

ПРОБЛЕМЫ

ЭНДОКРИНОЛОГИИ

3
1748838

5

Том 41·1995
МОСКВА
МЕДИЦИНА

Персантин®

ДИПИРИДАМОЛ

коронаролитик и дезагрегант для лечения ИБС

Показания

- хроническая коронарная недостаточность
- профилактика приступов стенокардии
- комплексная терапия инфаркта миокарда
- профилактика тромбоэмболий
- лечение любых состояний, при которых необходимо снизить способность тромбоцитов к адгезии и агрегации
- профилактика тромбоза протезов сердечных клапанов в комбинации с антикоагулянтами

Дозировка и применение

Таблетки:

150–225 мг в день в три–четыре приема.

Для угнетения агрегации тромбоцитов: 300–450 мг в день в 3–4 приема. В тяжелых случаях суммарная доза может быть увеличена до 600 мг.

Ампулы:

Медленная внутривенная инфузия 150–200 мг/сутки.

Скорость инфузии не более 0.2 мг/мин (12 мг/час) в виде раствора с 5% глюкозой.

Детям:

Суммарная суточная доза 5–10 мг/кг веса тела.

Противопоказания

Гиперчувствительность к дипиридамолу, подклапанный стеноз аорты, неустойчивая гемодинамика.

Форма выпуска

Персантин® Таблетки в оболочке из сахара 25 мг в упаковке по 100.

Персантин® Таблетки в оболочке из сахара 75 мг в упаковке по 50.

Персантин® Ампулы 10 мг/2 мл в упаковке по 5.



**Boehringer
Ingelheim**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ, Вена
Представительство в Российской Федерации:
123007 Москва, Хорошевский проезд, 3/1
Тел: 941 11 16, 941 29 93. Факс: 941 11 00. Телекс: 413828 бимоссу

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 41

сентябрь—октябрь

№ 5

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.

◆

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
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)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УТРИУМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Лебедев Н. Б., Яздовский В. В., Шербачева Л. Н., Кураева Т. Л., Максимова В. П., Сергиенко А. П., Губанов Н. В., Андрианова Е. А., Илюхин В. Н., Осокина И. В., Дедов И. И. Осложнения сахарного диабета I типа и антигены системы HLA 4
- Накамура Тэруо, Кудоу Кэндзи, Тэрада Акинори, Ишии Масатака. Содержание 3-гидроксимасляной кислоты, свободного инсулина и глюкагона у больных панкреатическим диабетом 7
- Озерная Т. В., Ясюлюнас Ю. Ю., Потанина Л. М., Балашов В. А., Галенюк В. А. Показатели гемодинамики и толерантность к физической нагрузке при инсулинзависимом сахарном диабете 10
- Варшавский И. М., Тренин В. И., Шинкин В. М., Боклин А. А. Репарационный остеогенез при сахарном диабете 13
- Дедов И. И., Горелышева В. А., Смирнова О. М., Романовская Г. А., Филиппов И. К. Влияние антиоксидантов на состояние перекисного окисления липидов и функцию β -клеток у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом 16
- Руденко И. Я., Скороход Ю. Л., Климович В. Б. Сравнение двух методов определения аутоантител к антигенам ткани щитовидной железы 21

Заметки из практики

- Толкачев А. В., Коляскина Н. В., Зыкова Т. А. О трудностях диагностики гиперпаратиреозного криза 22
- Ремизов О. В., Бухман А. И., Кураева Т. Л. Случай костных изменений в стопе у ребенка с сахарным диабетом 23

В помощь практическому врачу

- Козлов Г. И., Слонимский Б. Ю. Половые расстройства у мужчин при сахарном диабете (Лекция) 25

Экспериментальная эндокринология

- Бабичев В. Н., Игнатьев Н. С., Балаболкин М. И. Функциональная активность АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клеток поджелудочной железы в условиях экспериментально вызванного сахарного диабета и их реакция на введение сульфонилмочевинных препаратов 28
- Ширшев С. В. Влияние препарата хорионического гонадотропина в регуляции функциональной активности антигенноспецифичных Т-лимфоцитов-супрессоров 31
- Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Василенко Г. В., Жулинский В. А. Участие различных отделов гипоталамуса в патогенезе экспериментального сахарного диабета у крыс 34

Обзоры

- Олейник В. А., Безверхая Т. П., Эпштейн Е. В., Божок Ю. М. Диагностика рака щитовидной железы 37
- Бурмукулова Ф. Ф., Котова Г. А., Герасимов Г. А. Сердечно-сосудистая система при диффузном токсическом зобе 41

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Lebedev, N. B., Yazdovsky, V. V., Scherbachyova, L. N., Kurayeva, T. L., Maximova, V. P., Sergiyenko, A. P., Gubanov, N. V., Andrianova, Ye. A., Ilyukhin, V. N., Osokina, I. V., Dedov, I. I. Complications of type I diabetes mellitus and HLA antigens 4
- Nakamura Teruo, Kudou Kendzi, Terada Akinori, Ashii Masataka. The content of 3-hydroxyaminobutyric acid, free insulin, and glucagon in patients with pancreatic diabetes 7
- Ozernaya, T. V., Yasyulyunas, Yu. Yu., Potanina, L. M., Balashov, V. A., Galenok, V. A. Hemodynamic parameters and exercise tolerance in insulin-dependent diabetes mellitus 10
- Varshavsky, I. M., Trenin, V. I., Shinkin, V. M., Boklin, A. A. Repair osteogenesis in diabetes mellitus 13
- Dedov, I. I., Gorelysheva, V. A., Smirnova, O. M., Romanovskaya, G. A., Filippov, I. K. Effects of antioxidants on lipid peroxidation and β -cell function in patients with newly detected insulin-dependent diabetes mellitus 16
- Rudenko, I. Ya., Skorodok, Yu. L., Klimovich, V. B. Comparison of two methods for the assessment of the levels of autoantibodies to thyroid tissue antigens 21

Clinical Notes

- Tolkachev, A. V., Kolyaskina, N. V., Zyкова, T. A. On the difficulties in the diagnosis of hyperparathyroid crisis 22
- Remizov, O. V., Bukhman, A. I., Kurayeva, T. L. Osseous changes in the foot of a diabetic child 23

Guidelines for the Practitioner

- Kozlov, G. I., Slonimsky, B. Yu. Sexual disorders in diabetic men: A lecture 25

Experimental Endocrinology

- Babichev, V. N., Ignatyev, N. S., Balabolkin, M. I. Functional activity of ATP-dependent K^+ channels of pancreatic β -cells in experimental diabetes mellitus and their reaction to sulfonylurea agents 28
- Shirshov, S. V. Effect of chorionic gonadotropin on the regulation of the functional activity of antigen-specific T-suppressors 31
- Kolesnik, Yu. M., Abramov, A. V., Vasilenko, G. V., Zhulinsky, V. A. Contribution of various sections of the hypothalamus to the pathogenesis of experimental diabetes mellitus in rats 34

Review of Literature

- Oleinik, V. A., Bezverkhaya, T. P., Epstein, Ye. V., Bozhok, Yu. M. Diagnosis of thyroid cancer 37
- Burmukulova, F. F., Kotova, G. A., Gerasimov, G. A. The cardiovascular system in patients with diffuse toxic goiter 41

Госуд. Центр. мед. библиот.
Библиотека
Федерального Центра здравоохранения
1748838

Спонсоры:

**Boehringer
Ingelheim**



**Берингер
Ингельхайм**

ELYLILLY

**«ЭЛИ ЛИЛЛИ»
(США)**

Адрес редакции журнала:

117819, Москва, ГСП-7
Научный проезд, 6
Издательство «Медицина»

Тел. 120-40-33

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-06-078.33

Н. Б. Лебедев, В. В. Яздовский, Л. Н. Щербичева, Т. Л. Кураева, В. П. Максимова, А. П. Сергиенко, Н. В. Губанов, Е. А. Андрианова, В. Н. Илюхин, И. В. Осокина, И. И. Дедов

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА И АНТИГЕНЫ СИСТЕМЫ HLA

Эндокринологический научный центр РАМН. Институт иммунологии Минздравмедпрома РФ. Москва

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) — генетически детерминированное заболевание, связанное с иммунопатологическими реакциями, находящимися под контролем главного комплекса гистосовместимости человека [15]. К настоящему времени не установлено единого механизма развития ИЗСД, хотя существует ряд теорий, отражающих современный уровень знаний о болезни [9, 24, 31].

Имеются также немало публикаций о различных поздних осложнениях ИЗСД у взрослых и отдельные сообщения, касающиеся подростков и детей, однако и по этому вопросу нет единой точки зрения: что является самым главным в формировании этих осложнений? Почему примерно у 40% больных не развивается пролиферативной ретинопатии, а у 50-55% больных процесс не доходит до выраженной нефропатии? Непонятно также, почему у ряда больных ИЗСД даже через 35-40 лет болезни не выявляется поздних осложнений [13].

Факторы, оказывающие влияние на появление и прогрессирование осложнений у молодых больных ИЗСД: давность процесса [19, 21], качество длительного гликемического контроля [12, 20], гипертония [17], гипер- и дислипидемия [2], наследственность [28].

Поиск вероятного “заинтересованного” фактора наследственности, который определяет подверженность или протективность к формированию поздних осложнений, ведется многими научными коллективами. В последние годы появилось несколько зарубежных публикаций о возможной взаимосвязи маркеров системы HLA и диабетической ретинопатии (ДР) и нефропа-

тии (ДН). Причем некоторые авторы обнаруживают корреляцию между антигенами DR3/DR4 [22], DR4/DR0, DR3/DR0 [5, 25] и ДР. В то же время другие научные группы не обнаружили взаимосвязи антигенов HLA и осложнений ИЗСД [16, 28].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи антигенов системы HLA и развития поздних осложнений в детском и подростковом возрасте.

Материалы и методы

Обследовано 95 больных ИЗСД (56 мальчиков и 39 девочек) в возрасте от 8 до 20 лет (средний возраст 14.3 ± 0.5 года) с давностью заболевания не менее 5 лет (средняя длительность 8.74 ± 0.29 года).

У всех больных был проведен скрининг:

а) ДР методом прямой офтальмоскопии при расширенных зрачках; диагноз ДР ставился при наличии на глазном дне как минимум микроаневризм и/или геморрагий;

б) ДН путем выявления в моче микроальбуминурии методом “сухой химии” (использовали полоски “Micral-Test”, Берингер-Маннхайм, Германия); тест считался положительным если как минимум в 2 из 3 проб мочи определялся альбумин в концентрации > 20 мг/л;

в) ограничения подвижности суставов кистей рук, так называемой диабетической хайропатии (ДХ); для установления данного осложнения использовали методику Розенблюма: всех обследуемых просили сложить ладонные поверхности кистей и пальцев, и в случае невозможности примкнуть друг к другу как минимум 2 пальцев тест считался положительным.

Все 95 больных были типированы по HLA-антигенам класса I (A-, B-, C-локусов), а также все, кроме одного, — по HLA-антигенам класса II (DR- и DQ-локусов). Всего выявляли 67 HLA-антигенов. Для HLA-типирования использовали расширенную панель типизирующих сывороток, включающих сыворотки из коллекции 11-й международной рабочей группы по гистосовместимости (11 International Histocompatibility Workshop), а также сывороток С.-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови Минздравмедпрома РФ, фирм “Behring” и “Pel-Freez”. Контрольную группу составили 150 здоровых доноров. Исследования проводились в русской популяции. HLA-фенотип устанавливали в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте [30].

Степень выраженности ассоциации заболевания с HLA-антигенами определяли по величине относительного риска (RR — relative risk), который показывает, во сколько раз больше риск развития болезни при наличии конкретного HLA-антигена, чем при его отсутствии [3]. Достоверность ассоциации (p) определяли по точному двустороннему тесту Фишера для четырехпольных таблиц. Коррекцию величины p на общее число исследованных HLA-антигенов проводили по формуле: $p_{cor} = p \times 67$.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ распределения HLA-антигенов в группе больных ИЗСД в сравнении со здоровым контролем выявил ряд HLA-антиге-

Таблица 1
HLA-ассоциации в общей группе больных ИЗСД

HLA-антиген	Больные (n = 95)		Контроль (n = 150)		RR	p_{cor}
	n	%	n	%		
B8	33	34,7	20	13,3	3,36	0,0075
DR2	6	6,4	37	24,7	0,21	0,0149
DR3	49	52,1	33	22,0	3,86	0,0001
DR4	54	57,4	27	18,0	6,15	$2,2 \times 10^{-4}$
DR5	5	5,3	33	22,0	0,20	0,0293
DR3/DR4	29	30,9	4	2,7	16,28	$3,0 \times 10^{-4}$
DQ1	20	21,3	87	58,0	0,20	$1,1 \times 10^{-2}$
DQ7	8	8,5	48	32,0	0,20	0,0011

Примечание. HLA-DR и DQ-антигены исследованы у 94 больных.

Распределение частот (в %) некоторых HLA-антигенов и фенотипов у больных с осложнениями ИЗСД

HLA	ДР		ДН		ДХ		ДО	
	есть	нет	есть	нет	есть	нет	есть	нет
	(n = 39)	(n = 55)	(n = 25)	(n = 69)	(n = 44)	(n = 50)	(n = 65)	(n = 59)
B8	23*	44	36	34	36	34	33	38
DR3	51	53	48	54	55	50	51	55
DR4	62	55	56	58	59	56	60	52
DR3 ⁺ 4 ⁺	26	35	20	35	30	32	26	41
DR3 ⁺ 4 ⁻	26	18	28	19	25	18	25	14
DR3 ⁻ 4 ⁺	36	20	36	23	30	24	34*	10
DR3 ⁻ 4 ⁻	13	27	16	23	16	26	15*	34
DR8	10	4	16*	3	7	6	8	3
DQ7	5	11	20*	4	7	10	9	7

* $p < 0,05$ в сравнении с частотой HLA-антигена или фенотипа в группе без осложнения.

нов, достоверно связанных с заболеванием (табл. 1).

Среди них встречаются HLA-антигены, положительно ассоциированные с заболеванием ($RR > 1$) и отрицательно ассоциированные ($RR < 1$). Маркерами ИЗСД у детей, указывающими на повышенный риск развития заболевания, являются HLA-антигены B8, DR3, DR4. Наибольший риск возникновения ИЗСД имеют гетерозиготные носители HLA-антигенов DR3 и DR4. Риск развития заболевания у детей, в фенотипе которых присутствуют оба эти антигена, в 16 раз выше, чем при их отсутствии. Маркерами резистентности к ИЗСД являются отрицательно ассоциированные HLA-антигены: DR2, DR5, DQ1, DQ7.

Выявленные в обследованной популяции HLA-маркеры ИЗСД характерны и для других европеоидных популяций [1].

Проведено сравнение частот HLA-антигенов в группах больных ИЗСД, выявленных на основании факта наличия или отсутствия поздних осложнений заболевания: ДР, нефропатии (ДН), хайропатии (ДХ), а также в группе больных, имеющих одно или несколько осложнений (ДО), и в группе больных без осложнений ИЗСД (табл. 2).

У больных с ДР достоверно реже встречается HLA-антиген B8 в сравнении с больными без ДР (23% против 44%; $p < 0,05$). В то же время при наличии ДР имеется тенденция к более частой, чем в противоположной группе, встречаемости HLA-антигена B18 (28% против 15%; $p > 0,05$). В группе больных с ДР чаще встречается фенотип DR3⁺DR4⁺, чем DR3⁺DR4⁻ (36% против 13%, $RR = 3,81$; $p < 0,05$), т.е. риск развития ДР возрастает для больных с DR3⁺DR4⁺ в сравнении с больными с фенотипом DR3⁺DR4⁻.

В группе больных ДН чаще, чем у больных ИЗСД без ДН, встречаются HLA-антигены DR8 (10% против 4%, $RR = 6,38$; $p < 0,05$) и DQ7 (20% против 4%, $RR = 5,50$; $p < 0,05$).

При ДХ не обнаружено достоверных отклонений в распределении HLA-антигенов.

В группе больных с ДО чаще, чем в группе больных без ДО, встречается HLA-фенотип DR3⁺DR4⁺ (34% против 10%, $RR = 4,43$; $p < 0,05$). В то же время в группе больных без ДО чаще, чем в группе больных с наличием ДО, отсутствуют

HLA-антигены DR3 и DR4 (34% против 15%, $RR = 2,89$; $p < 0,05$). В группе больных с ДО чаще встречается фенотип DR3⁺DR4⁺, чем DR3⁺DR4⁻ (34% против 15%, $RR = 2,81$; $p < 0,05$).

В целом обращают на себя внимание тенденции к снижению гетерозиготного носительства одновременно двух HLA-антигенов DR3 и DR4 при ДР, ДН и ДО и увеличение частот HLA-фенотипов DR3 не в паре с DR4 и особенно DR4 без сопутствующего DR3.

Учитывая тот факт, что в предрасположенности к диабету, как и к другим заболеваниям аутоиммунной природы, играют роль не только отдельные HLA-антигены, но и расширенные гаплотипы или супратипы [1, 4, 32], мы сопоставили некоторые супратипы, характерные для европеоидов, содержащие HLA-антигены, являющиеся маркерами ИЗСД или встречающиеся с повышенной частотой при осложнениях. Эти супратипы приводятся ниже:

B62 — C4A3 — C4B3 — BfS — DR4 — DQ8 (4.1)
 B44 — C4A3 — C4BQ0 — BfS — DR4 — DQ7 (4.2)
 B8 — C4AQ0 — C4B1 — BfS — DR3 — DQ2 (3.1)
 B18 — C4A3 — C4BQ0 — BfF1 — DR3 — DQ2 (3.2)
 B60 — C4A3 — C4BQ0 — BfS — DR8 — DQ4 (8.1)

Из 5 супратипов 3 связаны с предрасположенностью к ИЗСД (4.1:3.1:3.2), 1 — с резистентностью (4.2) и 1 нейтральный (8.1). Обращает внимание следующее обстоятельство, которое наиболее наглядно демонстрируется на примере ИЗСД, осложненного ДН. С ДН, как указывалось выше, ассоциированы HLA-антигены DR8 и DQ7. Супратипы 8.1 и 4.2, к которым относятся эти HLA-антигены, имеют 0 аллель C4B-компонента комплемента — C4BQ0, т.е. дефицит структурного гена для C4B, выполняющего важную функцию, связанную с элиминацией иммунных комплексов. Можно предположить наличие гомозиготной или гетерозиготной комбинации дефектного аллеля, приводящей к иммунокомплексной патологии, в частности к нефропатии. Сходное предположение можно сделать и в отношении ДР, при которой имеется тенденция к повышению частоты HLA-антигена B18, относящегося к супратипу 3.2. Разрешить высказанные предположения поможет типирова-

Таблица 3

Взаимосвязь длительности заболевания ИЗСД и наличия осложнений

Осложнения ИЗСД	Длительность ИЗСД, годы		p
	наличие осложнений (n)	отсутствие осложнений (n)	
ДР	9,83 ± 0,45 (40)	7,95 ± 0,34 (55)	0,0009
ДН	10,12 ± 0,46 (25)	8,24 ± 0,34 (70)	0,0034
ДХ	9,20 ± 0,38 (45)	8,32 ± 0,42 (50)	0,1261
ДО	0,36 ± 0,32 (66)	7,31 ± 0,50 (29)	0,0007

Примечание. p — достоверность по t-критерию Стьюдента.

ние полиморфизма генов C4, относящихся к классу III генов системы HLA [4].

Наряду с генетическими факторами исследовали связь между длительностью заболевания и наличием осложнений (табл. 3). Осложнения ИЗСД в виде ДР, ДН или ДО достоверно связаны с большей длительностью заболевания.

Гипотетическое предположение о том, что у больных ИЗСД должна иметься зависимость формирования поздних осложнений от наследственности, базируется на двух фактах:

а) немалое число больных ИЗСД, заболевая в детском или подростковом возрасте, даже через 40 лет болезни не имеют клинически выраженных признаков осложнений [13];

б) некоторые семьи имеют большую частоту осложнений, чем другие [27], а также небольшие родственники первой степени родства больных ИЗСД имеют патоморфологические признаки, свойственные для больных [26].

