднегорного и высокогорного ярусов имеет выраженную тенденцию к уменьшению, разность показателей низкогорного и высокогорного ярусов статистически существенна ( $p < 0,05$ ). Среди жителей высокогорного яруса ИЗСД встречается почти в 2 раза реже, чем в низкогорном, что соответствует результатам других авторов [1].

Таким образом, Украинские Карпаты относятся к числу регионов, где распространенность СД невысока, однако имеется выраженная тенденция к его росту преимущественно за счет ИНЗСД.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абусуев С. А., Хачиров Дж. Г., Ахмедханов А. А. // Пробл. эндокринол. — 1993. — Т. 39, № 1. — С. 21-24.
2. Балаболкин М. И. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 10. — С. 4-9.

3. Волков В. С., Иванова Н. Н. // Здоровоохран. Рос. Фед. — 1993. — № 3. — С. 15-16.
4. Дедов И. И., Анциферов М. Б. // Пробл. эндокринол. — 1992. — Т. 38, № 1. — С. 4-12.
5. Ефимов А. С. // Там же. — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 52-57.
6. Кураева Т. Л., Сергеев А. С., Лебедев Н. Б. и др. // Там же. — 1993. — Т. 39. — № 6. — С. 4-7.
7. Сунцов Ю. Н., Кудрякова С. В. // Там же. — С. 9-11.
8. Украинские Карпаты. Природа / Сливка Ю. Ю., Исаевич Я. Д., Масловский В. И. и др. — Киев, 1989.
9. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред. А. М. Вихорты, А. В. Чаклина. — М., 1990.
10. Alberti K. G. M. M. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, № 10. — P. 978-984.
11. Atanasova M., Koprivarova K., Savova R. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 35. — Suppl. 1. — P. A131.
12. Bessaoud K., Boudraa G., Deschamps I. et al. // Rev. Epidém. Santé Publ. — 1990. — Vol. 38. — P. 91-99.
13. Bodansky H. J., Staines A., Stephenson C. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — Suppl. 1. — P. A130.
14. Borch-Johnsen K. // Diabete Metab. — 1993. — Vol. 19, № 1. — P. 133-137.
15. Bruno G., Merletti F., Vuolo A. et al. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 1051-1057.
16. Carrasco E., Lopez G., Garcia de los Rios M., Vargas N. // Rev. Soc. Argent. diabet. — 1992. — Vol. 26. — P. 14-15.
17. Diabetes Epidemiology Research International Group // Diabetes. — 1990. — Vol. 39. — P. 858-864.
18. Dowse G. K., Zimmet P. Z., King H. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, № 11. — P. 968-974.
19. Elamin A., Omer M. I. A., Zein K., Tuvemo T. // Ibid. — 1992. — Vol. 15. — P. 1556-1559.
20. Franco L., Vivolo M. // International Diabetes Fed. Congress, 13-th. — Hobart, 1988. — P. 416-417.
21. Frazer de Llado T., Hawk B., Vazquez J. et al. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — Suppl. 1. — P. A316.
22. Fuller J. H. // Wld Hlth Statist. Quart. — 1992. — Vol. 45, № 4. — P. 350-354.
23. Green A., Gale E. A. M., Patterson C. C. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 905-909.
24. Helgason T., Danielsen R., Thorsson A. V. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 880-883.
25. Jarett R. J. // Epidemiol. Res. — 1989. — Vol. 11. — P. 151-171.
26. Karvonen M., Tuomilehto J., Lohman I., LaPorte R. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, № 10. — P. 883-892.
27. Kelly H. A., Byrne G. C. // Diabet. Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 515-517.
28. King H., Rewers M. // Ibid. — 1993. — Vol. 16, № 1. — P. 157-177.
29. Krans H. M. J., Porta M., Keen H. // G. ital. Diabetol. — 1992. — Vol. 12. — Suppl. 2. — P. 1-56.
30. Lebedev N., Curraeva T., Sergeev A. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — Suppl. 1. — P. A130.
31. McLarty D. G., Swai A. B. M., Mugusi F., Ramaiya K. // Diabet. Med. — 1992. — Vol. 9. — Suppl. — P. 43A.
32. Metcalfe M. A., Baum J. D. // Brit. med. J. — 1991. — Vol. 302. — P. 443-447.
33. Michaelis D., Jutzy E. // Klin. Med. — 1991. — Bd 46. — S. 59-64.
34. Rewers M., LaPorte R. E., King H., Tuomilehto J. // Wld Hlth Statist. Quart. — 1988. — Vol. 41. — P. 179-189.
35. Sasaki A., Okamoto N. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1992. — Vol. 16. — P. 1-6.
36. Seelen S., Rojas M. I., Valdivia H. et al. // IDF Congress Satellite Symposium Epidemiology of Diabetes and its Complications, 14-th. — Williamsburg, 1991. — P. 51-53.
37. Serrano Rios M., Moy C. S., Martin Serrano R. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — P. 422-424.
38. Shubnikov E., Podar T., Tuomilehto J., Nikitin Y. // Diabet. Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 915-917.
39. Standl E., Steigler H. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — P. 1017-1020.
40. Tull E. S., Roseman J. M., Christian C. L. E. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 558-564.
41. Tuomilehto J., Podar T., Brigs G. et al. // Int. J. Epidemiol. — 1992. — Vol. 21. — P. 518-527.
42. Wagenknecht L. E., Roseman J. M., Alexander W. J. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 629-633.
43. WHO DIAMOND Project // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 1062-1068.