Анализ семейных случаев позволил установить, что у 83% сибсов-диабетиков больных ИЗСД, уже имеющих ДН, развивалась ДН (уровень экскреции альбумина более 45 мг/сут), что гораздо чаще, чем у сибсов-диабетиков больных ИЗСД без нефропатии — 17%. Некоторые гипотезы генетического контроля микрососудистых осложнений при ИЗСД [26] исходят из наблюдений, что небольшие родственники больных ИЗСД могут иметь гистологически явные изменения базальной мембраны, а также что HLA-идентичные сибсы могут иметь повышенное отложение альбумина и иммуноглобулинов (в сравнении с контролем и неHLA-идентичными сибсами) и что родители больных ИЗСД (особенно те, которые имеют DR4-антиген) имеют утолщение базальной мембраны без клиники диабета.

Метаболические факторы и генетически обусловленные иммунные реакции могут иметь синергический эффект для сосудистой болезни, и DR4-обусловленный специфический иммунный ответ может вести к образованию антител к инсулину и ускоренному повреждению сосудистого эндотелия [26].

Если отталкиваться от хронологической последовательности, то необходимо отметить, что первыми антигенами, для которых были установлены корреляции с осложнениями, были В8 для ДН [6], а также В5 для ДР [7]. А в 1980 г. было высказано предположение [11], что больные ИЗСД с маркером В15 более склонны к развитию микроангиопатий, возникновение которых

обусловлено массивным и длительным образованием иммунных комплексов.

Однако гораздо больше сообщений за последние 10 лет имеется в зарубежной литературе о маркерах локуса DR. И если некоторые из этих сообщений отрицают наличие достоверной корреляции между HLA-DR и осложнениями ИЗСД [8, 16, 18, 28], то другие работы показали наличие определенной взаимосвязи HLA-DR и ДР [5, 10, 14, 22, 25, 29]. Так, была обнаружена ассоциация между DR3/DR4-гетерозиготным фенотипом и ДР [23]. Также обнаружили [5, 25] ассоциацию между антигенами DR4/DR0, DR3/DR0 и DRX/DRX и пролиферативной ДР (где X = 3 или 4, а 0 указывает на гомозиготность или наличие пустой аллели). Кроме того, обнаружили взаимосвязь DR4 и ДР [14, 29]. Позднее было установлено, что риск пролиферативной ДР достоверно возрастает для больных с DR3⁺DR4⁺ в сравнении с больными, имеющими DR3⁺DR4⁻. То, что в ряде работ установлена слабая ассоциация между антигенами HLA и ДР, может быть результатом эффекта генов, сцепленных с участком HLA-DR.

В целом можно отметить, что идентификация групп больных, имеющих генетическую подверженность развитию осложнений, позволит: а) ориентировать этих больных на чрезвычайную важность отличного метаболического контроля в целях задержки развития микрососудистых осложнений; б) создавать регистр таких больных для того периода, когда методы лечения/профилактики осложнений будут разрабатываться или уже будут разработаны.

Заключение

В результате проведенных исследований установлены HLA-маркеры предрасположенности (В8, DR3, DR4, DR3/DR4) и резистентности (DR2, DR5, DQ1 и DQ7) к ИЗСД у детей в русской популяции. Выявлены HLA-маркеры предрасположенности к развитию диабетических осложнений при ИЗСД. HLA-фенотип DR3 DR4⁺ является маркером ДР и ДО. HLA-антигены DR8 и DQ7 связаны с ДН. В целом ДО достоверно реже встречаются при отсутствии в HLA-фенотипе основных маркеров ИЗСД-антигенов DR3 и DR4 одновременно. Доказано влияние давности ИЗСД на возникновение ДР, ДН и ДО. В то же время ДХ не имеет связи ни с HLA-антигенами, ни с длительностью заболевания ИЗСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л. П., Дедов И. И., Яздовский В. В. // Клини. мед. — 1992. — № 9-10. — С. 5-10.
2. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989. — С. 13-38.
3. Певницкий Л. А. // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 7. — С. 48-51.
4. Яздовский В. В. // Гематол. и трансфузиол. — 1991. — № 7. — С. 30-35.
5. Baker R. S., Rand L. L., Krolewski A. S. // Amer. J. Ophthal. — 1980. — Vol. 102. — P. 693-700.
6. Barbosa J., Ramsay R. // Diabetologia. — 1980. — Vol. 18. — P. 515.
7. Barbosa J. // Ibid. — 1981. — Vol. 20. — P. 506-509.
8. Bodansky H., Wolfe E., Cudworth A. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 70-74.

9. Bottazzo J. F. // The Pathology of the Endocrine Pancreas in Diabetes / Eds. J. Lefebvre, F. Pipellers. — 1988. — P. 41-52.
10. Cruickshanks K. J., Vadhvani C. M., Moss S. E. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 879-885.
11. Cuddworth A. G., Bottazzo J. F., Doniach D. // Immunology of Diabetes / Ed. W. Irvine. — Edinburgh, 1980. — P. 67-99.
12. Dahlquist G., Aperia A., Broberger O. // Acta paediat. scand. — 1983. — Vol. 72. — P. 903-909.
13. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. // Pediatr. adolesc. Endocr. — 1988. — Vol. 17. — P. 186-196.
14. Dorman T. L., Ting A., McPherson C. K. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 226-231.
15. Drash A. L. // Diabetes in the Young. — 1991. — Vol. 25. — P. 14-18.
16. Fletcher J. A., Mijovic C., Darnett A. // Diabet. Res. — 1987. — Vol. 4. — P. 101-102.
17. Hanssen K. F., Dahl-Jorgensen K., Lauritzen T. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 677-684.
18. Johnston P., Kidd M., Middleton D. // Brit. J. Ophthalm. — 1982. — Vol. 66. — P. 277-279.
19. Klein R. K., Klein B. E., Moss S. E. // Arch. Ophthalm. — 1984. — Vol. 102. — P. 520-526.
20. Klein R. K., Klein B. E., Moss S. E. // J. A. M. A. — 1988. — Vol. 260. — P. 2864-2871.
21. Kofoed-Enevoldsen A., Jensen T., Borch-Johnsen K. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 559A.
22. Malone J. F., Gizzard W. S., Espinoza L. R. // Pediatrics. — 1984. — Vol. 73. — P. 756-761.
23. Mijovic C., Fletcher J. A., Bradwell A. R. // Brit. med. J. — 1986. — Vol. 292. — P. 433-435.
24. Nerup J. // Diabetes Mellitus / Eds. H. Creutzfeldt, J. Lefebvre. — 1989. — P. 39-50.
25. Rand L. W., Krolewski A. S., Aiello L. M. // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 1433-1438.
26. Rotter J. L. // Amer. J. hum. Genet. — 1981. — Vol. 33. — P. 835-851.
27. Seaquist E. R., Goetz F. C., Rich S. // New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 1161-1165.
28. Stewart L. L., Field L. L., Ross S. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — P. 1293-1298.
29. Sterky G., Wall S. // Acta paediat. scand. — 1986. — Vol. 327, Suppl. — P. 5-45.
30. Terasaki P. I., Bernoco D., Park M. S. // Amer. J. clin. Path. — 1978. — Vol. 69. — P. 103-120.
31. Todd J. A., Bell J. I. // Nature. — 1987. — Vol. 329. — P. 599-604.
32. Tuomilehto-Wolf E., Tuomilehto J. // Ann. Med. — 1991. — Vol. 23. — P. 481-488.

Поступила 06.05.94

N. B. Lebedev, V. V. Yazdovsky, L. N. Scherbachyova, T. L. Kuryeva, V. P. Maximova, A. P. Serghiyenko, N. V. Gubanov, Ye. A. Andrianova, V. N. Ilyukhin, I. V. Osokina, I. I. Dedov —
COMPLICATIONS OF TYPE I DIABETES MELLITUS AND
HLA ANTIGENS

Summary. HLA antigens were studied by 67 markers in 95 children and adolescents with diabetes mellitus of at least 5 years standing. Screening of late complications of diabetes was carried out in this group. Analysis of correlations revealed HLA markers of discrete predisposition to various complications of the disease. Relationship between diabetes duration and the development of retinopathy, nephropathy, and development of more than 1 complication was revealed. At the same time, limited mobility of the joints (diabetic cheiropathy) was found to be unrelated to HLA antigens or diabetes duration.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-07:616.153.294

Накамура Тэруо, Кудоу Кэнъдзи, Терада Акинори, Ишии Масатака

СОДЕРЖАНИЕ 3-ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, СВОБОДНОГО ИНСУЛИНА И ГЛЮКАГОНА У БОЛЬНЫХ ПАНКРЕАТИЧЕСКИМ ДИАБЕТОМ

3-е терапевтическое отделение медицинского факультета университета, Хироаки

Известно, что у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) имеется нарушение выделения инсулина. При прекращении лечения инсулином или при воздействии стресса у них может быстро развиваться диабетический кетоацидоз. Причиной этого является уменьшение содержания свободного инсулина в крови.

У больных панкреатическим диабетом (ПД) (по классификации ВОЗ: диабет, связанный с заболеванием поджелудочной железы) также имеется эндогенное нарушение выделения инсулина [3]. Однако у них диабетический кетоацидоз проявляется реже [4]. Из 92 пациентов с хроническим панкреатитом и ПД у 11 (12%) больных в анамнезе хотя бы раз была положительная реакция на кетоновые тела, а кетоацидоз был только у 3 пациентов.

При изучении выделения С-пептида с мочой выяснилось, что его содержание не определялось или было очень незначительным как у больных ПД, так и больных ИЗСД [3]. Следовательно, происхождение кетоацидоза нельзя связывать лишь со способностью поджелудочной железы к выделению инсулина.

Мы изучали механизмы возникновения кетоацидоза у больных ПД и ИЗСД. В качестве показателя определяли активность 3-гидроксимасляной кислоты (3-ГМК) в крови [2]. Одновременно

измеряли содержание свободного инсулина и глюкагона.

Материалы и методы

Обследованы 25 больных ПД и диабетом, в том числе 16 — с калькулезным хроническим панкреатитом (с кальцинозом поджелудочной железы: 14 — находились на инсулинотерапии, 2 — на диетотерапии), 6 больных диабетом без калькулезного хронического панкреатита (в соответствии с критериями хронического панкреатита Японского общества по изучению поджелудочной железы), все больные находились на инсулинотерапии, 3 больных диабетом, возникшим после резекции поджелудочной железы, получали инсулин.

Кроме того, обследовано 20 больных ИЗСД и 52 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД), в том числе 18 находились на лечении лишь диетой (ИНЗСД-Д), 8 — получали пероральные сахаропонижающие (ПСС) средства (ИНЗСД-ПСС), 26 — инсулин (ИНЗСД-И).

У больных брали кровь натощак и определяли содержание сахара ("Диатурка"), свободных жирных кислот — СЖК ("Яторон"), молочной кислоты, НВА₁ и НВА₁₆, 3-ГМК ("Санва"). Антитела к инсулину и свободный инсулин определяли по методу Накагава, глюкагон — при помощи радиоиммунологического анализа.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, содержание сахара в крови натощак у больных ИНЗСД-Д было значительно ниже (127,2 мг%) по сравнению с другими группами, у больных ИНЗСД-ПСС,

Показатель	Больные ИНЗСД			Больные ИЗСД	Больные ПД
	диета	ПГС	инсулин		
Сахар в крови натощак, мг%	127,2 ± 2,4* (n = 18)	179,8 ± 53,3* (n = 8)	175,3 ± 52,1*.*. (n = 26)	259,3 ± 97,4*.*. (n = 20)	180,0 ± 97,9* (n = 25)
СЖК, ммоль/л	0,48 ± 0,20* (n = 14)	0,57 ± 0,39 (n = 4)	0,63 ± 0,37 (n = 20)	0,79 ± 0,35*.*. (n = 15)	0,52 ± 0,37** (n = 20)
Свободный инсулин, мкЕД/мл	13,0 ± 5,3** (n = 19)	13,3 ± 9,6 (n = 8)	12,8 ± 6,2** (n = 25)	9,4 ± 4,6** (n = 20)	13,0 ± 5,5** (n = 25)
Глюкагон, пг/мл	125,1 ± 49,5* (n = 19)	112,4 ± 30,0 (n = 8)	92,8 ± 27,7 (n = 26)	98,2 ± 47,3* (n = 20)	76,2 ± 32,2* (n = 25)
Молочная кислота, мг%	15,1 ± 5,1 (n = 13)	16,8 ± 3,1 (n = 8)	13,0 ± 4,7 (n = 21)	11,8 ± 4,0 (n = 17)	11,6 ± 4,4 (n = 22)
НВА ₁ , %	8,4 ± 0,9* (n = 18)	11,1 ± 1,9* (n = 8)	10,5 ± 2,2*.*. (n = 23)	12,3 ± 2,7*.*. (n = 20)	10,7 ± 2,2*.*. (n = 22)
Антитела к инсулину, %	6,3 ± 1,2 (n = 4)		17,7 ± 15,9 (n = 21)	18,2 ± 12,7 (n = 19)	22,9 ± 22,3 (n = 22)

Примечание. В скобках — число больных. Достоверность различий: одна звездочка — $p < 0,001$, две звездочки — $p < 0,05$.

ИНЗСД-И и ПД оно не различалось (179,8, 175,3, 180 мг% соответственно).

У больных ИЗСД содержание сахара в крови натощак было значительно выше (259,3 мг%) по сравнению с другими группами.

Концентрация СЖК у больных ИЗСД (0,79 ммоль/л) была значительно выше, чем у больных ИНЗСД-Д и ПД. У больных ПД она составляла 0,52 ммоль/л, что аналогично ее значению у больных ИНЗСД.

Содержание молочной кислоты в крови во всех группах существенно не различалось. У больных ПД оно составляло 11,6 мг%, у больных ИЗСД — 11,8 мг%.

Содержание НВА₁ коррелировало с концентрацией сахара в крови натощак. Самый хоро-

ший контроль (8,4%) был у больных ИНЗСД-Д, самый плохой (12,3%) — у больных ИЗСД. Уровень контроля был аналогичен у больных ПД таковому у больных ИНЗСД-ПСС и ИНЗСД-И.

Не выявлено значительной разницы между группами по уровню антител к инсулину. У больных ИНЗСД-Д, получающих инсулин, он составлял 17,7%, у больных ИЗСД — 18,2%, у больных ПД — 22,9%.

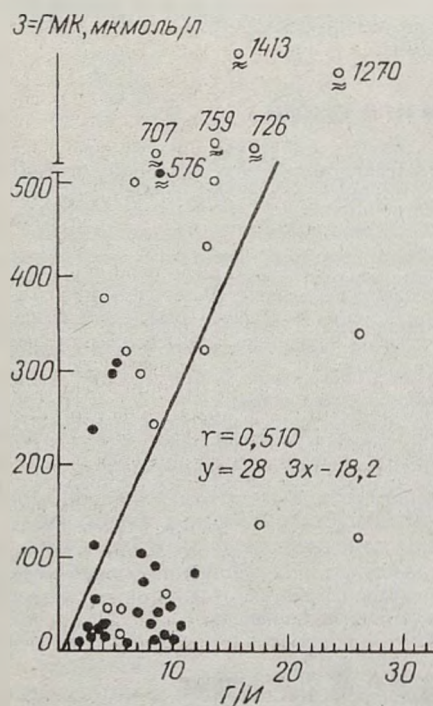
Концентрация свободного инсулина была самой низкой у больных ИЗСД — 9,4 мкЕД/мл, что существенно ниже по сравнению с больными ПД (13,0 мкЕД/мл). У больных ИНЗСД-Д, ИНЗСД-ПСС и ИНЗСД-И она составляла 13,0, 13,3 и 12,8 мкЕД/мл соответственно и не отличалась от концентрации у больных ПД.

Концентрация глюкагона была самой низкой (76,2 пг/мл) у больных ПД. Выявлена существенная разница между концентрацией гормона у больных ИНЗСД-Д (125,1 пг/мл) и ИНЗСД-ПСС (112,4 пг/мл). У 7 (28%) больных ПД концентрация глюкагона была ниже 50 пг/мл. В группе больных ИЗСД был всего 1 (5%) больной с подобным показателем. Можно предполагать, что при ПД, кроме нарушения функции бета-клетки, имеет место нарушение функции и альфа-клетки.

Как видно на рисунке, глюкагон и инсулин оказывают противоположное влияние на содержание сахара и кетоновых тел. Мы проанализировали отношение глюкагон/инсулин (Г/И). У 3 групп больных ИНЗСД отношение Г/И было равно 9,1-9,7, у больных ИЗСД оно было выше (12,3), а у больных ПД было ниже (6,5).

Можно думать о том, что у больных ПД содержание свободного инсулина в крови высокое, а значение глюкагона низкое по сравнению с больными ИЗСД, что нашло выражение в низкой величине отношения Г/И.

Концентрация 3-ГМК в крови составляла у больных ИНЗСД-Д 39,3 мкмоль/л, у больных ИНЗСД-ПСС — 68,9 мкмоль/л, у больных ИНЗСД-И — 77,0 мкмоль/л. Как видно, значительной разницы между 3 группами нет. У больных ПД содержание 3-ГМК (92,1 мкмоль/л) было почти такое же, как и у больных ИНЗСД. А у больных ИЗСД оно было значительно выше



Соотношение концентрации 3-ГМК с величиной Г/И у пациентов с ПД (темный кружок; $n = 25$) и ИЗСД (светлый кружок; $n = 20$).

(431,1 мкмоль/л) в сравнении с показателями в указанных выше группах.

У больных ИЗСД содержание сахара в крови натошак было значительно выше по сравнению с таковым в других 4 группах, поэтому мы рассмотрели отношение 3-ГМК/сахар в крови.

Во всех группах, кроме больных ИЗСД, отношение 3-ГМК/сахар в крови было в среднем меньше 1. В группе больных ПД только у 1 (5,3%) пациента, а в группе больных ИЗСД у 7 (35%) отношение 3-ГМК/сахар в крови было выше 3.

В группе больных ИЗСД среди больных с кетоацидозом у 7 человек значения отношения 3-ГМК/сахар в крови были выше 3. Причем самое высокое значение составляло 20,1. С другой стороны, у больного ПД с содержанием сахара в крови 707 мг% уровень 3-ГМК равнялся 1623 мкмоль/л, а отношение 3-ГМК/сахар в крови составляло только 2,3.

Значительная корреляция концентрации 3-ГМК выявлена с отношением Г/И ($r = 0,510$, $p < 0,01$) и содержанием СЖК ($r = 0,651$, $p < 0,01$). Можно предположить, что СЖК имеют значение в качестве субстрата для образования кетоновых тел; величина Г/И отражает соотношение процессов кетогенеза.

В обмене кетоновых тел можно предположить наличие следующих этапов [6]: 1) увеличение количества СЖК в печени (увеличение количества так называемого субстрата кетоновых тел) [7]; 2) уменьшение содержания ацил-КоА, эстерифицирующегося в качестве нейтрального жира или фосфорного липида [8]; 3) увеличение содержания карнитина или увеличение уровня ацил-КоА с увеличением активации карнитин-ацилтрансферазы I; 4) нарушение цикла трикарбоновых кислот или уменьшение употребления ацетил-КоА в результате синтеза жирной кислоты [10].

У больных ИЗСД при прекращении введения экзогенного инсулина наблюдается постепенное увеличение содержания сахара в крови, тогда как концентрация 3-ГМК быстро увеличивается до 3000 мкмоль/л [11]. Инсулин оказывает выраженное действие на ингибирование липолиза и имеет важное значение в качестве показателя для контроля диабета [2].

Наши результаты показывают значительное увеличение концентрации 3-ГМК наряду с увеличением содержания сахара в крови натошак у больных ИЗСД.

Мы также изучили отношение 3-ГМК/сахар в крови. Показано, что отношение 3-ГМК/сахар в крови может быть использовано в качестве показателя для дифференцирования ПД и ИЗСД, т.е. если отношение 3-ГМК/сахар в крови выше 3, то можно предположить наличие ИЗСД (отношение 3-ГМК/сахар в крови больше 3 отмечается у 1/3 больных ИЗСД).

Показано наличие отрицательной корреляции концентрации 3-ГМК с содержанием свободного инсулина и отношения 3-ГМК/сахар в крови с содержанием свободного инсулина. На основании этого можно думать, что концентрация свободного инсулина в крови — один из факторов, определяющих содержание кетоновых тел. На самом деле, многие авторы подчеркивают, что снижение концентрации свободного инсулина

тесно связано с увеличением количества кетоновых тел у больных ИЗСД. Можно предположить, что глюкагон является другим фактором, способствующим увеличению количества кетоновых тел в крови [12-14]. Глюкагон влияет на процессы гликогенолиза и кетогенеза в печени [15-18].

Наши результаты показывают, что отношение Г/И имеет важное значение в качестве показателя увеличения количества 3-ГМК, т.е. показателя диабетического кетоацидоза.

Н. Matsui и соавт. [19] показали, что у крыс с аллоксановым диабетом концентрация 3-ГМК и СЖК в крови значительно выше, чем у крыс с трифениловым диабетом. Это можно объяснить тем, что у крыс с аллоксановым диабетом было повышено количество глюкагона (отношение Г/И высокое) наряду с недостаточностью инсулина, тогда как у крыс с трифениловым диабетом содержание глюкагона повышено не было (отношение Г/И низкое).

Основываясь на приведенных фактах, можно предположить, что если отношение Г/И повышается (ИЗСД) за счет уменьшения количества инсулина, то снижается ингибирование липолиза и увеличивается количество СЖК в крови. Избыток СЖК абсорбируется в печени. В результате повышения содержания глюкагона уменьшается концентрация малонил-КоА, усиливается активация карнитин-ацилтрансферазы I, ацил-КоА поступает внутрь митохондрий, происходит бета-окисление кетоновых тел. Образующиеся при этом 3-ГМК и ацетоуксусная кислота поступают в кровь, что является причиной кетоацидоза.

Выводы

1. В качестве теста для дифференциальной диагностики ПД от ИЗСД может быть использовано определение отношения 3-ГМК/сахар в крови.

2. Для объяснения механизма формирования кетоновых тел целесообразно определять в качестве одного из показателей отношение Г/И.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Beaufort C. E. et al. // *Europ. J. Pediat.* — 1986. — Vol. 145. — P. 73-76.
2. Harano Y. et al. // *Diabetologia.* — 1984. — Vol. 26. — P. 343-348.
3. Накамура Т. и др. // *Диагностика и терапия.* — 1987. — Т. 75. — С. 2658-2663.
4. Muller W. A. et al. // *Amer. J. Med.* — 1973. — Vol. 54. — P. 52-59.
5. Критерий хронического панкреатита: (Комитет исследования хронического панкреатита япон. о-ва гастроэнтерологии). — Токио, 1983 (На яп. яз.).
6. Nomura T. et al. // *J. Jap. Diabet. Soc.* — 1981. — Vol. 24. — P. 745-753.
7. Ontko J. A. et al. // *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.).* — 1966. — Vol. 121. — P. 319-321.
8. McCune S. A. et al. // *Lipids.* — 1979. — Vol. 14. — P. 880-882.
9. McGarry J. D. et al. // *J. biol. Chem.* — 1978. — Vol. 253. — P. 4128-4136.
10. Wicland D. et al. // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1963. — Vol. 10. — P. 333-339.
11. Brambilla P. et al. // *Diabet. Care.* — 1987. — Vol. 10. — P. 44-48.
12. Harano Y. et al. // *J. Biochem. (Tokyo).* — 1982. — Vol. 91. — P. 1739-1748.

13. Scade D. S. et al. // J. clin. Invest. — 1975. — Vol. 56. — P. 1340-1344.
14. McGarry J. D. et al. // Arch. intern. Med. — 1977. — Vol. 137. — P. 495-501.
15. Kitoh R. et al. // J. Jap. Diabet. Soc. — 1987. — Vol. 30. — P. 519-527.
16. McGarry J. D. et al. // J. biol. Chem. — 1979. — Vol. 254. — P. 8163-8168.

17. Cook G. A. et al. // Ibid. — 1977. — Vol. 252. — P. 4421-4424.
18. McGarry J. D. et al. // Diabetes. — 1980. — Vol. 29. — P. 236-240.
19. Matsui H. et al. // J. Jap. Diabet. Soc. — 1983. — Vol. 26. — P. 655-660.

Поступила 05.05.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-07:616.1-008.1-072.7:612.766.1

Т. В. Озерная, Ю. Ю. Ясюлюнас, Л. М. Потанина, В. А. Балашов, В. А. Галенок

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Кафедра внутренних болезней (зав. — проф. В. А. Галенок) педиатрического факультета Новосибирского медицинского института, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики (зав. — канд. мед. наук И. А. Волкова) Новосибирского областного диагностического центра (главный врач А. И. Оробей)

Кардиоваскулярная патология является основной причиной преждевременной инвалидности и высокой летальности больных сахарным диабетом (СД). Единство взглядов на характер поражения сердца при СД и терминологию отсутствует. Поражение сердца при СД I типа может быть обусловлено диабетической микроангиопатией, нарушениями метаболических процессов в сердечной мышце и проводящей системе вследствие гипергликемии и повышенной утилизации свободных жирных кислот, а также гемореологическими и аутоиммунными сдвигами, гипоксией тканей, диабетической кардиальной нейропатией, коронарным атеросклерозом [2, 14, 15].

В современной отечественной и зарубежной литературе для обозначения специфического поражения миокарда нередко используется термин “диабетическая миокардиодистрофия” [4, 6]. Термин “диабетическая кардиомиопатия” (ДКП) представляется менее обоснованным, так как понятие “кардиомиопатия” подразумевает поражение миокарда неизвестной этиологии [8]. Вместе с тем следует отметить, что трудности проблемы кардиомиопатии обусловлены отсутствием четкого определения нозологической сущности патологии, которая связана с многопрофильностью первичного процесса в миокарде [15]. Именно несовершенство самого определения понятия “кардиомиопатия” и отсутствие четких границ нозологии являются способствующими моментами для диагностики патологии сердечной мышцы в очень широком плане.

Термин “диабетическая миокардиодистрофия” (ДМД) применим, на наш взгляд, для характеристики функционального состояния миокарда преимущественно у молодых больных СД I типа без отчетливых признаков коронарного атеросклероза. Трудности изучения ДМД связаны с отсутствием специфических симптомов заболевания. Это могут быть умеренная одышка при физической нагрузке, тахикардия, некоронарогенные боли в области сердца, усиливающиеся при кетоацидозе и гипогликемиях [2, 10]. При аускультации определяются ослабление I тона на верхушке сердца, акцент II тона над легочной артерией, короткий систолический шум [2, 13, 14]. Неисследованными остаются особенности

эволюции ДМД и возможность обратимости проявления миокардиодистрофии в зависимости от тяжести и длительности течения болезни.

Задачами настоящего исследования явилось динамическое изучение функционального состояния миокарда у больных молодого возраста, страдающих СД I типа без сопутствующей ишемической болезни сердца, в зависимости от длительности течения и компенсации заболевания с помощью эхокардиоскопии в условиях нагрузочного теста — велоэргометрии.

Материалы и методы

Обследовано 37 детей (19 девочек и 18 мальчиков) в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст $10,9 \pm 3,55$ года) с тяжелой формой СД I типа, характеризующегося лабильностью течения, склонностью к кетоацидозу, ретинопатией, нефроангиопатией, — общая группа больных.

I-ю группу с давностью заболевания от 0 лет (впервые выявленный СД) до 3 лет составили 18 человек (средний возраст $10,72 \pm 3,95$ года), 2-ю — с давностью заболевания от 3 до 5 лет — 9 детей (средний возраст $11,44 \pm 2,79$ года). Обследование детей I-й и 2-й групп проведено в период декомпенсации. Критерии компенсации СД: гликемия натощак менее $6,5$ ммоль/л, в течение суток до 8 ммоль/л, ночью $6—8$ ммоль/л, отсутствие гипогликемий. Содержание фракции HbA_{1c} (гликолизированный гемоглобин) менее $7,5\%$. Отдельно выделена группа больных (3-я) из 10 человек (средний возраст $9,50 \pm 3,75$ года), обследованных в состоянии кетоацидоза. Контрольную группу составили 24 здоровых ребенка (средний возраст $10,71 \pm 2,07$ года). Через 3 мес после выписки из стационара были обследованы все больные, в том числе 12 человек, находящихся в состоянии компенсации. Из этой группы 8 больных страдали СД I типа в течение менее 3 лет и 4 человека — от 3 до 5 лет.

Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали методом эхокардиоскопии на аппарате “Sonos-1000” фирмы “Hewlett packard” по общепринятой методике. Исследованы конечный систолический и диастолический объемы (КСО, КДО), ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), фракции укорочения (ФУ) и выброса (ФВ), общее периферическое сопротивление (ОПС), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда ($V_{ср}$) и скорость расслабления ($V_{р}$).

Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью ступенеобразной непрерывно возрастающей физической нагрузки при велоэргометрии “Ритм” с регистрацией в 12 отведениях ЭКГ по методике, принятой в ВКНЦ. Исследовались частота сердечных сокращений (ЧСС) — исходная и на высоте нагрузки, общий объем выполненной работы (V работы), толерантность к нагрузке (ТН), определяемая как низкая (1), средняя (2), высокая (3), пороговая мощность (ПМ), двойное произведение на высоте нагрузки ($ДП = ЧСС \cdot АД_{сис} \cdot 10^{-2}$) — косвенная интегральная величина

Показатель	Группа						
	контрольная ($n = 24$)	группа больных СД (общая) ($n = 37$)	p_1	1-я ($n = 18$)	2-я ($n = 9$)	p_2	3-я ($n = 10$)
КСО, мл	$30,25 \pm 8,71$	$22,74 \pm 6,03$	$<0,001$	$23,43 \pm 6,72$	$21,36 \pm 4,34$	$<0,05$	$20,91 \pm 4,50$
КДО, мл	$84,54 \pm 16,07$	$69,56 \pm 15,59$	$<0,001$	$70,27 \pm 17,97$	$68,14 \pm 10,02$	$<0,001$	$65,14 \pm 17,91$
УИ, мл/м ²	$42,42 \pm 5,37$	$39,43 \pm 8,14$	$<0,001$	$40,02 \pm 8,97$	$39,35 \pm 7,90$	$<0,05$	$39,35 \pm 7,52$
СИ, л/(мин · м ²)	$3,47 \pm 0,70$	$3,41 \pm 0,83$	$<0,001$	$3,58 \pm 0,87$	$3,33 \pm 0,83$	$<0,001$	$3,53 \pm 0,79$
ОПС, дин · с · см ⁵	$1,62 \pm 0,35$	$1,65 \pm 0,39$	$<0,001$	$1,53 \pm 0,32$	$1,67 \pm 0,43$	$<0,05$	$1,66 \pm 0,36$
ММЛЖ, г	$70,78 \pm 12,22$	$62,85 \pm 17,85$	$<0,001$	$63,71 \pm 10,19$	$62,42 \pm 20,93$	$<0,05$	$55,26 \pm 17,40$
V_p , см/с	$8,43 \pm 1,37$	$6,08 \pm 1,38$	$<0,001$	$6,16 \pm 1,38$	$5,93 \pm 1,46$	$<0,005$	$5,35 \pm 1,07$
ФВ, %	$64,35 \pm 5,20$	$67,02 \pm 4,99$	$<0,05$	$67,56 \pm 4,07$	$65,94 \pm 6,62$	$<0,05$	$67,12 \pm 5,00$
ФУ, %	$35,38 \pm 3,04$	$37,41 \pm 3,62$	$<0,05$	$37,11 \pm 3,22$	$38,01 \pm 4,47$	$<0,05$	$36,84 \pm 4,05$
V_{cf} , с ⁻¹	$1,27 \pm 0,21$	$1,39 \pm 0,22$	$<0,05$	$1,37 \pm 0,24$	$1,49 \pm 0,25$	$<0,05$	$1,36 \pm 0,16$
Возраст, годы	$10,71 \pm 2,07$	$10,93 \pm 3,55$		$10,72 \pm 3,95$	$11,44 \pm 2,79$		$9,50 \pm 3,75$

Примечание. p_1 — достоверность различий с показателями в контрольной группе; p_2 — достоверность различий в сравнении с начальным этапом болезни.

на, характеризующая потребность миокарда в кислороде, коэффициент расхода резервов миокарда (КРРМ):

$$КРРМ = \frac{ДП \text{ на высоте нагрузки} - ДП \text{ в покое}}{V_{\text{работы}} \cdot 100}.$$

Субмаксимальная ЧСС определялась по формуле Шеффера: $ЧСС_{\text{макс}} = 220 - T$ (T — возраст, годы), $ЧСС_{\text{субмакс}} = 75\% ЧСС_{\text{макс}}$ [13]. Обработку данных производили на ЭВМ. Достоверность результатов оценивали с помощью T -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты эхокардиографического исследования, проведенного у здоровых и больных СД, представлены в табл. 1. Привлекают внимание изменения параметров диастолической фазы сердечного цикла (V_p и КДО). Отмечается статистически достоверное снижение V_p у всех больных СД по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$), причем чем выраженнее степень декомпенсации метаболизма (3-я группа), тем ниже этот показатель. V_p снижается на ранних этапах развития болезни, когда показатели сократимости миокарда еще находятся в пределах нормы [2, 5, 11, 13]. Снижение V_p выявлено у 63, 70 и 90% соответственно больных 1, 2 и 3-й групп.

Таким образом, самым ранним признаком нарушения функции миокарда у больных СД является уменьшение V_p — «дефект диастолы». Наряду со снижением V_p у обследованных нами больных, особенно с наличием кетоацидоза, отмечалось уменьшение КДО левого желудочка (у 50% больных 3-й группы и у 30% детей из общей группы).

Уменьшение КДО при СД объясняется повышением диастолической ригидности миокарда за счет нарушения структурных процессов и активных метаболических процессов расслабления мышцы сердца (снижается кальцийзависимая АТФазная активность миокардиального миозина и актомиозина) [13].

Увеличение V_p до $7,54 \pm 1,52$ см/с и КДО левого желудочка сердца до $76,48 \pm 14,21$ мл при достижении компенсации СД свидетельствует о тесной зависимости диастолической ригидности миокарда от обратимых диабетических наруше-

ний структурных и энергетических процессов в миокарде.

Результаты клинических наблюдений указывают на уменьшение ММЛЖ на 12% от нормы в общей группе больных и на 22% — при наличии кетоацидоза. Важно, что в ближайшее время после установления компенсации СД происходит восстановление ММЛЖ ($70,19 \pm 11,17$ г) в среднем на 9% в общей группе больных и на 18% у больных 3-й группы. Данный показатель снижен у 41% больных без кетоацидоза и у 70% при его наличии.

На фоне СД нарушаются процессы не только расслабления, но и сокращения сердечной мышцы. В настоящее время накоплено достаточно данных, указывающих на значение первичных диабетических нарушений метаболизма независимо от состояния кровоснабжения сердечной мышцы в патогенезе сердечной недостаточности у больных СД.

По нашим данным, УИ снижается у 41% всех больных. Снижение СИ менее значительно, поскольку наличие компенсаторной тахикардии нивелирует снижение минутного объема. Снижение УИ и СИ закономерно как проявление разгрузочного рефлекса с пораженного миокарда. Снижение УО может быть объяснено уменьшением растяжимости миокарда в диастоле и, следовательно, по закону Старлинга уменьшается сила систолического сокращения.

Компенсация кровообращения в условиях снижения V_p , КДО, ММЛЖ достигается увеличением ФВ, ФУ, V_{cf} . Так, ФУ и ФВ увеличены у 30% больных 1-й группы независимо от степени декомпенсации. Однако с увеличением продолжительности болезни (2-я группа) отмечается увеличение данных показателей в 22% случаев и примерно в таком же проценте случаев их снижение, что можно объяснить истощением механизмов компенсации.

В нашей работе не выявлено значительного увеличения ОПС, а в начальных стадиях развития болезни ОПС имеет тенденцию к снижению. Подобные результаты были получены нами ранее, когда при исследовании центральной гемодинамики методом радиоизотопной кардиогра-

Клиническая характеристика СД I типа (в абсолютных цифрах)

Показатель	Группа		
	1-я (n = 18)	2-я (n = 9)	3-я (n = 10)
Частота кардиалгии	0	3	2
Тахикардия	5	4	9
Частота диабетических ангиопатий	3	6	2
Частота сердечной недостаточности I степени	0	3	1
Изменение конечной части комплекса на ЭКГ	2	3	5

фии на первых этапах болезни определялся гиперкинетический тип гемодинамики как ответ на тканевую гипоксию, а в последующем он сменяется гипокинетическим [3].

Таким образом, декомпенсация СД сопровождается снижением эхокардиографических показателей сократительной функции и уменьшением ММЛЖ, что следует рассматривать как структурно-функциональное проявление диабетической метаболической миокардиодистрофии. Самым ранним признаком ДМД является снижение V_p .

Компенсация способствует повышению сократительной функции миокарда и увеличению ММЛЖ. Полученные результаты соответствуют данным литературы [1, 11, 13]. При наличии признаков диабетической микроангиопатии компенсация СД сопровождается лишь частичным улучшением эхокардиографических показателей функционального состояния миокарда.

При всей выраженности изменений внутрисердечной гемодинамики клинические проявления в виде кардиалгий встречались лишь во 2-й и 3-й группах (соответственно у 30 и 20%), тахикардия определялась несколько чаще, и частота ее находилась в зависимости от степени нарушения метаболических процессов (табл. 2).

Проведенная велоэргометрия выявила достоверное снижение физической работоспособности больных СД (табл. 3). Этому способствуют также, кроме выявленных нарушений внутрисердечной гемодинамики, по данным литературы, снижение активности коры надпочечников и гиперреактивность симпатико-адреналовой системы, нарушение регуляции инсулина во время нагрузки, низкое содержание мышечного гликогена, а также расстройство внутриклеточного метабо-

лизма в мышцах, печени и жировой ткани [7, 9, 11, 12].

Ответ организма на физическую нагрузку во многом определяется степенью компенсации СД и длительностью течения болезни. Объем выполненной работы в 1-й и 2-й группах больных СД I типа был достоверно снижен и составил соответственно $2180,00 \pm 1375,26$ и $1501,44 \pm 649,65$ кг·м (в контрольной группе $1950,15 \pm 1081,31$ кг·м). Аналогичные результаты получены при исследовании ПМ. Кроме этого, наблюдается очень быстрое по времени (3-4 мин) достижение субмаксимальной ЧСС у больных по сравнению с контрольной группой (5-8 мин), поскольку недостаточность прироста УО покрывается за счет увеличения ЧСС, что является косвенным критерием гипосистолии сердца [14]. И в этом случае полная компенсация метаболических процессов увеличивает толерантность к физической нагрузке.

Полученные данные позволяют рассматривать показатели внутрисердечной гемодинамики и толерантность к физической нагрузке в качестве одного из критериев компенсации СД. В нашем исследовании состояние компенсации достигалось путем подбора дозы инсулина (0,5-1,0 ЕД/кг в сутки), назначения препаратов калия, дезагрегантов, ангиопротекторов, антиоксидантов. Принимая во внимание характер выявленных изменений внутрисердечной гемодинамики у больных СД I типа, представляется целесообразным применение для коррекции этих нарушений каптоприла — конкурентного ингибитора ангиотензин-I-конвертирующего фермента, способного уменьшить систолическую нагрузку на миокард.

Выводы

1. Снижение сократительной функции миокарда у больных СД зависит от длительности болезни и тяжести ее течения. Первым признаком ДМД является снижение V_p .

2. Проведенная коррекция СД и нарушенного метаболизма приводит к полной нормализации внутрисердечной гемодинамики при длительности болезни менее 3 лет и к улучшению при длительности болезни более 3 лет и при наличии микроангиопатии.

3. Толерантность к физической нагрузке закономерно снижается с увеличением длительности

Показатели велоэргометрии у больных СД I типа ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	контрольная (n = 24)	1-я (n = 18)	2-я (n = 9)
ЧСС исходная в минуту	75,15 ± 12,11	92,22 ± 18,91*	88,44 ± 10,27*
ЧСС на высоте нагрузки в минуту	167,11 ± 8,11	158,33 ± 6,16	164,11 ± 6,27
У работы, кг·м	2950,15 ± 1081,31	2180,00 ± 1375,26*	1501,44 ± 749,66* **
Толерантность к нагрузке	1,92 ± 0,40	1,89 ± 0,76	1,33 ± 0,5*
ПМ, кг·м/мин	726,35 ± 163,51	516,67 ± 238,48*	383,33 ± 138,29* **
ДП в покое	62,50 ± 12,09	94,47 ± 23,85*	86,92 ± 15,23*
ДП на высоте нагрузки	186,12 ± 16,80	188,31 ± 22,82	193,61 ± 40,26* **
KPRM, усл.ед.	3,28 ± 2,05	5,51 ± 2,67*	7,81 ± 2,34* **

Примечание. Одна звездочка — данные статистически достоверны при сравнении с контрольной группой, две — данные статистически достоверны по сравнению с 1-й группой.