Поступила 05.04.94

УДК 616.43/.45:92 Науменко

## ПАМЯТИ ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА НАУМЕНКО

13 ноября 1994 г. наука понесла тяжелую утрату — преждевременно ушел из жизни выдающийся ученый России, профессор доктор медицинских наук, основоположник ряда оригинальных направлений в мировой нейроэндокринологии Евгений Владимирович Науменко.

Евгений Владимирович родился в Харькове в 1929 г. в семье военнослужащего. В 1941 г. он был эвакуирован в Алма-Ату, где закончил среднюю школу и стал студентом Казахского медицинского института.

После окончания с отличием в 1953 г. института Евгений Владимирович был направлен на работу патологоанатомом в Караганду и там же поступил в аспирантуру медицинского института. В 1958 г. им была успешно защищена кандидатская диссертация, посвященная исследованию аллоксанового диабета.

С 1960 г. жизнь и научная судьба Е. В. Науменко связаны с Сибирским отделением Академии наук: Институтом экспериментальной биологии и медицины, Институтом физиологии и более всего с Институтом цитологии и генетики в Новосибирском академгородке.

В 60-х годах научные интересы Е. В. Науменко были сосредоточены на изучении роли биогенных аминов головного мозга в нейрохимической регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы. Им, в частности, впервые доказано, что один из конечных гипоталамических нейронных путей, стимулирующих синтез и выделение кортиколиберина, по своей природе серотонергичен. Результаты этих широко известных в стране и за рубежом исследований принесли заслуженную известность нейроэндокринологу из Сибири. На их основе в 1968 г. Е. В. Науменко защитил докторскую диссертацию.

Годом раньше, в 1967 г., Евгений Владимирович организовал лабораторию центральной регуляции эндокринных функций и возглавлял ее в течение 27 лет. В 70-е годы в сфере исследований были включены вопросы центральной регуляции гипоталамо-гипофизарно-половой системы. Работы в этом направлении выявили регулируемую гипофизарно-семенниковый комплекс роль дофаминовых и серотониновых рецепторов мозга и установили их локализацию в межугочном мозге.

В последние 20 лет основная работа Е. В. Науменко касалась изучения генетико-эволюционных и онтогенетических аспектов стресса, роли нейроэндокринных механизмов в процессах доместикации животных, роли нейрохимических механизмов мозга в доминантном поведении особей в микропопуляциях, а также исследованию созданной в его лаборатории новой модели наследственной артериальной гипертензии. Им и его учениками обнаружен новый физиологический механизм, регулирующий в раннем онтогенезе развитие стрессорной реактивности взрослого организма, заключающийся в том, что величина реакции потомков на эмоциональные стрессоры оказывается обратно пропорциональной уровню глюкокортикоидов в крови их матерей во время беременности.