СД; коррекция нарушенного метаболизма улучшает физическую работоспособность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аладашвили А. В. // Тер. арх. — 1989. — № 9. — С. 153-157.
2. Алиев Т. А., Глезер М. Г., Москаленко И. П. Кровообращение и его регуляция при сахарном диабете. — Баку, 1985.
3. Балашов В. А., Диккер В. Е., Галенок В. А., Ибраева М. Т. // Тер. арх. — 1985. — № 10. — С. 239-242.
4. Дедов И. И., Маколкин В. И., Сыркин А. Л. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 6. — С. 7-9.
5. Заев А. П., Оляха Р. П., Харьков С. А. и др. // Тер. арх. — 1989. — № 9. — С. 53-56.
6. Зефирова Г. С. // Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991. — С. 192-262.
7. Иванущак Н. И., Балаболкин М. И., Воробьянская М. А., Дегтярева К. В. // Тер. арх. — 1990. — № 2. — С. 139-142.
8. Кардиомиопатия. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. (ВОЗ. Серия техн. докл. № 697). — Женева, 1985.
9. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринологии. — 1988. — № 1. — С. 43-47.
10. Коломойская М. В., Латынова Г. А., Петросова Г. И. // Сов. мед. — 1989. — № 7. — С. 115-117.
11. Коломойская М. В., Дегоневский А. И., Гришина Р. А. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — № 4. — С. 12-15.
12. Кукош М. А. Физическая толерантность и нарушение углеводного обмена у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.

13. Метрели Д. С., Маргаладзе И. И., Оруджев С. П. Применение метода эхокардиографии в диагностике метаболической кардиопатии: (Метод. рекомендация). — Тбилиси, 1985.
14. Оруджев Э. А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и толерантность к физической нагрузке у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Баку, 1990.
15. Розенберг В. Д. // Клини. мед. — 1990. — № 6. — С. 24-30.

Поступила 20.03.95

T. V. Ozernaya, Yu. Yu. Yasyulyunas, L. M. Potanina, V. A. Balashov, V. A. Galenok — HEMODYNAMIC PARAMETERS AND EXERCISE TOLERANCE IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. The problem of development of diabetic myocardiodystrophy is analyzed. Thirty-seven patients with type I diabetes running a grave course with various disease duration were examined. The major parameters of intracardiac hemodynamics were examined by echolocation, exercise tolerance was studied by bicycle ergometry. The data indicate the development of diastolic rigidity, reduced volume of leftventricular myocardium, and decreased stroke and minute output at the early stages of the disease. Bicycle ergometry showed reduced exercise tolerance. These changes were in direct proportion to disease duration, presence of microangiopathy, and compensation status. These parameters may appreciably improve in recovery of the disturbed metabolic processes with restoration of the age-specific norm in patients with not long disease standing. Hence, echolocation of the heart and bicycle ergometry may be regarded among the criteria of diabetes mellitus compensation.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-06:616.71-018-07

И. М. Варшавский, В. И. Тренин, В. М. Шинкин, А. А. Боклин

РЕПАРАЦИОННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Медико-санитарная часть № 3 (главный врач Т. В. Авдеева), Самара

Костная ткань плохо адаптирована к существованию в условиях гипоксии и анаэробного гликолиза. Это и определяет при сахарном диабете (СД) изменения костной структуры, клинически значительно опережающие поражение мягких тканей.

Диабетическая остеоартропатия (ДОАП) является тем проявлением диабета, которое во многом определяет тактику лечения больных СД, осложненным гнойно-некротическим процессом на стопах. Патологические процессы, происходящие в костях и суставах больных, резко отличаются от других известных патологических процессов и имеют специфические особенности.

Материалы и методы

Для выяснения закономерностей патологического процесса в костях и состоянии репаративного остеогенеза при СД мы использовали клинико-рентгенологический метод как наиболее доступный и информативный, памятуя о том, что только комплексное исследование дает наиболее полный ответ на поставленный вопрос.

Обобщен опыт лечения более 1000 больных СД I и II типов с гнойно-некротическими осложнениями на стопах. Элементы ДОАП выявлены у 61,1% больных.

Результаты и их обсуждение

Ранним и наиболее часто встречающимся изменением костной ткани при СД является остеопороз, выражающийся в повышении прозрач-

ности костной ткани, исчезновении костных трабекул, истончении и разволокнении коркового слоя кости (табл. 1).

Основываясь на рентгенологической симптоматике, можно выделить две группы изменений, отражающих динамику патологического процесса в костной ткани и соответствующих двум периодам ДОАП: 1) дистрофические (остеопороз, остеолит, кистовидная перестройка) и 2) репаративные (остеосклероз, экзостоз, деформирующий артроз).

В первом периоде в основном за счет деколлагенизации, деминерализации происходят разрушение суставов, исчезновение замыкательных пластинок, нарушение балочной архитектоники губчатого вещества, остеолит с полным разруше-

Таблица 1
Частота костных изменений при сахарном диабете (в %)

Характер изменений	СД I типа	СД II типа	Всего
Остеолит	37,5	34,6	34,9
Остеопороз	25,0	76,2	73,5
Экзостозы, аномалии сегментации фаланг	87,5	60,3	62,4
Деформирующий артроз	100,0	76,0	77,1
Уплотнение головок плюсневых костей	25,0	68,3	65,1
Расширение головок плюсневых костей	-	25,7	23,8

Количество больных СД по годам, объем оперативных вмешательств, средний койко-день, летальность

Показатель	1991 г.	1992 г.	1993 г.	Всего (n)
Количество больных СД:				
I тип	4	8	11	23
II тип	100	120	121	341
% к общему числу больных, госпитализируемых в отделение	8,3	11,4	11,7	31,4
Количество высоких ампутаций:				
абс.	59	75	52	186
%	42,8	58,6	39	140,4
Первично-радикальные операции на стопе:				
абс.	45	53	81*	179
%	57,2	41,4	61	159,6
Средний койко-день:				
первичная срочная высокая ампутация	17,2	17,1	16,3	
первичная операция на стопе, закончившаяся высокой ампутацией	26	23,3	36	
эффективная первично-радикальная операция на стопе	35,5	36,2	36,7	
Летальность	13,5	12,5	7,8	

* Из этого числа у 11 человек в течение года была выполнена высокая ампутация конечности.



Рис. 1. Полное разрушение III и IV плюснефаланговых суставов.

Остеолиз с разрушением суставных поверхностей, деформация, фрагментация. Начало процесса во II и V плюснефаланговых суставах.

нием суставных поверхностей, деформация, фрагментация (рис. 1).

Лечение больных считается адекватным, если оно комплексное, учитывает динамику изменений в организме больного диабетом и дает положительный эффект.

Совершенно очевидно, что нельзя лечить только ДООП или ангиопатию.

Наша лечебная программа основана на литературных данных, многолетнем личном клиническом опыте, результатах иммунологических и бактериологических исследований у 30 больных в различные фазы патологического процесса.

Исследовались гуморальные (IgA, IgE, IgG, IgM), клеточные (Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-активные) факторы иммунитета и факторы неспецифической резистентности (фагоцитоз, НСТ-тест). При возрастании степени деструкции стопы развивается клеточный иммунодефицит, снижается неспецифическая резистентность, увеличивается содержание иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов.

Бактериологическое исследование выявило 100% участие анаэробной флоры в микробных ассоциациях гнойно-некротических процессов на стопах (I фаза раневого процесса), постепенное изменение флоры в сторону аэробного спектра по мере очищения раны (II фаза раневого процесса).

Обязательным компонентом лечения является первичное и по возможности радикальное хирургическое вмешательство с тщательной некрэтомией, прерыванием путей распространения анаэробной инфекции путем иссечения патологически измененных тканей, в том числе и костной. Объем оперативного вмешательства должен соответствовать степени распространения гнойно-некротического очага.

Медикаментозная терапия включает антианаэробные препараты — производные имидазола (метронидазола), антибиотики: далацин с, клиндомицин, аминогликозиды (гентамицин); гипоксисбаротерапию, иммунокорректирующую терапию — введение лейкоцези, плазмаферез — для уменьшения гипериммуноглобулинемии, курсы низкоэнергетической местной лазертерапии для стимуляции остеогенеза. В лечебную

программу включаются также общепринятые лечебные мероприятия и медикаменты, направленные на улучшение кровообращения, обмена веществ и т.д.

Основным компонентом программы лечения является введение адекватных дробных доз инсулина короткого действия.

Предложенная терапевтическая программа позволила нам значительно улучшить результаты лечения больных. Количество эффективных первично-радикальных операций на стопе за 3 года увеличилось в 1,5 раза, а летальность уменьшилась почти в 2 раза. Естественно, что без улучшения остеогенеза костей стопы такой результат не был бы достигнут (табл. 2).

Адекватное лечение может привести к частичной репарации в основном за счет реколлагенизации и реминерализации. Однако полного восстановления костной структуры не происходит: балочная система формируется беспорядочно, замыкательные пластинки и костно-мозговой канал не образуются, надкостница прослеживается не везде, остатки фаланг и плюсневых костей деформируются в виде «леденцов» или «огрызков карандаша» с гомогенной бесструктурной рентгеновской тенью.

Таким образом, речь может идти лишь о приостановлении патологического процесса, а не о восстановлении кости. С этой точки зрения часто встречаемые экзостозы и деформирующие артрозы не могут служить рентгенологическими маркерами репарационных процессов, так как они бесструктурны и суть элементы патологии. В связи с этим мы не можем согласиться с мнением исследователей, которые считают, что при выздоровлении таких больных у них происходит

восстановление первоначальной структуры кости [7].

Динамическое рентгенологическое наблюдение за больными свидетельствует о том, что в костях после стихания деструктивного процесса с утратой соединительнотканной архитектоники рецидива деструкции не встречается. Прогрессирование процесса вновь возможно лишь в костях, в которых частично сохранилась коллагеновая основа.

Чтобы понять характерные особенности перманентной деструкции и репарационного остеогенеза костей стопы у больных сахарным диабетом, необходимо обратиться к онтогенетическому аспекту нормального остеогенеза.

На ранних стадиях внутриутробного онтогенеза хрящевые закладки имеют характерный для хрящевой ткани метаболизм по типу анаэробного гликолиза. На определенных стадиях развития это тормозит процессы роста скелетных частей, создаются предпосылки для вставания в хрящ кровеносных сосудов.

По мере вставания сосудов в хрящевые закладки появляются условия для оксидотического метаболизма. На поверхности капиллярных сетей в хрящевых каналах бурно развиваются клеточные структуры типа перицитов, обладающие большой потенцией роста и дифференциации. Сначала они проявляют себя как хондрокласты, а затем как остеобласты и гемоцитобласты. Оссификация на месте хряща, разрушенного периваскулярной сетью, начинается с появления первичной костной ткани, лишенной балочной структуры, характерной для губчатой субстанции кости, и представляет собой почти аморфное скопление костных гранул и микроскопических капель лимфоидных веществ [4].

Правомерен вопрос: можно ли гомогенные структурные культы костей при СД считать проявлением обратимости процесса? Плотность рентгенологических теней этих образований свидетельствует о высоком насыщении их минералами. Однако архитектура кости, зависящая от органического компонента, не восстанавливается даже в течение 10 лет. Следовательно, в вопросе об обратимости процесса надо различать два аспекта: неорганический и органический. Кроме того, многолетние наблюдения за больными свидетельствуют о том, что никакой дифференциации костного вещества и образования костномозгового канала не происходит (рис. 2).

Создается впечатление, что процесс репарационного остеогенеза при СД останавливается на фазе первичной костной ткани, которая не претерпевает дальнейшего развития. Причина этого, по-видимому, определяется следующими факторами: 1) инсулиновой недостаточностью; 2) микроангиопатией (утолщением базальной мембраны капилляров, пролиферацией эндотелия, отложением в стенке сосудов гликолипопротеидных веществ); 3) гипоксией тканей, метаболизмом по типу анаэробного гликолиза и утратой условий для оксидотического метаболизма; 4) уменьшением или полным исчезновением перицитов, будущих остеобластов.

Совершенно очевидно, что ни один деструктивный процесс в организме не может происходить без нарушений в системе коллагена как



Рис. 2. Исход ДОАП в IV плюснефаланговом суставе и в V плюсневой кости.

Бесструктурные деформированные культы костей.

структурной основы любой ткани. Равным образом адекватные репарационные процессы невозможны без восстановления коллагеновой структуры. Необратимый процесс поражения балочной структуры, костных канальцев подтверждает данную точку зрения. Связывают это с увеличением бесферментного гликозилирования коллагена [8, 10].

Существует мнение, что гликозилирование коллагена уменьшает его растворимость, повышает резистентность к действию ферментов [1]. С данной точкой зрения согласиться вряд ли возможно.

Во-первых, при таких условиях вообще бы не существовало диабетической остеоартропатии с остеолизом и фрагментацией; во-вторых, сохранялась бы архитектура костной структуры; в-третьих, был бы возможен относительно быстрый и полноценный репарационный остеогенез; в-четвертых, длительная высокая гипергликемия вызывала бы менее выраженные костные изменения, чем непродолжительная и низкая. Данная точка зрения подтверждается исследованиями, показавшими, что коллагенолитическая активность и растворимость коллагена были выше, а синтез коллагена ниже в хориоамниотических оболочках при преждевременном их разрыве [11]. Распад коллагена сопровождается выделением гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, что способствует преципитации продуктов ультрафильтрата плазмы с последующей их гиалинизацией [9].

В синтезе коллагена активную роль играет гиалуроанидаза — фермент, расщепляющий гликозаминогликаны. Ингибитором фермента является гепарин. При расщеплении гликозаминогликанов сосудисто-тканевая проницаемость повы-

шается, что наблюдается при диабете, ревматизме, инфекционных и онкологических заболеваниях. Следовательно, система гиалуранидаза — гепарин является универсальным регулятором сосудисто-тканевой проницаемости в организме.

Выводы

1. Костные изменения при сахарном диабете проявляются остеоминералопенией и коллагенопатией, которая является результатом специфических метаболических нарушений в системе коллагена.

2. Репарационный остеогенез при СД имеет незавершенный характер и не приводит к восстановлению массы и структуры кости.

3. Профилактика ДООП заключается в ранней адекватной инсулиновой терапии для коррекции обмена веществ с целью подавления анаэробного гликолиза в тканях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дячков Д. // Вести рентгенол. — 1986. — № 6. — С. 54-60.
2. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.

3. Кузин М. И., Костюченко Б. М. Раны и раневая инфекция. — М., 1990.
4. Мажуга П. М. Функциональная морфология кровеносных сосудов конечностей человека и животных. — Киев, 1966.
5. Привес М. Г. Кровоснабжение длинных трубчатых костей человека. — Л., 1938.
6. Привес М. Г. // Научная конф., посвящ. анатомии периферической нервной и сосудистой систем. — Л., 1952.
7. Clouse M. E. et al. // Radiologie. — 1981. — Bd 121, S. 22-34.
8. Högemann B. et al. // Klin Wschr. — 1986. — Bd 64. — S. 382-385.
9. Osterby R. et al. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — Suppl. 2. — P. 79-82.
10. Parthasarathy N., Spiro P. // Ibid. — 1982. — Vol. 31. — P. 738-741.
11. Vadillo-Ortega F., Gonzalez-Avila G. et al. // Obstet. and Gynec. — 1990. — Vol. 75, N 1. — P. 84-88.

Поступила 30.11.94

I. M. Varshavsky, V. I. Trenin, V. M. Shinkin, A. A. Boklin — REPAIR OSTEOGENESIS IN DIABETES MELLITUS

Summary. The authors analyze the experience gained in the treatment of more than 1000 diabetics with pyonecrotic complications on the soles. Elements of diabetic osteoarthropathy, indicative of osteomineralopenia and collagenopathy, were detected in 61.1% of patients. Repair osteogenesis in diabetes mellitus is incomplete and does not lead to repair of bone mass and structure.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-021.3-07:616.153.915-39]-02:615.272.014.425

И. И. Дедов, В. А. Горелышева, О. М. Смирнова, Г. А. Романовская, И. К. Филиппов

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФУНКЦИЮ β -КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

Известно, что в ходе аутоиммунного процесса под влиянием цитокинов активированные макрофаги и пораженные β -клетки выделяют большое количество свободных радикалов кислорода. Активные формы кислорода вызывают нарушения в структуре ДНК инсулинпродуцирующих клеток, стимулируют патологическую активацию поли(АДФ-рибоз)синтетазы, ответственной за репликацию ДНК [15, 17, 19]. Патологическая активация этого фермента приводит к повышению утилизации никотинамидадениндинуклеотида (НАД) с последующим истощением его запасов в клетке, что является причиной снижения синтеза протеинов, включая проинсулин, и последующей гибели β -клетки [22].

С другой стороны, повышенная продукция свободных интермедиатов кислорода, накопление первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) вызывают ряд модифицирующих эффектов в мембранах клеток организма (в том числе и β -клетках), приводящих к ослаблению гидрофобных связей мембран, увеличению проницаемости, лабильности лизосом, разобщению окислительного фосфорилирования [3].

Протекторный эффект с целью сохранения β -клеток на ранних стадиях развития инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) возможно реализовать путем снижения патологической ак-

тивности поли(АДФ-рибоз)синтетазы и использования антиоксидантной терапии.

Среди возможных средств фармакологической регуляции свободнорадикальных процессов в организме могут быть различные вещества, в частности витамины, такие, как витамин Е и витамин РР.

Витамин РР (никотинамид) является ингибитором патологической активности поли(АДФ-рибоз)синтетазы. Он препятствует снижению содержания НАД⁺ в клетке и стимулирует синтез проинсулина [20]. Одновременно никотинамид непосредственно воздействует на гидроксильные радикалы [16], может реагировать также с гидроперекисями липидов с образованием N-оксида никотинамида [1], оказывая, таким образом, двойное положительное влияние. Кроме того, никотинамид оказывает нормализующее действие на внутриклеточную регуляцию углеводного обмена [8].

Другим веществом, дающим защитный эффект, является витамин Е — антиоксидант фенольного типа, который способствует образованию малоактивных, неспособных поддерживать цепные реакции ПОЛ радикалов, увеличивает плотность упаковки мембранных фосфолипидов, делая их менее доступными процессам перекисления [5].

Клиническая характеристика больных с впервые выявленным ИЗСД (исходные данные)

Вид терапии	Число больных	Средний возраст, годы	Пол (ж./м.)	Длительность анамнеза, мес	Масса, кг	Гликемия натощак, ммоль/л	HbA _{1c} , %	Потребность в инсулине, ЕД/кг	Базальный уровень С-пептида, нмоль/л	Стимулированный уровень С-пептида, нмоль/л
Инсулин + витамин Е	12	22,8 ± 4,9	8/4	5,2 ± 0,7	60,6 ± 5,3	12,4 ± 1,8	9,9 ± 0,6	0,61 ± 0,04	0,11 ± 0,03	0,18 ± 0,04
Инсулин + никотинамид	11	19,2 ± 4,1	6/5	2,0 ± 0,2	61,3 ± 5,9	12,7 ± 1,7	11,3 ± 0,5	0,72 ± 0,07	0,13 ± 0,04	0,16 ± 0,05
Инсулин + никотинамид + витамин Е	12	23,5 ± 4,4	5/7	2,8 ± 0,3	67,4 ± 6,5	11,1 ± 1,5	10,8 ± 0,6	0,60 ± 0,05	0,12 ± 0,03	0,23 ± 0,05
Инсулиноterapia	26	20,5 ± 4,2	14/1	5,3 ± 0,9	63,8 ± 6,4	13,9 ± 2,1	11,5 ± 1,2	0,66 ± 0,06	0,14 ± 0,02	0,21 ± 0,04
Исходная группа больных в целом	61	21,7 ± 4,3	33/28	3,2 ± 0,5	63,1 ± 6,2	13,2 ± 1,8	10,9 ± 0,4	0,62 ± 0,04	0,13 ± 0,03	0,20 ± 0,04
Здоровые лица	16	24,3 ± 4,9	10/6	-	62,0 ± 5,7	3,3-5,5	≤ 6,0	-	0,59 ± 0,05	1,60 ± 0,13

Целью настоящей работы явилось изучение состояния ПОЛ и антиоксидантных ферментов у больных ИЗСД в дебюте заболевания, исследование взаимосвязи этих показателей, состояния углеводного обмена и остаточной функции β-клеток, а также возможности коррекции клинического течения, углеводного обмена, состояния ПОЛ с помощью антиоксидантов (никотинамида и α-токоферола ацетата) у больных с впервые выявленным ИЗСД.

Материалы и методы

Обследованы 61 больной с впервые выявленным ИЗСД и 16 здоровых лиц (табл. 1). Средний возраст больных составил 21,7 года, длительность заболевания — 1-10 мес (в среднем 3,2 мес).

Контрольную группу составили 16 здоровых добровольцев, средний возраст которых 24,3 года.

У больных не было выявлено никаких сопутствующих воспалительных заболеваний и поздних сосудистых осложнений диабета.

Исходно все больные находились в состоянии декомпенсации. Остаточная секреция β-клеток, оцененная по уровню базального и стимулированного стандартной пищевой нагрузкой (660 ккал, 75 г углеводов) С-пептида, у обследованных больных была достоверно снижена (см. табл. 1).

До начала исследований, а также через 3, 6 и 12 мес наблюдения определяли уровень гликемии, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), базального и стимулированного С-пептида, потребность в инсулине, показатели ПОЛ:

Методом [4] определяли содержание первичных продуктов ПОЛ — гидроперекисей липидов (ГП) в эритроцитах (в отн. ед. на 10⁶ клеток).

Накопление вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) оценивали традиционным методом — по его реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой в кислой среде и спектрометрированием. Результаты представлены в нмоль на 10⁶ клеток. Резистентность мембран эритроцитов (по аутогемолизу — АГ) исследовалась в качестве критерия функционально-структурной целостности мембран клетки в % [9].

Активность супероксиддисмутазы (СОД; в ед. на 1 г Hb) оценивали методом кинетической колориметрии по I. Fridovich [14], активность глутатионпероксидазы (ГЛП; в ед. на 1 г Hb) — по методу Р. Empterson в модификации В. З. Ланкина [7].

Распределение больных по группам в зависимости от проводимого лечения (см. табл. 1) носило случайный характер.

Курс лечения составил 6 мес. Общий период наблюдения — 12 мес.

1-я группа состояла из 12 больных, которым, помимо диеты и инсулинотерапии, был назначен α-токоферола ацетат 50% — 0,2 мл в дозе 10 мг на 1 кг массы тела (600-800 мг/сут).

2-я группа состояла из 11 пациентов; им назначался никотинамид 0,025 г в дозе 20 мг на 1 кг массы тела (1200-1800 мг/сут).

В 3-й группе было 12 больных, получавших сочетанное лечение: инсулинотерапия + никотинамид + α-токоферола ацетат в тех же дозах.

В 4-ю группу исходно было включено 26 больных, которым проводилось лечение только диетой и инсулином (см. табл. 1). (В дальнейшем 8 человек не явились для повторных исследований.)

Клиническая ремиссия (отмена инсулина). Нами были приняты следующие критерии клинической ремиссии: сахар крови натощак < 7,8 ммоль/л, после еды < 9 ммоль/л, HbA_{1c} < 7,5% при отсутствии лечения инсулином или препаратами сульфонилмочевины [23].

Критерии частичной ремиссии: снижение потребности в инсулине менее 0,4 ЕД на 1 кг массы тела при нормогликемии, аглюкозурии, уровне HbA_{1c} < 6,0%. В динамике оценивали функциональное состояние печени.

Статистический анализ проводился с помощью критерия t Стьюдента и методами непараметрической статистики. Расчеты проводились с использованием ЭВМ.

Результаты и их обсуждение

При исследовании исходного состояния ПОЛ и активности антиоксидантных защитных ферментов у 61 больного в состоянии декомпенсации выявлено, что уже в дебюте ИЗСД имеет место активация процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов, о чем свидетельствуют увеличение содержания МДА и повышенный уровень ГП по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц. Наряду с этим отмечено снижение резистентности мембран эритроцитов (по АГ). Выявлено достоверное снижение активности антиоксидантных защитных ферментов (табл. 2).

Выявленная нами активация ПОЛ уже в дебюте заболевания позволила предложить для

Таблица 2

Показатели ПОЛ и антиоксидантных ферментов в эритроцитах у здоровых лиц и у больных с впервые выявленным ИЗСД в состоянии декомпенсации ($M \pm m$)

Группа обследованных	ГП, отн.ед./10 ⁶ клеток	МДА, нм./10 ⁶ клеток	АГ, %	СОД, ед. на 1 г Hb	ГЛП, ед. на 1 г Hb
Здоровые лица (n = 16)	1,19 ± 0,04	1,10 ± 0,09	1,18 ± 0,10	33,0 ± 1,37	1,12 ± 0,07
Больные (n = 61)	1,47 ± 0,08*	1,63 ± 0,16**	1,91 ± 0,13*	26,8 ± 1,89*	0,88 ± 0,09*

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

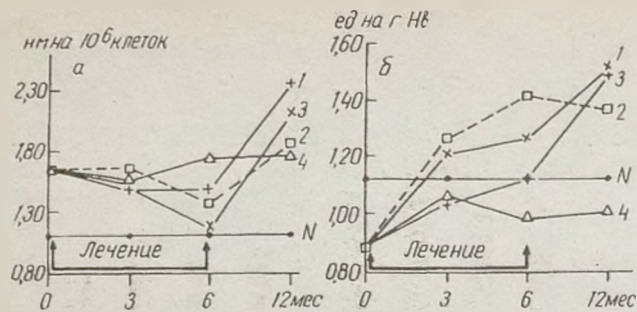


Рис. 1. Динамика уровня МДА (а) и активности ГЛП (б) на фоне различных методов лечения.

Здесь и на рис. 2: 1-4 — группы больных; N — норма.

коррекции имеющихся нарушений применение антиоксидантов, в частности α -токоферола ацетата и никотинамида.

При сравнении эффективности различных методов лечения были получены следующие результаты.

Показатели ПОЛ. ГП. Исходно повышенный уровень ГП практически нормализовался в 1-й и 3-й группах ($1,21 \pm 0,07$ и $1,02 \pm 0,06$ отн. ед. на 10^6 клеток; $p < 0,05$) через 3 мес лечения. К 6-му месяцу лечения уровень ГП полностью нормализовался ($1,01 \pm 0,07$ отн. ед. на 10^6 клеток) у больных 2-й группы и продолжал снижаться ($0,96 \pm 0,06$ отн. ед. на 10^6 клеток) у больных 3-й группы. В 4-й группе изменения уровня ГП носили неустойчивый характер.

Через 6 мес после окончания лечения антиоксидантами уровень ГП в этих группах повысился ($p < 0,05$).

МДА. Из всех групп больных, получавших комбинированную терапию, исходно повышенный уровень МДА максимально приблизился к нормальному значению только у больных 3-й группы через 6 мес лечения и был достоверно ниже по сравнению с больными 4-й группы ($p < 0,05$). Однако после окончания курса лечения уровень МДА вновь резко возрос (рис. 1, а).

В 4-й группе уровень МДА оставался неизменно высоким в течение всего периода наблюдения.

АГ. При первичном обследовании уровень АГ достоверно превосходил нормальные значения (см. табл. 2). Нормализация показателя на фоне проведенного лечения получена у больных в 1-й и 3-й группах к 6-му месяцу лечения. Во 2-й группе также произошло достоверное снижение уровня АГ к 6-му месяцу лечения, хотя показатель и не достиг нормального значения ($p < 0,1$). В 4-й группе изменения уровня АГ не были достоверными ($p > 0,1$).

После окончания приема препаратов к 12-му месяцу наблюдения нормальный уровень АГ ($1,14 \pm 0,09\%$) сохранился только у больных 1-й группы.

Показатели активности антиоксидантных защитных ферментов. СОД. Выявленная нами исходно достоверно сниженная по сравнению со здоровыми лицами активность фермента нормализовалась через 3 мес лечения и оставалась на стабильно высоком уровне до окончания лече-

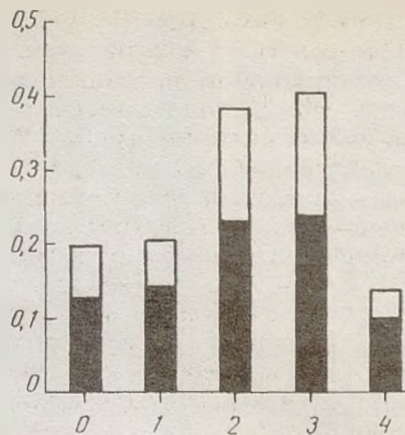


Рис. 2. Базальный (темная часть столбика) и стимулированный (светлая часть столбика) уровень С-пептида через 6 мес на фоне различных методов лечения.

Норма базального уровня $0,59 \pm 0,05$ нмоль/л. стимулированного — $1,6 \pm 0,13$ нмоль/л.

ния только у больных 3-й группы. Аналогичные данные получены у больных 2-й группы, у которых показатель ($31,95 \pm 2,01$ ед. на 1 г Hb) максимально приблизился к нормальному значению через 6 мес лечения. В 1-й группе активность СОД возросла ($30,97 \pm 1,87$ ед. на 1 г Hb) в наименьшей степени. После отмены антиоксидантных препаратов активность во всех группах начала снижаться. В 4-й группе изменения активности СОД носили неустойчивый характер.

ГЛП. У больных 2-й и 3-й групп активность ГЛП нормализовалась уже через 3 мес лечения и имела тенденцию к постепенному возрастанию в течение всего периода лечения. У больных 1-й группы нормализация была достигнута только к 6-му месяцу лечения, в то же время у больных 4-й группы активность ГЛП оставалась на исходно низком уровне в течение всего периода наблюдения (рис. 1, б).

Состояние остаточной секреции β -клеток. Базальный уровень С-пептида. Исходно сниженный уровень базального С-пептида ($0,13 \pm 0,03$ нмоль/л) максимально увеличился к 6-му месяцу лечения во 2-й и 3-й группах ($0,23 \pm 0,04$ и $0,24 \pm 0,05$ нмоль/л; $p < 0,05$). В 1-й группе уровень С-пептида существенно не изменился, сохраняя исходное значение, а в 4-й группе наблюдалась тенденция к дальнейшему его снижению ($0,09 \pm 0,04$ нмоль/л). Через 6 мес после окончания лечения отмечена различная скорость снижения уровня С-пептида практически во всех группах.

Стимулированный уровень С-пептида. При стимулировании секреции С-пептида стандартным завтраком через 3 мес лечения наметилась тенденция к повышению уровня показателя, однако достоверное увеличение получено через 6 мес лечения во 2-й и 3-й группах по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$) (рис. 2).

Нами был проведен сравнительный анализ динамики уровня стимулированного С-пептида на фоне лечения комбинацией антиоксидантов (3-я группа) и при традиционной инсулинотерапии (4-я группа). При этом было выявлено стабильное его увеличение (от $0,2 \pm 0,04$ до $0,41 \pm 0,06$ нмоль/л) в 3-й группе и, напротив,

его неуклонное снижение (от $0,2 \pm 0,04$ до $0,14 \pm 0,02$ нмоль/л) в 4-й группе (рис. 3).

После отмены комбинированной терапии, к 12-му месяцу наблюдения выявлена тенденция к снижению уровня стимулированного С-пептида во всех группах больных.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о защитном действии никотинамида (а также его сочетания с витамином Е) на остаточную секрецию β -клеток, что подтверждает повышение базального и стимулированного уровня С-пептида у больных этих групп. В то же время в группе больных, получавших только инсулинотерапию, выявляется дальнейшее угасание остаточной секреции β -клеток.

НbA_{1c}. В результате лечения уровень НbA_{1c} достоверно снизился у больных всех групп уже к 3-му месяцу и продолжал быстро снижаться к 6-му месяцу наблюдения. При этом наилучшие показатели получены во 2-й ($6,1 \pm 0,4\%$) и в 3-й ($6,3 \pm 0,3\%$) группах к 6-му месяцу лечения. Эти показатели отличаются от исходных с высокой достоверностью ($p < 0,001$).

Значительное снижение уровня НbA_{1c} ($6,7 \pm 0,4\%$; $p < 0,005$) отмечено также в 1-й группе.

В 4-й группе также отмечалась хорошая компенсация углеводного обмена через 3 и 6 мес лечения ($7,5 \pm 0,6\%$), однако это самый высокий показатель среди всех групп обследованных больных.

Нами выявлена отрицательная корреляционная зависимость ($r = -0,33$) между уровнем НbA_{1c} и активностью ГЛП.

После окончания курса лечения, к 12-му месяцу наблюдения отмечено быстрое повышение уровня НbA_{1c} во всех группах больных.

Потребность в инсулине. Потребность в инсулине уменьшилась во всех группах больных уже к 3-му месяцу лечения, а к 6-му месяцу наблюдалось ее дальнейшее снижение. При этом наиболее заметные изменения произошли у больных 3-й группы — $0,24 \pm 0,05$ ЕД/кг (по сравнению с исходным значением $0,62 \pm 0,04$ ЕД/кг, указанное снижение является достоверным: $p < 0,01$).

Клиническая ремиссия. В 1-й группе (лечение α -токоферола ацетатом) была достигнута полная клиническая ремиссия сроком 4,5 мес у 1 больного. В группе больных, леченных никотинамидом, клиническая ремиссия наблюдалась у 3 больных на протяжении 2, 6 и 8 мес; среди больных, получавших комбинированное лечение никотинамидом и витамином Е, ремиссия наблюдалась у 4 человек в течение 2, 2, 3 и 6 мес соответственно. Частичная ремиссия была получена у 33, 55, 67 и 17% больных в 1, 2, 3 и 4-й группах соответственно.

Важно отметить, что длительное применение никотинамида и α -токоферола ацетата не сопровождалось какими бы то ни было побочными эффектами.

Наилучшие результаты, характеризующие клиническое течение, гормонально-метаболические маркеры и функциональное состояние сохранившихся β -клеток у больных с впервые выявленным ИЗСД, получены в группе больных, находившихся на комплексном лечении инсулином, никоти-

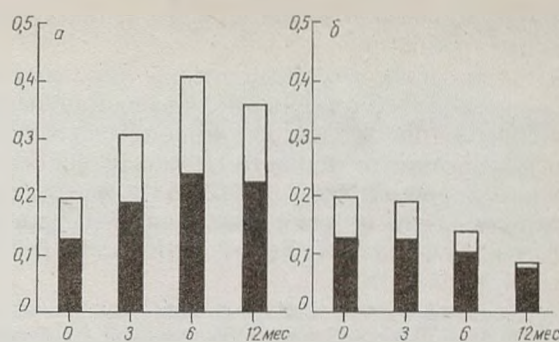


Рис. 3. Динамика базального (темная часть столбика) и стимулированного (светлая часть столбика) уровня С-пептида в течение всего периода наблюдения в 3-й (а) и 4-й (б) группах.

намидом и витамином Е. Именно в этой группе число больных с ремиссией было достоверно выше, чем в других группах [полная ремиссия была достигнута у 33% больных, частичная — у 67%; стимулированный уровень С-пептида через 6 мес лечения ($0,41 \pm 0,06$ нмоль/л) достоверно ($p < 0,01$) превышал аналогичный показатель у больных в 4-й группе ($0,14 \pm 0,02$ нмоль/л)]. В 3-й группе были зарегистрированы минимальный уровень продуктов ПОЛ (ГП и МДА) и нормализация резистентности мембран эритроцитов, равно как и наибольшая активность СОД и ГЛП.

Необходимо отметить, что в 4-й группе больных состояние ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов практически не менялись в течение всего времени исследования независимо от явного улучшения показателей углеводного обмена. Мы не выявили существенного влияния компенсации углеводного обмена на содержание продуктов ПОЛ (ГП и МДА). Так, в группе больных, получавших только инсулинотерапию, несмотря на снижение уровня НbA_{1c} до 7,5%, показатели ГП и МДА остались практически на прежнем высоком уровне. Наши данные согласуются с исследованиями ряда авторов [2, 6, 10]. Кроме того, в 4-й группе больных отмечено неуклонное снижение уровня базального и стимулированного С-пептида в течение всего периода наблюдения (12 мес).

Включение в проводимую инсулинотерапию антиоксидантных препаратов позволило добиться более полной компенсации углеводного обмена, которая, по-видимому, оказала существенное положительное влияние на активность антиоксидантных ферментов (СОД, ГЛП).

Ряд исследований также подтверждает положительное влияние компенсации углеводного обмена на состояние антиоксидантных ферментов [2, 21].

Повышение активности защитных ферментов произошло, вероятно, за счет снижения их неферментативного гликозилирования [11, 12], что в свою очередь способствовало нормализации уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Эти изменения благотворно влияли на функциональное состояние β -клеток. Мы получили достоверное увеличение базального и стимулированного уровня С-пептида во 2-й и 3-й группах

больных через 6 мес лечения по сравнению с другими группами.

Показательно, что после отмены никотирамида и α -токоферола вновь наблюдалось повышение содержания продуктов липидной перекисидации и снижение активности одного из основных защитных ферментов — СОД. И, вероятно, как результат — синхронное снижение (по уровню С-пептида) функциональной активности β -клеток (см. рис. 3, 4).

Исходя из этого, можно рекомендовать в терапевтической дозировке более длительный прием указанных препаратов. Существенных побочных эффектов не наблюдалось даже при таких высоких дозах, как 3200 мг/сут [13]. Вполне допустимо также применение никотирамида в дозах до 3 г/сут [18].

Выводы

1. У больных с впервые выявленным ИЗСД уже в дебюте заболевания (продолжительность от 1 до 10 мес) повышается содержание продуктов ПОЛ и синхронно снижается активность таких антиоксидантных ферментов (АОФ), как СОД и ГЛП. На фоне компенсации углеводного обмена при помощи только инсулинотерапии не происходит нормализации ПОЛ и АОФ.

2. Лечение больных ИЗСД инсулином в комбинации с антиоксидантными препаратами, в частности α -токоферола ацетатом в дозе 10 мг/кг (600–800 мг/сут) или никотирамидом в дозе 20 мг/кг (1200–1800 мг/сут), в течение 6 мес не дает полной нормализации показателей ПОЛ и АОФ. Максимальный лечебный эффект получен при сочетанном использовании инсулина, никотирамида и α -токоферола ацетата. Устойчивый эффект отмечен при применении указанных препаратов уже через 3 мес, максимальный — к 6-му месяцу лечения.

3. После отмены антиоксидантов вновь активизируются процессы ПОЛ, что способствует снижению остаточной функции β -клеток (оцениваемой по уровню С-пептида), увеличению потребности в инсулине. Это свидетельствует о протекторном действии антиоксидантов на остаточную функцию β -клеток.

4. Высокие дозы никотирамида (1200–1800 мг/сут) и витамина Е (600–800 мг/сут) в течение 6 мес использования в комбинации с инсулином не давали побочных эффектов у обследованных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов Г. З., Бушма М. И., Лукиенко П. И. // *Вопр. мед. химии.* — 1988. — № 1. — С. 39–41.
2. Боднар П. И., Приступюк А. М. // *Клин. мед.* — 1984. — Т. 62, № 8. — С. 98–101.

3. Владимирев Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
4. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. // *Лаб. дело.* — 1983. — № 3. — С. 33–36.
5. Дмитриев Л. Ф., Верховский М. О. // *Биохимия.* — 1990. — Т. 55, № 2. — С. 2025–2030.
6. Ефимов А. С. // *Пробл. эндокринолог.* — 1985. — № 5. — С. 55–59.
7. Ланкин В. З., Гуревич С. М., Котельцева Н. В. // *Вопр. мед. химии.* — 1976. — № 3. — С. 392–395.
8. Обросова И. Г., Великий Н. Н., Ефимов А. С. // *Пробл. эндокринолог.* — 1988. — Т. 34, № 1. — С. 74–80.
9. Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Зезеров А. Е. // *Там же.* — 1991. — Т. 37, № 4. — С. 13–15.
10. Arai K., Iizuka S., Tada Y. // *Biochim. biophys. Acta.* — 1987. — Vol. 924. — P. 292–296.
11. Arai K., Shiro M. // *J. biol. Chem.* — 1987. — Vol. 262, N 35. — P. 16969–16972.
12. Bendich A., Machlin L. J. // *Amer. J. clin. Nutr.* — 1988. — Vol. 48. — P. 612–619.
13. Fridovich I. // *Accounts chem. Res.* — 1972. — Vol. 5, N 10. — P. 321–326.
14. Kroncke K. -D., Funda J., Berschick B. // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 232–238.
15. LeDoux S. P., Hall C. R., Forbes P. M. // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37. — P. 1015–1019.
16. Mandrup-Poulsen T., Corbett J. A., McDaniel M. L. // *Diabetologia.* — 1993. — Vol. 36. — P. 470–473.
17. Pociot F., Reimers J. I., Andersen H. U. // *Ibid.* — N 6. — P. 574–576.
18. Pozzilli P. // *Bull. IDF.* — 1990. — Vol. 35, N 2. — P. 44–46.
19. Radones J., Fengler E., Burcle A. // *European Association for the Study of Diabetes. Annual Meeting, 29-th.* — Istanbul, 1993. — N A61. — P. 227.
20. Tho L. L., Candlish J. K., Thai A. C. // *Ann. Clin. Biochem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 426–431.
21. Uchigata Y., Yamamoto H., Nagai H. // *Diabetes.* — 1983. — Vol. 32. — P. 316–318.
22. Vague P., Viallet B., Lissmann-Vague V. // *Lancet.* — 1987. — Vol. 1. — P. 619–620.
23. Vague P., Picq R., Bernal M. // *Diabetologia.* — 1989. — Vol. 32. — P. 316–321.