Е. В. Науменко и его сотрудники развили представления о молекулярно-генетических механизмах регуляции доминантного поведения животных в микропопуляциях. Наконец, изучая нарушенные адренергические механизмы регуляции у



крыс с наследственной стресс-зависимой гипертензией, Е. В. Науменко удалось найти и исследовать механизмы полной коррекции повышенного артериального давления и нарушенной функции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы путем кратковременного повышения синтеза норадреналина головного мозга в критический период раннего онтогенеза.

Атмосфера постоянного поиска и упорного труда, созданная Евгением Владимировичем, обеспечила творческий и квалификационный рост сотрудников, высокую научную продуктивность лаборатории.

Профессор Е. В. Науменко опубликовал свыше 300 работ, в их числе более десятка крупных монографических публикаций, изданных на родине и за рубежом. Эти публикации широко известны среди специалистов, они внесли существенный вклад в развитие нейроэндокринологии и принесли заслуженное признание их автору. Е. В. Науменко являлся членом редколлегии отечественных и зарубежных журналов, оргкомитетов симпозиумов.

Евгений Владимирович много времени и сил отдавал обучению и воспитанию научной молодежи. Он вел курс лекций в Новосибирском государственном университете. Среди его учеников 17 кандидатов и 5 докторов наук, представляющих научную школу профессора Е. В. Науменко.

В памяти его учеников, друзей и коллег Евгений Владимирович Науменко навсегда сохранится как талантливый, беспрельдно преданный науке, принципиальный, безупречной честности исследователь, справедливый, требовательный руководитель, добрый и жизнерадостный человек.

## ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ГРИГОРЬЕВИЧА МАЗОВЕЦКОГО



Умер Александр Григорьевич Мазовецкий.

25 декабря 1994 г. на 61-м году жизни перестало биться сердце большого ученого, доктора медицинских наук профессора, главного эндокринолога Москвы, отличного врача, честного и доброжелательного человека.

Александр Григорьевич прошел почетный путь от врача Усть-Каменогорской областной больницы до крупного ученого, организатора здравоохранения.

После окончания с отличием II Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова в 1957 г. А. Г. Мазовецкий работал в Восточном Казахстане, где успешно совмещал лечебную работу с научными исследованиями и организацией медицинской помощи населению, подготовил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

С 1961 г. около 30 лет А. Г. Мазовецкий работал во Всесоюзном институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов в должности от младшего научного сотрудника до руководителя отдела, профессора.

Работая в противозобном комитете Минздрава СССР, Александр Григорьевич провел экспедиции в Восточную Сибирь, Алтайский край, Казахстан, Прибалтику и другие регионы страны, в которых проводил не только противозобные мероприятия, но и педагогическую работу с врачами, организовывал эндокринологическую службу этих регионов.

Александр Григорьевич Мазовецкий — ученый секретарь по разделу “Эндокринология” в Малой, Большой и популярной медицинских энциклопедиях, им подготовлен терминологический словарь медицинских терминов по разделу “Эндокринология”, он — редактор и автор испано-русского словаря.

В 1975 г. А. Г. Мазовецкий был избран экспертом ВОЗ по сахарному диабету, а в 1981 г. — заместителем председателя комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету. Он участвовал в подготовке докладов по диабету, в которых разработаны рациональные подходы профилактики и лечения диабета, новая Международная классификация сахарного диабета, им переведены и опубликованы многие доклады ВОЗ, книга немецких диабетологов “Сахарный диабет”, методические письма и рекомендации. В этот же период А. Г. Мазовецкий активно работал над проблемами эпидемиологии сахарного диабета и диабетических ангиопатий, что нашло отражение в докторской диссертации.