Поступила 29.06.94

I. I. Dedov, V. A. Gorelysheva, O. M. Smirnova, G. A. Romanovskaya, I. K. Filippov — EFFECTS OF ANTIOXIDANTS ON LIPID PEROXIDATION AND β -CELL FUNCTION IN PATIENTS WITH NEWLY DETECTED INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Sixty-one patients with newly detected insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and 16 normal subjects were examined. Levels of glycemia, HbA_{1c}, basal and stimulated C-peptide, insulin requirement, and lipid peroxidation (LPO) were assessed before and 3, 6, and 12 months after the follow-up was started. Activation of lipid peroxidation detected as early as at the debut of the disease permitted the authors to propose antioxidants, α -tocopherol acetate and nicotinamide, among other agents, for the correction of the disorders detected. The best results characterizing the clinical course, hormonal and metabolic markers, and function of the intact β -cells in patients with newly detected IDDM were observed in the group of patients treated with insulin, nicotinamide, and vitamin E. The number of remissions was reliably higher in this group of patients in comparison with other groups: complete remission was attained in 33%, partial in 67% of patients; stimulated C-peptide level 6 months after treatment (0.41 ± 0.06 nmol/liter) was reliably ($p < 0.01$) higher than in group IV (0.14 ± 0.02 nmol/liter). In group III the minimal levels of LPO products (hydroperoxides and malonic dialdehyde) and normalization of red cell membrane resistance were observed, as well as the highest activities of superoxide dismutase and glutathion peroxidase.

И. Я. Руденко, Ю. Л. Скородок, В. Б. Климович

СРАВНЕНИЕ ДВУХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лаборатория гибридной технологии (зав. — канд. мед. наук В. Б. Климович) Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института (дир. — проф. А. М. Гранов) Минздравмедпрома РФ, Санкт-Петербург

В сыворотках крови людей с нарушениями функции щитовидной железы часто обнаруживаются аутоантитела к органоспецифическим антигенам: тиреоглобулину (ТГ) и микросомальной фракции тиреоцитов (МСТ) [7]. Повышенный уровень аутоантител к ТГ встречается у 60-90% больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), а к МСТ — у 80% больных базедовой болезнью и почти у 100% больных тиреоидитом Хашимото [6]. Присутствие аутоантител служит диагностическим признаком аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, по своей природе они являются главным образом иммуноглобулинами класса G [8].

В настоящее время в практике отечественного здравоохранения для определения аутоантител к антигенам ткани щитовидной железы наиболее часто применяется реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) по Бойдену [3], в то время как более объективным и технологичным является метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител (МКА), обеспечивающий высокую чувствительность и специфичность исследований [4].

Целью настоящего исследования было установление наличия или отсутствия корреляции между результатами, полученными при определении аутоантител к антигенам ткани щитовидной железы методом ИФА и РПГА.

Материалы и методы

Обследованы 62 пациентки в возрасте от 9 до 15 лет, проживающие в С.-Петербурге. Все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я — 39 девочек-подростков с диффузным увеличением щитовидной железы, 2-я — 23 пациентки с АИТ, диагностика которого проводилась на основании клинических (плотная или неравномерно плотная консистенция щитовидной железы), иммунологических (определение титров аутоантител к антигенам ткани щитовидной железы) и ультрасонографических (типичная ультразвуковая картина АИТ) данных.

Уровень аутоантител к общему экстракту щитовидной железы определяли с помощью РПГА по общепринятой методике [3] в лаборатории эндокринного отделения городской детской больницы № 19. Аутоантитела к ТГ и МСТ определяли в лаборатории гибридной технологии ЦНИРРИ Минздравмедпрома РФ методом непрямого твердофазного ИФА [2]. МСТ была выделена в лаборатории из гомогената щитовидной железы человека, а твердофазный ИФА проводили в плоскодонных полистирольных планшетах ("Медполимер", С.-Петербург). На поверхность ячеек планшетов наносили раствор антигенов (ТГ или МСТ) в 0,1 М натрий-карбонат-бикарбонатном буфере (рН 9,5) в концентрации 5 мкг/мл и инкубировали в течение 18 ч при 4°C. Инкубация исследуемых сывороток с адсорбированным на твердой фазе антигеном продолжалась 1,5 ч при 37°C. В качестве выявляющих агентов использовали меченные пероксидазой из корней хрена МКА к иммуноглобулинам человека, полученные в лаборатории гибридной технологии ЦНИРРИ [5]. ТГ был предоставлен НПО "Аллерген" (Ставрополь).

После каждой инкубации проводилось трехкратное отмывание от компонентов, не связавшихся с твердой фазой. Для отмывки и разведения реагентов использовали 0,01 М фос-

фатно-солевой буфер (рН 7,4), содержащий 0,15 М хлорида натрия и 0,05% твина-20. Наличие пероксидазной активности определяли по окрашиванию субстрат-хромогенной смеси, содержащей 1 мг ортофенилендиамина в 1 мл 0,1 М натрий-цитратного буфера (рН 4,5) и 0,8 мкл 33% перекиси водорода. Оптическую плотность проб регистрировали при длине волны 450 нм на фотометре Multiscan-МС. За нормальный принимали уровень аутоантител к ТГ и МСТ в нулевой сыворотке от 300 штатных доноров НИИ гематологии и переливания крови Минздравмедпрома РФ (С.-Петербург).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась общепринятыми методами [1]. Для определения ошибок выборочных долей, сравнения средних величин и выборочных долей использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице.

При анализе результатов обращает на себя внимание относительное увеличение уровня аутоантител к антигенам ткани щитовидной железы при использовании ИФА. По мнению авторов, это связано с более высокой чувствительностью данного метода по сравнению с РПГА. Этот факт объясняется тем, что при использовании ИФА с антигеном (ТГ или МСТ) взаимодействуют и образуют иммунокомплекс два вида антител — аутоантитела из сыворотки крови человека и МКА к иммуноглобулинам человека, тогда как в случае использования РПГА сами аутоантитела являются агглютинирующим фактором.

Данные таблицы показывают, что в группе девочек-подростков с диффузным увеличением щитовидной железы средний уровень аутоантител к антигенам ткани щитовидной железы не отличается достоверно от нормы при определении как методом ИФА, так и РПГА.

Результаты определения уровня аутоантител к антигенам ткани щитовидной железы методом ИФА и РПГА

Группа пациенток	Титр аутоантител к ТГ (ИФА)	Титр аутоантител к общему экстракту из щитовидной железы (РПГА)	Титр аутоантител к МСТ ИФА
Норма	1:270 ± 0,0	1:40 ± 0,0	1:895 ± 0,0
1-я	(39) 1:180 ± 35,9	(39) 1:12 ± 3,0	(13) 1:545 ± 137,8
<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05
<i>p</i> ₁	<0,001	<0,05	<0,001
2-я	(23) 1:7141 ± 1939,7	(23) 1:762 ± 364,1	(15) 1:14081 ± 4143,2
<i>p</i>	<0,001	>0,05	<0,01

Примечание. Представлен средний уровень аутоантител (*x*). В скобках — число исследований, *p* — сравнение с нормой, *p*₁ — со 2-й группой.

В группе пациенток с диагнозом АИТ средний уровень аутоантител, определяемый методом ИФА, достоверно выше нормы (для аутоантител к ТГ — $p < 0,001$, для аутоантител к МСТ — $p < 0,01$). Средний уровень аутоантител, определяемый при помощи РПГА, в этой группе не отличается от нормы.

При сравнении средних величин уровня антител к антигенам ткани щитовидной железы в 1-й и 2-й группах установлено, что их значения достоверно выше в группе пациенток с диагнозом АИТ в сравнении с группой девочек-подростков с диффузным увеличением щитовидной железы при определении как методом ИФА (для аутоантител к ТГ — $p < 0,001$; для аутоантител к МСТ — $p < 0,05$), так и при помощи РПГА ($p < 0,01$).

Выявляемость повышенного уровня аутоантител в группе пациенток с диагнозом АИТ методом ИФА составляет $100 \pm 0,0\%$, тогда как при помощи РПГА — $35 \pm 9,9\%$. В $87 \pm 6,0\%$ случаев имеется соответствие определения уровня аутоантител к ТГ и МСТ, т.е. повышенному уровню аутоантител к ТГ соответствует повышенный уровень аутоантител к МСТ, а нормальному — нормальный.

Выводы

1. Выявляемость повышенного уровня аутоантител к антигенам ткани щитовидной железы достоверно ($p < 0,01$) выше при использовании ИФА.

2. Средние значения уровня аутоантител к ТГ и МСТ, определенные методом ИФА, достоверно ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ для ТГ и МСТ соответственно) выше нормы в группе пациенток с ди-

агнозом АИТ, а в группе девочек-подростков с диффузным увеличением щитовидной железы они не отличаются от нормального.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М., 1980.
2. Твердофазный иммуноферментный анализ (Труды Ин-та им. Пастера. Т. 64). — М., 1988. — С. 3-13.
3. Fulthorp A. J., Roitt I. M., Doniach D., Couchmann K. // J. clin. Path. — 1961. — Vol. 14. — P. 654.
4. Kohler G., Milstein C. // Nature. — 1980. — Vol. 256. — P. 495-497.
5. Krutetskaya I., Samoilovich M., Gruazeva I. et al. // International Conference of Medical Biotechnology, Immunization and AIDS. — Leningrad, 1991. — P. 33.
6. Mariotti S., Ruf I., Caturegli P. et al. // Ann. Biol. clin. — 1989. — Vol. 47, N 9. — P. 543-545.
7. Pinchera A., Mariotti S., Vitti P. et al. // Biochimie. — 1989. — Vol. 71, N 2. — P. 237-245.
8. Torrigiani G., Roitt I. M. // Clin. exp. Immunol. — 1968. — Vol. 3. — P. 621.

Поступила 28.12.94

I. Ya. Rudenko, Yu. L. Skorodok, V. B. Klimovich — COMPARISON OF TWO METHODS FOR THE ASSESSMENT OF THE LEVELS OF AUTOANTIBODIES TO THYROID TISSUE ANTIGENS

Summary. The levels of autoantibodies to total extract of the thyroid were assessed using passive hemagglutination test and of antibodies to thyroglobulin (TG) and thyrocyte microsomal fraction (TMF) by indirect solid-phase enzyme immunoassay in 62 adolescent girls with diffuse enlargement of the thyroid and autoimmune thyroiditis. The efficacies of the two methods were compared. Autoantibodies to thyroid tissue antigens were reliably better detected by enzyme immunoassay. The mean levels of autoantibodies to TG and TMF measured by enzyme immunoassay were reliably increased in patients with autoimmune thyroiditis, whereas in the group of adolescent girls with diffuse enlargement of the thyroid they did not differ from the norm.

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1995

УДК 616.447-008.61-035.7

А. В. Толкачев, Н. В. Коляскина, Т. А. Зыкова

О ТРУДНОСТЯХ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРПАРАТИРЕОИДНОГО КРИЗА

Новодвинская центральная городская больница (главный врач Н. С. Долинин); кафедра факультетской терапии (зав. — проф. Т. Н. Иванова) Архангельской государственной медицинской академии

Гиперпаратиреоидный (гиперкальциемический) криз развивается при аденомах околощитовидных желез или их гиперплазии, злокачественных неэндокринных опухолях, которые секретируют паратгормон.

Уровень кальция, при котором развивается криз, может быть различным. Клиническая картина криза обусловлена интоксикацией кальцием и связанными с ней другими симптомами и электролитными нарушениями. Она очень вариabельна и в связи с этим имеются диагностические трудности. В диагностике гиперпаратиреоидного криза имеют значение следующие признаки: заторможенность, возбуждение или другие психические расстройства, боли в области эпигастрия, анорексия, жажда, тошнота, рвота, потеря массы, метеоризм, лихорадка, тахикардия, артериальная гипертензия, полидипсия и полиурия. При прогрессировании криза развиваются анурия, кардиоваскулярный шок, психоз и коматозное состояние. Дифференциальный диагноз в этой ситуации приходится проводить с комами другой этиологии, имеющими сходные симптомы, с заболеваниями сердечно-сосудистой

системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, с патологией почек и состояниями, обусловленными заболеваниями нервно-психической сферы [1, 2].

Представляем наше наблюдение.

Большая П., 62 лет, поступила в терапевтическое отделение больницы Новодвинска 9 августа 1993 г. в 17 ч 40 мин с диагнозом острой сердечно-сосудистой недостаточности неясного генеза.

При поступлении жалобы на резкую слабость, отсутствие аппетита, сухость во рту. Больной себя считает в течение 4 дней, отмечала кратковременные боли за грудиной, затрудненное дыхание, тошноту, многократную рвоту с примесью желчи. Через 2 дня рвота прекратилась, оставалось поташивание, продолжала нарастать слабость. Направлена в стационар участковым терапевтом.

Данные анамнеза: жительница одного из районов Архангельской обл. (в Новодвинске была в гостях у дочери). Перенесла вирусный гепатит В, страдала гипертонической болезнью и хроническим астматическим бронхитом с 1989 г. В

течение последних 2-3 лет отмечала похудание, сухость во рту. За медицинской помощью не обращалась.

Объективно: состояние тяжелое, из-за слабости не может сидеть. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, сухие, питания снижено. Периферические лимфоузлы не увеличены. Число дыханий 30 в минуту, дыхание ослабленное, в нижних отделах небольшое количество крепитирующих влажных хрипов, перкуторный звук над легкими не изменен. Сердечные тоны глухие, ритмичные, частота сердечных сокращений 100 в минуту, слабый систолический шум на основании сердца, левая граница сердца по среднеключичной линии АД 90/60 мм рт. ст. Язык без налета, сухой. Живот мягкий, болезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. Склонность к запорам, последний раз стул был 5-7 дней назад. Диурез снижен.

Лабораторные данные: общий анализ крови: Нб 139 г/л, эр. $4,6 \cdot 10^{12}/л$, цв. пок. 0,9, л. $18,8 \cdot 10^9/л$; СОЭ 10 мм/ч. Сахар крови: 3,8 ммоль/л, мочевины 13,7 ммоль/л, билирубин общий 15,4 ммоль/л (за счет непрямого), тимоловая проба 0,9 ед., сулемовая проба 1,8 мл, АЛТ 0,36 ммоль/л, АСТ 0,28 ммоль/л, пикнотический индекс 66%, амилаза 7,8 ммоль/л, калий сыворотки 3,7 ммоль/л.

Анализ мочи: относительная плотность 1,012, белок, сахар — отрицательные, эпителий плоский 4-7, л. 3-5, эр. 5-7 в поле зрения, диастаза мочи 10,2 ед.

ЭКГ: синусовая тахикардия 115 в минуту, гипертрофия левого желудочка с систолической перегрузкой, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Перегрузка правого предсердия, наджелудочковые экстрасистолы, реполяризационные изменения в миокарде.

Рентгенография грудной клетки: двусторонняя пневмония, вероятно застойного характера.

Диагноз представляется неясным. Назначена симптоматическая терапия: внутривенно капельно глюкозокалиевая смесь, витамины С, В₆, реополиглюкин 400 мл, преднизолон 60 мг, сердечные гликозиды, сульфокамфокаин по 2 мл внутримышечно через 8 ч.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень на осмотренных участках без очаговой патологии, желчный пузырь удлиннен, в просвете застойная желчь, желчный проток не расширен. Поджелудочная железа не увеличена, контур ровный. Почки — паренхиматозный слой уменьшен, крупнозернистый, повышенной эхогенности, срединные структуры расширены, в структуре мелкие конкременты 0,6-0,8 см. Заключение: мочекаменная болезнь, выраженные диффузные изменения паренхимы почек.

В 22 ч у больной появились слуховые галлюцинации. В течение ночи разговаривала сама с собой. Дежурным врачом назначена инъекция реланиума 2 мл внутримышечно. Утром осмотрена невропатологом. Заключение: убедительных данных относительно поражения нервной системы нет. Наблюдение в динамике.

Состояние больной продолжало ухудшаться: нарастали слабость, спутанность сознания.

Контрольные лабораторные данные: общий анализ крови: Нб 154 г/л, эр. $5,19 \cdot 10^{12}/л$, цв. пок. 0,89, л. $37,1 \cdot 10^9/л$, Нт 0,47, п. 15%, с. 75%, лимф. 85%, мон. 2%, СОЭ 30 мм/ч.

Мочевина 26 ммоль/л, кальций крови 3,6 ммоль/л (при норме 2,25-2,75 ммоль/л).

В 9 ч 45 мин 10 августа больная переведена в отделение реанимации, где продолжена инфузионная терапия: кровезаменители, физиологический раствор; 5% раствор глюкозы, препараты калия, магния, глюкокортикостероидные гормоны, сердечные гликозиды.

Несмотря на проводимые мероприятия, состояние больной прогрессивно ухудшалось: заторможена, нестабильная гемодинамика, АД 60/40 - 80/40 мм рт. ст., пульс аритмичный, частый.

В 12 ч больная переведена на искусственную вентиляцию легких. В 12 ч 20 мин наступила остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия эффекта не дали. В 12 ч 40 мин зафиксирована смерть (через 19 ч после поступления в стационар).

Сопоставление клинической картины: похудание, неукротимая рвота, расстройство нервно-психической сферы, изменения со стороны почек, сердечно-сосудистой системы, высокий уровень кальция в крови и отсутствие убедительных данных о наличии злокачественных новообразований у больной дали основание поставить диагноз первичного гиперпаратиреоза.

Диагноз при направлении на патологоанатомическую экспертизу: первичный гиперпаратиреоз. Смешанная форма с поражением почек, сердца. Хроническая почечная недостаточность II стадии. Гиперпаратиреоидный криз.

Патологоанатомическая экспертиза: кости свода черепа и ребер мягкие, легко режутся ножом. Доли щитовидной железы не увеличены. В области нижнего полюса правой доли щитовидной железы опухоль размером $4 \times 3,5 \times 2$ см в капсуле, плотностягивающаяся, на разрезе пестрого вида, желто-коричневые участки чередуются с темно-красными. Сердечная сорочка на всем протяжении запяная рыхлыми спайками.

Микроскопическое исследование: в костной ткани множественные очаги рассасывания костных балок, отдельные остеобласты. В ткани сердца, печени, почек множественные мелкие очаги отложения солей извести. Опухоль представлена солидной аденомой с солидными клеточными комплексами.

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание: аденома околощитовидной железы (гистологически солидная аденома). Гиперпаратиреоз: остеодистрофия костей черепа, ребер, кальциноз сердца, почек, печени. Осложнения: дистрофия сердца, печени, почек, фиброзный перикардит. Венозное полнокровие внутренних органов.

Заключение: данный случай примечателен в плане возможности прижизненной диагностики гиперпаратиреоидного криза на фоне манифестации болезни. Еще раз подчеркиваем необходимость определения уровня кальция в крови в случаях полисиндромных поражений на фоне остро возникающих психических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А. П., Калужный И. Т., Нурманбетов Д. Н. // Неотложная эндокринология. — Фрунзе, 1987. — С. 30-46.
2. Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991. — С. 175-176.