А. Г. Мазовецкий воспитал целую плеяду эндокринологов, был руководителем кандидатских (12) и докторских диссертаций, им опубликовано 150 работ, 5 изобретений.

С 1989 г. А. Г. Мазовецкий — главный эндокринолог Москвы. Являясь прекрасным организатором, он внес большой вклад в развитие эндокринологической службы города. Им разработана целевая программа “Медицинская помощь при сахарном диабете”, он сыграл большую роль в организации Московского городского эндокринологического диспансера, Московской диабетической ассоциации, центра “Диабет” по обучению больных диабетом. Он являлся членом редколлегии международного журнала “Диабет и образ жизни”.

Александр Григорьевич пользовался большим авторитетом у врачей-эндокринологов Москвы и России, любовью и уважением коллег и больных. Много добра сделал он людям — он был врач по призванию.

Добрая память об Александре Григорьевиче сохранится у всех, кто работал рядом с ним, был его пациентом.

# MERCK

Мерк - ведущая фирма в Европе  
в области лечения щитовидной железы



*ОТ ДИАГНОЗА  
ДО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ С НАМИ*

**Йодид**  
**Гормоны щитовидной железы**

**Эутирокс®**

Левотироксин (L-T<sub>4</sub>)

Стандартный препарат для всех показаний

**Новотирал®**

Левотироксин (L-T<sub>4</sub>) + Лиотиронин (L-T<sub>3</sub>)

Терапия зоба при нарушениях  
конверсии T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub>, профилактика  
рецидива после резекции зоба

**Йодтирокс®**

Левотироксин (L-T<sub>4</sub>) 100 мкг + Йодид калия 130 мкг

Лечение эндемического зоба,  
профилактика рецидива после удаления  
эндемического зоба

**Йодид 100, 200**

Йодид калия 130,8 - 261,6 мкг

Профилактика зоба, лечение зоба  
у детей и подростков

**Тирозол®**

Тиамазол 5 мг

Гипертиреоз

**Калиум йодатум 0,1 г Компреттен®**

Йодид калия 100 мг

Высокодозированный йодид калия  
для запаса в атомных электростанциях



---

**MERCK**

Бюро в Москве:

123610, Москва, Краснопресненская наб. 12

Гостиница "Международная-2", № 1232

Телефон: 253-19-12, 253-12-32,

Телефакс: 253-18-86



# Глюренорм®

## ГЛИКВИДОН

**Получив глюренорм, Вы имеете препарат,  
наилучшим образом отвечающий требованиям  
Международной федерации по сахарному диабету**

## Глюренорм оказывает кратковременное действие

Для больного это означает:

- ☐ Исключение риска гиперинсулинизации
- ☐ Очень низкую частоту гипогликемии
- ☐ Особенно важно:  
исключение длительной гипогликемии

Поэтому это самое хорошее средство для первичного лечения

## Глюренорм практически не выводится из организма через почки

- ☐ Никаких ограничений при лечении больных,  
страдающих сахарным диабетом  
на фоне почечной недостаточности

Поэтому возможно лечение пациентов и с почечными заболеваниями

### Дозировка:

Диапазон для Глюренорма очень широк, он может достигать от 1 до 6 таблеток в день. Международный опыт показывает, что состояние подавляющего числа пациентов может быть стабилизировано дозой до 3 таблеток в день. Чаще всего Глюренорм дается от 1 до 2 раз в день. Новые пациенты должны начинать лечение с одной таблетки в день, в то время как пациенты, прошедшие лечение другими антидиабетическими средствами, должны начинать прием Глюренорма с дозы, эквивалентной предыдущей. Возможно, затем понадобится коррекция дозы в зависимости от степени метаболического контроля.

### Форма выпуска:

Таблетки по 30 мг, в упаковке по 60 штук.

## Boehringer Ingelheim



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена  
Представительство в Москве  
Зй Хорошевский проезд, 3/1  
Телефон: 941-11-16, 941-29-93  
Телефакс: 941-11-00  
Телекс: 413-828 bimos 54