Поступила 14.12.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-053.2-06:616.71

О. В. Ремизов, А. И. Бухман, Т. Л. Кураева

СЛУЧАЙ КОСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СТОПЕ У РЕБЕНКА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Детское отделение Института диабета Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Диабетическая остеоартропатия (ДОАП) является тяжелым осложнением сахарного диабета (СД) и встречается, как правило, у лиц старше 30 лет [6]. В большинстве случаев ДОАП наблюдается у женщин с инсулинзависимым СД и давностью заболевания более 10 лет. Частота этого осложнения колеблется от 0,2 до 0,5% [10].

Для ДОАП характерно одностороннее поражение стоп [1, 3, 4]. Ранними клиническими симптомами являются утолщение и эритема кожи [6, 11, 12]. По мере прогрессирования забо-

левания развиваются деформации костей и суставов ("мешок с костями", А. Г. Мазовецкий, 1974; или "мешок с орехами", K. Reinhardt, 1974).

Рентгенологически в этих случаях определяются остеолит, остеопороз, фрагментация костей и дезинтеграция суставов и др. [3-5]. При гистологическом исследовании, как правило, обнаруживают повышение остеокластической активности с резорбцией кости и разрастанием соединительной ткани, а также асептические васкулярные некрозы [5]. Из литературы

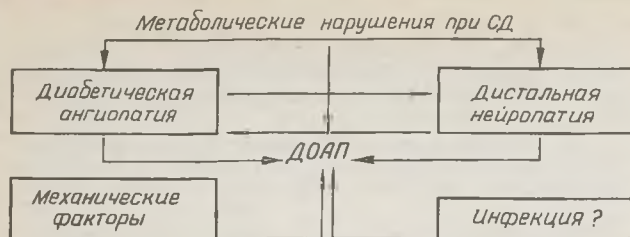


Рис. 1. Патогенез ДОАП [10].

известно, что при нарушении метаболизма происходит активация остеоцитов с образованием в большом количестве гидролитических ферментов, участвующих в растворении костного матрикса [8].

Вопрос о специфичности этих изменений не решен. Предполагают [3-5, 11], что ведущее значение в патогенезе ДОАП имеют дистальная полиневропатия и/или сосудистые нарушения, а также другие факторы (рис. 1).

Ранние доклинические изменения ДОАП изучены слабо. В детском отделении ЭНЦ РАМН за последние 4 года наблюдалось 3 детей с СД, у которых обнаружены небольшие дистрофические изменения костной ткани, рассматриваемые нами как фактор риска развития в будущем ДОАП.

Приводим одно из наших наблюдений.

Больной С., 6 лет, поступил в детское отделение ЭНЦ РАМН для коррекции дозы и режима инсулинотерапии. Болен с 3-летнего возраста. Наследственность по диабету не отягощена. Перенесенные заболевания: коклюш, ветряная оспа.

При поступлении: высокий уровень гликемии (15-17 ммоль/л), жалобы на периодические боли в стопах. Получает инсулин: 9 ч — Хоморап 3 ЕД, Хомофан 2 ЕД, 18 ч — Хоморап 3 ЕД, Хомофан 2 ЕД. Рост 126 см (95 перцентиль). Масса 21 кг (70 перцентиль).

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, анализ мочи по Нечипоренко в пределах возрастной нормы. Гликемия при поступлении в течение суток: 16,0-14,3-11,2-17,6-5,8-11,4 ммоль/л, при выписке: 8,9-14,0-5,0-9,5-4,4-7,4 ммоль/л. В суточной моче при поступлении сахар до 3%, при выписке — 0,2%. Диурез при поступлении 1600 мл, при выписке — 1200 мл. ЭКГ: изменения миокарда в задневерхнечечной области. Ультразвуковое исследование: печень увеличена, правая доля 10,5 см, левая — 4,5 см. Структура однородная, внутрипеченочные протоки не расширены. Желчный пузырь, поджелудочная железа, почки без изменений. Вибрационная чувствительность стоп: правая — 7,5 Гц, левая — 8,0 Гц (норма более 5,5 Гц). Индекс регионального систолического давления — 1 (норма 1). Окулистом и невропатологом патологии не обнаружено.

В связи с жалобами на боли в стопах было проведено рентгенологическое исследование. На рентгенограммах (рис. 2, а) обнаружены остеопороз, в правой пяточной кости выявлены небольшие кистовидного характера очаги разрежения. Ребенок консультирован в Институте ревматологии РАМН, где также подтверждено наличие дистрофических изменений в пяточной кости диабетического генеза.

При повторной госпитализации, через год, изменения в кости сохранились и даже стали более отчетливыми. В этой связи рекомендован курс глубокой рентгенотерапии малыми дозами (6 сеансов по 10 рад с интервалом 4 дня).

Через год при контрольном исследовании на рентгенограммах стоп (рис. 2, б) определяется полная нормализация структуры костной ткани.

Приведенное наблюдение свидетельствует о том, что возможно развитие дистрофического процесса в костях при СД в детском возрасте. Сохранение этих изменений на протяжении года позволяет предположить, что в будущем они могут явиться фактором риска развития ДОАП. Лечение выраженной ДОАП достаточно сложно. Это дает основание проводить углубленную раннюю диагностику и соответствующее превентивное лечение. При решении вопроса о лечении можно рекомендовать рентгенотерапию малыми дозами [2, 7, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аствацатурян А. А., Ханян А. А., Агазарян Ш. М. // Ортопед. травматол. — 1978. — № 4. — С. 82-86.
2. Дедов И. И., Токмакова А. Ю., Бухман А. И. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 3. — С. 11.
3. Дриготинов Б. В., Клебанов М. З. Поражение нервной системы при эндокринных заболеваниях. — Минск. 1989. — С. 36-37.
4. Дзянков Л. // Тер. арх. — 1980. — № 2. — С. 99-102.
5. Кулешов Е. В., Ильяш Н. В. // Хирургия. — 1989. — № 2. — С. 152-157.
6. Новиков А. И., Новикова В. В., Раскопин А. В. // Пробл. эндокринологии. — 1978. — № 2. — С. 6-9.
7. Подляцук Е. Л., Устинова В. Ф. // Там же. — 1984. — № 3. — С. 27-31.
8. Твердышин М. С. // Успехи соврем. биол. — 1986. — Вып. 2 (5). — С. 278-288.
9. Токмакова А. Ю. Эффективность различных методов консервативной терапии у больных с синдромом диабетической стопы: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1992.
10. Forgacs S. Bones and Joints in Diabetes Mellitus. — Budapest, 1982.
11. Lithier F. // The Diabetic Food: Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Food. — Noordwijkerhout, 1991.
12. Petrides P., Weis L., Loffler G., Wieland O. H. Diabetes Mellitus. — München, 1976. — P. 62.

Поступила 24.06.94

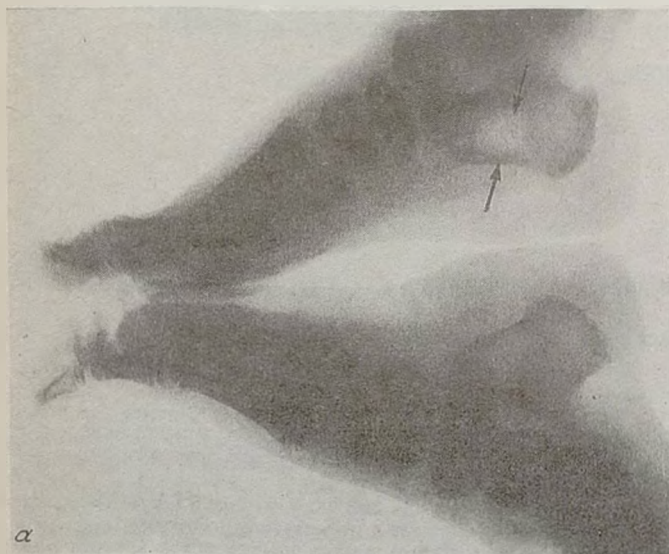


Рис. 2. Рентгенограмма стоп больного С. до лечения (а) и после лечения (б).

© Г. И. КОЗЛОВ, Б. Ю. СЛОНИМСКИЙ, 1995

УДК 616.379-008.64-06:616.69

Г. И. Козлов, Б. Ю. Слонимский

ПОЛОВЫЕ РАССТРОЙСТВА У МУЖЧИН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ЛЕКЦИЯ)

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

Нарушения половой сферы у мужчин связаны с поражением одной или нескольких составляющих, обеспечивающих копулятивный цикл: нейрогуморальной, психической, эректоиной, эякуляторной. Половые дисфункции при сахарном диабете — достаточно распространенное явление (по данным разных авторов — 24-74%). Помимо общеизвестных закономерностей развития сексуальных расстройств, заболевание сахарным диабетом откладывает специфический отпечаток, связанный со степенью компенсации углеводного обмена, развитием микроангиопатий, висцеральной и дистальной полиневропатии. В связи с этим актуальной проблемой являются своевременная диагностика характера половой дисфункции, ее эффективное лечение, устойчивая реабилитация сексуальной сферы у больных сахарным диабетом.

Нейрогуморальная составляющая является тем необходимым фундаментом, который лежит в основе копулятивного цикла, необходимой базой для нормального функционирования половой сферы. Морфологический субстрат нейрогуморальной составляющей представлен гипоталамо-гипофизарным комплексом, системой эндокринных желез.

При изучении деятельности оси гипоталамус — гипофиз — гонады следует отметить, что в большинстве случаев уровень гормонов в плазме крови — фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина (ПРЛ), тестостерона (Т), эстрадиола (E_2) — находится в пределах возрастной нормы. Исключение составляет достаточно редкие феномены при заболевании сахарным диабетом, дебютировавшим в раннем детском возрасте: синдромы, характеризующиеся задержкой физического и полового развития и гелатомегалией (синдромы Нобекура и Мориака). Задержка полового развития сочетается при этих состояниях со сниженной секрецией гонадотропинов (ЛГ, ФСГ). В ряде случаев адекватная инсулинотерапия, стабилизирующая углеводный, липидный, белковый обмен, приводит к прогрессированию пубертата.

Повышенный уровень E_2 в плазме крови может отмечаться при заболевании сахарным диабетом, сочетающемся с циррозом печени (частота развития цирроза печени при сахарном диабете в 3 раза выше, чем в общей популяции). Нарушения липидного и углеводного обмена способствуют развитию жировой инфильтрации печени при сахарном диабете. Жировой гепатоз при прочих равных условиях облегчает появление цирротических изменений печени, сочетающихся с гинекомастией и атрофией яичек (синдром Сильвестрини — Корды). Непосредственной причиной повышения уровня E_2 в плазме крови при цирротическом поражении печени является увеличение активности ароматизирующих ферментов, конвертирующих андрогены в эстрогены. Повышенное содержание E_2 в плазме крови изменяет уровень гипофизарных гормонов (повышение уровня ПРЛ, снижение уровня ФСГ). Сочетанное воздействие повышенного уровня ПРЛ и E_2 объясняет развитие гинекомастии при синдроме Сильвестрини — Корды. Увеличение уровня E_2 в плазме крови при циррозе печени может сочетаться с относительным (и даже абсолютным) снижением синтеза Т в яичках. Более того, происходит некоторое снижение активности 5α -редуктазы, конвертирующей Т в его активный метаболит — дигидротестостерон, непосредственно влияющий на андрогенчувствительные ткани.

Нормальный уровень ПРЛ в плазме крови способствует взаимодействию системы гипофиз — тестикулы, так как повышает рецепторную чувствительность клеток Лейдига, синтезирующих Т, к ЛГ, который секретируется клетками аденогипофиза. При изучении влияния повышенного уровня ПРЛ было отмечено снижение содержания гонадотропинов. При заболевании сахарным диабетом уровень ПРЛ в плазме крови может повышаться в случае развития хронической почечной недостаточности ("диабетическая почка" при микроангиопатических поражениях почечных клубочков). Повышение уровня ПРЛ сопровождается снижением либидо и угнетени-

ем сексуальной активности. По нашим данным, у мужчин, страдающих сахарным диабетом, при наличии половых дисфункций уровень ПРЛ в плазме крови соответствует возрастной норме.

В большинстве случаев обнаружения гиперпролактинемии необходимо исключить наиболее вероятные причины — наличие пролактиномы, гипотиреоза, лекарственной гиперпролактинемии (при длительном приеме нейролептиков, транквилизаторов, гипотензивных препаратов центрального действия, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и др.).

Незначительное снижение показателей ЛГ, ФСГ, Г (в пределах нижней границы нормы) может иметь место при частых гипогликемических состояниях, а также синдроме "детренированности", когда в результате длительного перерыва регулярной половой жизни сексуальная сфера как бы переходит на более низкий "энергетический уровень" (особенно в возрасте старше 50 лет). Данный феномен рассматривается в рамках нарушений психической составляющей копулятивного цикла.

Психическая составляющая копулятивного цикла, связанная с деятельностью коры больших полушарий головного мозга, определяет направленность полового влечения и обеспечивает специфические формы и проявления половой активности. Уровень сахара в крови ниже 3,3 ммоль/л (при частых гипогликемиях) является недостаточным для нормального метаболизма клеточных структур мозга и в первую очередь для элементов коры больших полушарий. В результате ослабляются условнорефлекторные связи, "стираются" нарабатанные стереотипы, ответственные за сексуальную сферу.

Кроме того, мощное воздействие на психическую составляющую оказывает комплекс социальных коллизий и межличностных взаимоотношений; для многих больных начало заболевания сахарным диабетом сопровождается стрессом — в прошлом физически неутомленный человек вынужден несколько раз в день принимать сахаропонижающие препараты либо производить инъекции инсулина. Заболевание зачастую надолго отрывает человека от работы, позднее может возникнуть необходимость перевода на другую, более легкую работу вплоть до оформления инвалидности. При этом возможность материально обеспечить семью ограничивается, что может сопровождаться смещением авторитета в семье, способствуя развитию депрессии. Применение сахаропонижающих препаратов годами (пожизненно) может вызывать у больных сахарным диабетом чувство безысходности, сниженное настроение; способствовать развитию астенодепрессивного и астеноипохондрического синдромов. Информация, исходящая от знакомых, других больных сахарным диабетом на приеме у врача, способна содержать положения о неизбежности быстро прогрессирующей "импотенции" при сахарном диабете. Это может привести к автоматическому переносу неблагоприятных прогнозов на собственную половую сферу, индуцировать преходящие и даже стойкие сексуальные расстройства.

Отработка оптимальных схем инсулинотерапии, лечение микрососудистых осложнений (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая "стопа") проводятся в условиях стационара. У больных в течение нескольких недель (а иногда и месяцев) отсутствует регулярная половая жизнь. При этом может развиваться синдром детренированности — синдром дезактуализации и реадaptации сексуального поведения (особенно у мужчин в возрасте 45-50 лет), а следовательно, при половой близости увеличивается шанс потерпеть "фиаско" (недостаточная эрекция, преждевременная эякуляция и др.). Схематично патогенез и клиника синдрома дезактуализации состоят в следующем: любое тяжелое заболевание автоматически приводит к дезактуализации сексуальной сферы, отгесняя сексуально-эротическую мотивацию поведения на "второй" план, по той причине, что половая функция не является витальной. Однако в стадии реконвалесценции, даже если человек утратил зрение и слух, по

сохранил жизнь, после периода адаптации к новым условиям у большинства больных сексуальные интересы и потребности восстанавливаются, но их удовлетворение затрудняется, что и определяет содержание синдрома дезактуализации и реадaptации сексуального поведения. Клиника синдрома четко делится на две фазы: фазу вынужденной абстиненции (собственно дезактуализация) и фазу постабстинентных или реадaptационных расстройств. При значительной длительности соматического заболевания наблюдается переход от простой дезактуализации к невротическим проявлениям широкого диапазона (от астеноневротических форм до тревожно-фобических расстройств). Особую роль в реабилитации играют семейный статус и межличностные отношения супругов (либо половых партнеров). Стойкая реабилитация сексуальной функции восстанавливается при взаимной межличностной слабости и обоюдной заинтересованности в восстановлении половой активности.

Отдельно следует остановиться на воспалительных заболеваниях мочеполовой сферы, сочетающихся с сексуальными расстройствами (в частности, заболевание хроническим простатитом у больных, страдающих сахарным диабетом). Полученные экспериментальные и клинические данные позволили сделать вывод о том, что заболевание хроническим простатитом угнетает ферментные системы, участвующие в синтезе андрогенов в тестикулах, снижает активность 5α -редуктазы, конвертирующей Т в физиологически активный дигидротестостерон, усиливает активность ферментов, превращающих Т в Э₂. Согласно вышеперечисленным причинам, по мнению ряда ученых, снижается андрогенная насыщенность организма, угнетается либидо, появляется гинекомастия; имеет место, таким образом, значительное снижение сексуальной функции при заболевании хроническим простатитом.

Согласно нашим многолетним наблюдениям, сексуальная функция у больных сахарным диабетом в сочетании с заболеванием хроническим простатитом может нарушаться, но по механизмам поражения психической и эякуляторной составляющих копулятивного цикла: в период обострения хронического простатита болезненная иррадиация в области гениталий может сопровождать явления эрекции и эякуляции (вследствие вовлечения в патологический процесс мочеполового аппарата в целом). В том случае, если пациент фиксирует внимание на возможных преходящих половых расстройствах, они могут принять стойкий характер (невроз ожидания неудачи). С другой стороны, несмотря на стойкую ремиссию хронического простатита, у больных могут сохраняться сексуальные расстройства по причине тревожно-фобической фиксации на сексуальной сфере, а также редукции уровня половой активности (урежение половых актов, синдром детренированности).

Один из самых ключевых моментов, воздействующих на психическую составляющую копулятивного цикла, — межличностные взаимоотношения больного с постоянной половой партнершей. Необходимо признать, что половая функция зависит от двух человек, их способности к взаимопониманию, сопереживанию, проведению комплекса действий, направленных на взаимное сексуальное удовлетворение. Заболевание сахарным диабетом предъявляет дополнительные “нагрузки” к сексуальной сфере. Однако многие исследователи отмечают, что при адекватной инсулинотерапии, компенсации обменных процессов, нормогликемии, благоприятном отношении между половыми партнерами сексуальная активность соответствует возрастным нормам. Напротив, нетактичные замечания, обсуждение элементов преходящей слабости, трубое поведение со стороны половой партнерши способны надежно заблокировать адекватные эрекции, привести к синдромам коитофобии, неврозу ожидания неудачи.

Эрекционная составляющая копулятивного цикла: жалобы больных сахарным диабетом на снижение напряжения полового члена (либо полное отсутствие эрекции при попытке совершить коитус) являются зачастую непосредственной причиной обращения к врачу, так как недостаточная эрекция препятствует проведению полноценного полового акта. Поражение эрекционной составляющей при сахарном диабете имеет многофакторную природу, что схематически можно изобразить следующим образом: развитие сексуальных расстройств в рамках вышеперечисленных синдромов детренированности, астеноневротического, астенодепрессивного, астеноипохондрического, коитофобического синдромов, невроза ожидания неудачи. Многие исследователи отмечают, что в 65-70% случаев сексуальные расстройства при сахарном диабете проявляются при наличии “психогенных” нарушений, при отчетливо определяемом поражении психической составляющей копулятивного цикла.

По нашим наблюдениям, при благоприятном отношении между сексуальными партнерами у мужчин, страдающих сахарным диабетом, не выявлено затруднений в сексуальной сфере, несмотря на документально подтвержденные микроангиопатические поражения (на примере сосудов глазного дна), явление ретроградной эякуляции (поражение эякуляторной составляющей), снижение периферической чувствительности кожи головки полового члена.

Относительное снижение (до нижней границы нормы) уровня гонадотропинов и Т является материальным субстратом, определяющим некоторое снижение сексуальных возможностей при синдроме детренированности, особенно у больных с длительно декомпенсированным сахарным диабетом.

Спинальные половые центры, обеспечивающие копулятивную функцию на сегментарном уровне, страдают вследствие метаболических нарушений при сахарном диабете, что обуславливает нарушение соматической и вегетативной иннервации половых органов. Снижение активности или даже гибель отдельных элементов нейронных ансамблей на сегментарном уровне спинного мозга приводит к снижению возбудимости спинальных половых центров, понижению чувствительности важнейшей эрогенной и триггерной зоны — кожи головки полового члена. По данным световой и электронной микроскопии, повреждаются вегетативные нервные окончания, осуществляющие иннервацию кавернозных тел. Это обстоятельство способствует нарушению трофики полового члена, препятствует адекватной работе сосудов микроциркуляторного русла. Положение усугубляется тем, что для сахарного диабета характерны микроангиопатии, заключающиеся в изменении проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, атеросклеротическом поражении сосудов, значительно уменьшающем их просвет.

Эякуляторная составляющая копулятивного цикла: процессы сперматогенеза в значительной степени зависят от нормальной функции оси гипоталамус — гипофиз — гонады, которая в большинстве случаев при заболевании сахарным диабетом не претерпевает значительных нарушений (в плане уровня и соотношения гормонов ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Т, Э₂ в плазме крови). Согласно нашим наблюдениям, в условиях адекватной компенсации обменных процессов (в первую очередь углеводного обмена) сперматогенная функция яичек, работа добавочных половых желез (предстательная железа, семенные пузырьки) не страдают. Такие кардинально важные с диагностической точки зрения параметры, как объем эякулята, количество сперматозоидов в 1 мл, процент активно подвижных сперматозоидов, количество морфологически неизмененных семенных нитей, соответствуют общепринятым возрастным нормам у здоровых мужчин. Следует отметить, что случаи тяжелого, длительно декомпенсированного сахарного диабета сопровождаются значительными нарушениями сперматогенеза и морфологическими изменениями структуры яичек, подтвержденными исследованием эякулята и биопсией тестикул.

В отличие от сперматогенной функции собственно процесс эякуляции при сахарном диабете бывает зачастую нарушен: ускоренная эякуляция у больных сахарным диабетом может быть обусловлена снижением активности либо поражением спинальных тормозных интранейронов, включенных в нейронные ансамбли спинального центра эякуляции в условиях частых гипогликемических состояний. Нерегулярная половая активность и синдром детренированности способствуют переполнению придатка яичка готовой сперматогенной “продукцией”, что повышает уровень возбудимости эякуляторного центра спинного мозга, также способствует ускоренной эякуляции.

Затянутый половой акт может быть результатом тяжелого длительного декомпенсированного течения сахарного диабета, дезактуализации половой сферы на фоне нерегулярной половой жизни, “снижения энергетического уровня” сексуальной готовности при поражении элементов коры головного мозга, а также нарушения вегетативной иннервации гладкомышечных элементов семявыносящих путей, осуществляющих “подачу” эякулята при разрывании копулятивного цикла.

Ретроградная эякуляция, сопровождающаяся забросом семенной жидкости в мочевой пузырь, является частым осложнением сахарного диабета, одним из проявлений вегетативной диабетической невропатии и, по нашим данным, наблюдается в 13-15% случаев. Нарушение вегетативной иннервации мочевого пузыря обуславливает слабость внутреннего сфинктера, создающего предпосылки для ретроградного заброса спермы во время эякуляции. Данный феномен часто является причиной бесплодия у больных сахарным диабетом.

Лечение сексуальных расстройств при сахарном диабете — достаточно сложная задача и носит строго индивидуальный характер. Многообразие клинической картины половых расстройств при сахарном диабете препятствует выработке стандартных схем лечения. Вместе с тем существуют определенные закономерности в динамике развития половых расстройств у больных сахарным диабетом: нам представляется удобным для выработки тактики лечения сексуальных дисфункций последовательное изучение каждой из составляющих копулятивного цикла, что способствует систематизированному, глубокому анализу половых расстройств и назначению адекватной терапии.

Первым необходимым условием лечения является стойкая компенсация сахарного диабета (углеводного, липидного и белкового обмена).

Сниженная гонадотропная секреция при синдромах Мориака и Нобекура зачастую, помимо адекватной интенсифицированной инсулинотерапии, требует лечения соответствующими гонадотропинами под контролем клинических параметров (величина яичек, размеры полового члена, степень развития кавернозных тел, состояние мошонки и др.), степени дифференцировки костей скелета (при изучении рентгенограмм кистей с лучезапястными суставами в динамике), уровня половых и гонадотропных гормонов в плазме крови до лечения и в процессе терапии.

Адекватное лечение сахарного диабета с максимальной нормализацией метаболических нарушений будет препятствовать возникновению жировой инфильтрации печени, развитию цирротического поражения печеночной ткани, а следовательно, предотвращать развитие синдрома Сильвергейма—Корды (с повышенным уровнем в плазме крови Э_2 , ПРЛ, атрофией тестикул и гинекомастией).

Грамотное лечение хронического простатоза/везикулита с учетом чувствительности бактериальной микрофлоры, устранением болевого синдрома будет способствовать нормальным половым функциям.

При синдроме детренированности, сочетающемся со снижением уровня Т в плазме крови до нижней границы нормы, хороший терапевтический эффект можно получить при проведении короткого курса андрогенотерапии, используемой в качестве "пускового" механизма: инъекции препарата сустанон-250 по 1 мл 1 раз в месяц (в течение 2-3 мес).

Психотерапевтическая коррекция может носить характер разъяснительных бесед; положительное влияние оказывают сеансы гипноза и аутогенного. Не рекомендуется в качестве психотерапевтического воздействия длительно применять гипнолитики и антидепрессанты, способные привести к гиперпролактинемии, угнетающей либидо и сексуальную функцию в целом. Исключительно важным моментом являются взаимоотношения больного с постоянной половой партнершей: необходима кропотливая работа с парой партнеров, так как благоприятное отношение со стороны постоянной половой партнерши является обязательным условием для реабилитации сексуальной функции у мужчины.

Хороший терапевтический эффект (при поражении психической и эрекционной составляющих копулятивного цикла) дает проведение сеансов пневмомассажа (вакуум-терапия) — лечение локальным отрицательным давлением (ЛОД-терапия). Противопоказанием к проведению сеансов ЛОД-терапии являются острые воспалительные заболевания уrogenитального тракта, варикоцеле, аденома и рак предстательной железы, появление массивных кровоизлияний на половом члене (после проведения сеанса ЛОД-терапии). Помимо суггестивного эффекта вакуум-терапии, улучшается кровоснабжение кавернозных тел полового члена благодаря открытию дополнительных капилляров микроциркуляторного русла. Кроме того, подобная "инструментальная" эрекция способствует тренировке и реабилитации спинального центра эрекции, восстанавливает условно-рефлекторные механизмы, осуществляемые при участии элементов коры больших полушарий, ответственных за сексуальную сферу.

В комплексном лечении половых расстройств при сахарном диабете могут с успехом использоваться методы физиотерапевтического воздействия (восходящий душ, фарадиза-

ция промежности, точечный массаж, иглорефлексотерапия), приводящие к восстановлению связей в нейронально-микрососудистых ансамблях.

Применение интракавернозных инъекций сосудорасширяющих средств с целью быстрого достижения эрекции при заболевании сахарным диабетом неоправдано по причине наличия исходных микроангиопатий сосудов полового члена, из-за опасности развития мощных кровоизлияний (при нарушении техники введения), нагнания гематом с возможным исходом в гангренозное поражение. Интракавернозные инъекции можно использовать только в исключительных случаях в виде короткого курса ("пуск-терапия") при стабильной компенсации углеводного обмена и незначительных микроангиопатических поражениях. Напротив, пероральное применение лекарственных препаратов растительного происхождения (в каплях и капсулах), оказывающих расширяющее действие на сосуды микроциркуляторного русла половых органов, представляется наиболее оптимальным для лечения эрекционной (васкулогенно-обусловленной) составляющей копулятивного цикла у больных сахарным диабетом (при отсутствии окклюзионных поражений сосудов малого таза).

Явления ускоренной эякуляции могут быть преодолены при налаживании регулярной половой жизни. Обнадешивающие результаты в терапии ускоренной эякуляции могут быть достигнуты применением хлорэтиловых блокад на пояснично-крестцовый отдел позвоночника.

Явления затянутаго полового акта способны нивелироваться при компенсации метаболических нарушений у больных сахарным диабетом при условии сохранной сперматогенной функции тестикул и добавочных половых желез. В комплексном лечении данного расстройства эякуляции возможно применение группы адантогенов (родиола розовая, элеутерококк и др.), улучшающих сократительную активность гладкомышечных элементов семявыносящих путей, стимулирующих секрецию семенных пузырьков и простаты.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют методы эффективного лечения ретроградной эякуляции — наиболее частой причины бесплодия при заболевании сахарным диабетом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. РЕКОМЕНДУЕМОЙ ПО ДАННОМУ ВОПРОСУ

- Алексеев Ю. П. Функциональное состояние гепато-билиарной системы у больных сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1973.
- Бондаренко Л. А. // Пробл. эндокринолог. — 1979. — № 5. — С. 77-80.
- Васильченко Г. С. Справочник по сексологическим. — М., 1990. — С. 208-539.
- Камалов К. Г. Состояние копулятивной и репродуктивной функций у мужчин, страдающих сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
- Козлов Г. И. // Частная сексология / Под ред. Г. С. Васильченко. — М., 1983. — С. 213-214.
- Козлов Г. И., Камалов К. Г. // Пробл. эндокринолог. — 1989. — № 2. — С. 6-9.
- Кухтевич А. В., Ермоленко В. М., Дедов И. Н. // Там же. — 1988. — № 2. — С. 84-93.
- Прихожан В. М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. — М., 1981. — С. 164-170.
- Прихожан В. М. // Проблемы современной сексологии. — М., 1985. — С. 357-369.
- Тиктинский О. Л. Справочник по андрологии. — Л., 1990. — С. 205-262.
- Fairborn C. G., Wu F. C., McCulloch D. K. et al. // Brit. J. Psychiatry. — 1982. — Vol. 140. — P. 447-452.
- Kolodny R. S., Kahn C. B. et al. // Diabetes. — 1974. — Vol. 23. — P. 306-309.
- Money J. Handbook of Sexology. — New York, 1978.
- Rubin A., Babbot D. // J. A. M. A. — 1958. — Vol. 168. — P. 498-500.
- Tattersall R. // Brit. med. J. — 1982. — Vol. 285. — P. 911-912.

В. Н. Бабичев, Н. С. Игнатьев, М. И. Балаболкин

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АТФ-ЗАВИСИМЫХ K^+ -КАНАЛОВ β -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИХ РЕАКЦИЯ НА ВВЕДЕНИЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

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

Общепринятым является факт, что секреция инсулина из β -клеток поджелудочной железы, стимулируемая глюкозой и продуктами ее метаболизма, определяется состоянием АТФ-зависимых K^+ -регулируемых каналов [2-4, 6, 7]. Эти каналы обладают свойством блокироваться гипогликемическими сульфаниламидными препаратами, которые используются для лечения диабета II типа (инсулиннезависимого). Каналы представляют собой класс мембранных белков, специализирующихся на высокоскоростном транспорте ионов. В данном случае речь идет о том, что по мере увеличения концентрации глюкозы в плазме одновременно происходит процесс деполяризации клеточной мембраны β -клеток за счет притока Ca^{2+} и его накопления в цитозольной фракции, что и приводит к запуску секреции инсулина. Предполагают, что инсулиннезависимый диабет есть результат нарушений работы АТФ-зависимых K^+ -регулируемых каналов.

Задачей настоящего исследования было оценить состояние K^+ -АТФ-регулируемых каналов β -клеток поджелудочной железы и охарактеризовать их реакцию в ответ на введение сульфаниламидных препаратов в условиях их частичного поражения под влиянием различных доз стрептозотцина. Эту работу стало возможным провести только с внедрением техники регистрации активности отдельных каналов с помощью метода "пэтч-кламп", позволяющего точно фиксировать потенциал на мембране в условиях регистрации от целой клетки [5-11].

Материалы и методы

Работа проводилась на культивируемых островковых клетках поджелудочной железы самцов беспородных крыс. Выделение и культивирование β -клеток проводилось по ранее описанному методу S. Misler и соавт. [8]. Клетки высевали на 35-миллиметровые пластиковые чашки Петри со средой RPMI и выдерживали минимум 24 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 в целях прикрепления их ко дну. Перед началом электрофизиологических исследований в культуральную среду добавляли стрептозотцин в различных концентрациях (1, 2, 5 мМ), растворенный в питательном буфере. Этот препарат подавали в камеру с помощью локальной микроперфузии. Время воздействия 30 мин. Затем клетки отмывали. В инкубационной среде до и после введения стрептозотцина определяли концентрацию инсулина, что и было показателем степени поражения β -клеток. Для проведения электрофизиологических измерений культуральную среду меняли на изотонический раствор, который содержал 140 мМ NaCl, 1 мМ $CaCl_2$, 2 мМ $MgCl_2$, 2,8 мМ KCl, 10 мМ HEPES (pH 7.4). Стеклопипетки заполняли изотоническим рас-

твором, имитирующим состав цитоплазмы: 140 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 3 мМ GTP, 0,5 мМ $CaCl_2$, 2 мМ $MgCl_2$ (pH 7.4). Пипетки имели сопротивление около 5 МОм и были подсоединены к усилителю EPC-5 ("List Electronic", Германия).

В эксперименте использовали только одиночные клетки. Интеграционные токи регистрировали с помощью усилителя, имеющего цепи компенсации емкостных переходных процессов. Ионные токи регистрировали на запоминающем осциллографе и магнитографе. В ходе опыта подсчитывали среднее число каналов, открытых в фиксированной части клеточной мембраны. Анализ кинетических процессов проводили, начиная с момента регистрации, когда был активен только один канал [5]. После этого составляли гистограммы, которые отражали суммарный эффект действия того или иного препарата на функционирование отдельно анализируемого ионного канала. Идентификация АТФ-зависимых K^+ -каналов проводилась с помощью избирательной блокады других Na^+ - и Ca^{2+} -каналов тетродотоксином и хлоридом кадмия соответственно. Все эксперименты проводили при комнатной температуре. Исследуемые сульфаниламидные препараты — гликлазид, глибенкламид и глипизид — добавляли непосредственно во внеклеточный раствор. Всего было проанализировано 87 клеток, потенциал покоя которых в среднем составлял $61,2 \pm 2$ мВ.

Результаты и их обсуждение

Электрофизиологическая оценка состояния АТФ-чувствительных K^+ -каналов β -клеток, функционально ослабленных под влиянием стрептозотцина. В первой серии исследований нами была проведена идентификация K^+ -АТФ-чувствительных каналов к глюкозе в фиксированных мембранах клеток. Каналы интактных клеток характеризовались устойчивой величиной потенциала покоя, который находился в пределах 60-62 мВ. Популяция этих каналов закрывалась через 2-5 мин после начала перфузии клеток раствором, содержащим 5-10 мМ глюкозы. Закрывание каналов сопровождалось началом спайковой активности клеток, открывались же они вновь через 2-5 мин после отмывания глюкозы, и это повторное открытие совпадало с исчезновением спайковой активности. Каналы не проявляли больших вариаций по величине потенциала покоя и максимальная их величина была в пределах +100 мВ.

Аналогичные исследования, проведенные на клетках, предварительно перфузируемых различными дозами стрептозотцина, показали сниженную их функциональную активность. Электрофизиологически это выражалось в снижении величины потенциала покоя на 10-25 мВ в зависимости от степени поражения. Наиболее демонстративными были изменения исследованных

Влияние глюкозы, глибенкламида, гликлазида и глипизида на некоторые электрофизиологические показатели K^+ -АТФ-зависимых каналов интактных (I) и функционально ослабленных (II) под воздействием стрептозотцина (2 мМ) β -клеток

Показатель	Глюкоза					Глибенкламид			Гликлазид		Глипизид	
	0	3 мМ	0	3,2 мМ	отмыва-ние	0	10 мМ	отмыва-ние	0	10 мМ	0	10 мМ
Средняя продолжительность разряда (пачки), мс:												
I	212	16,4	43	13,0	164	320	105	280	345	139	270	117
II	181	14,3	37,2	11,8	160	304	83	258	310	120	244	82
Средняя продолжительность интервала между пачками, мс:												
I	29,1	221	78,0	520	60,0	30,8	860	160	46,0	570	353	713
II	23,2	192	54,0	470	38,2	25,8	618	98	34,5	480	29,4	670
Время открытия, мс:												
I	1,90	1,50	1,60	1,50	1,60	1,80	1,55	1,60	1,88	1,63	1,75	1,45
II	1,81	1,19	0,98	1,34	1,70	1,54	1,32	1,41	1,68	1,43	1,42	1,23
Средняя продолжительность интервала в разряде, мс:												
I	0,47	0,40	0,45	0,41	0,44	0,46	0,42	0,39	0,50	0,50	0,45	0,40
II	0,35	0,29	0,31	0,30	0,36	0,38	0,39	0,34	0,42	0,40	0,43	0,38

нами показателей после перфузии 2 мМ стрептозотцина. Период закрытия каналов после воздействия на эти клетки раствора, содержащего 5-10 мМ глюкозы, задерживался и составлял 5-7 мин (контроль 2-5 мин). Это приводило к увеличению латентного периода возникновения спайковой активности. Аналогичную картину наблюдали и после отмывания глюкозы: необходимо было 6-7 мин, чтобы вновь произошло открытие каналов и исчезла спайковая активность.

Функциональная оценка состояния АТФ-чувствительных K^+ -каналов β -клеток, частично пораженных под воздействием сульфонилмочевинных препаратов. В таблице представлены полученные нами результаты исследований по анализу ряда электрофизиологических показателей состояния K^+ -АТФ-зависимых каналов интактных и функционально ослабленных β -клеток после аппликации глюкозы, глибенкламида, гликлазида и глипизида. Наиболее типичной реакцией исследуемых каналов в этих экспериментальных условиях было их полное закрытие под влиянием испытуемых препаратов. Однако в отличие от интактных клеток, когда концентрация применяемых препаратов для достижения эффекта колебалась от 1 до 20 мМ, для функционально ослабленных β -клеток необходимы были дозы, превышающие вышеуказанные в 2,5-3 раза. Процесс закрытия канала наступает значительно медленнее, чем в норме, достигает устойчивого состояния в течение 40-50 с и длится до 14-15 мин. Отмывание клеток приводит к восстановлению активности этих каналов до исходного уровня, хотя этот процесс идет также весьма инерционно.

Сравнительный анализ действия тестируемых сульфонилмочевинных препаратов на функционально ослабленные клетки, как и в случае с интактными клетками, показал, что глибенкламид является наиболее активным препаратом по способности стимулировать секрецию инсулина. Это наглядно проявлялось в более быстрых темпах закрытия каналов и начале возникновения спайковой активности по сравнению с действием гликлазида и глипизида. Блокада же АТФ-зависимых K^+ -каналов, приводя к деполяризации

клеточной мембраны и возникновению потенциала действия, способствует вхождению ионов кальция внутрь клетки и совместно со свободным кальцием в цитозоле достигает необходимого уровня для активации экзоцитоза секреторных гранул инсулина.

В своих предыдущих исследованиях [1] на интактных β -клетках нами было показано, что анализируемые препараты оказывают специфическое действие на характер биоэлектрической активности АТФ-зависимых K^+ -каналов, точнее, на временной характер ее распределения. Как правило, активность анализируемых каналов проявляется пачковыми разрядами стандартной амплитуды, чередующимися с паузами длительностью несколько секунд. Структура биоэлектрической активности АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клеток со сниженной активностью практически не менялась. Добавление любого из исследуемых препаратов вызывало сокращение длительности разрядов с одновременным увеличением интервала между пачками, такой же эффект наблюдался и после добавления глюкозы.

Детальный анализ динамики протекающих в ионном канале процессов, таких, как средняя продолжительность разрядов, время открытия канала, средняя продолжительность закрытия канала в пачковом разряде, средняя продолжительность интервала в разряде, как наиболее типичных и информативных показателей при оценке действия сульфаниламидных препаратов продемонстрировал, что все анализируемые показатели снижены по абсолютной величине, что свидетельствует о снижении функциональной активности каналов в наших экспериментальных условиях. Так, обработка β -клеток стрептозотцином в дозе 2 мМ приводила к снижению средней продолжительности разряда на 14% от исходной, а интервал между пачками уменьшался на 29%. Продолжительность времени открытия снижалась на 5%, а средняя продолжительность интервала в разряде — на 25%. Эти данные свидетельствуют о том, что β -клетки в наших экспериментальных условиях сохраняют свою функциональную активность. Об этом также свидетельствуют данные ответной реакции пораженных β -клеток

на введение глюкозы. Например, добавление 3,2 мМ глюкозы сокращает время открытия канала на 9% от исходного, средняя продолжительность интервала в разряде уменьшается на 8%. Средняя продолжительность разряда сократилась в 3 раза, а интервал между пачками увеличился в 8 раз. Все это свидетельствует в пользу специфической ответной реакции функционально ослабленных β -клеток на введение глюкозы, наиболее четко проявляющейся в сниженной способности каналов к открытию за счет сокращения длительности разрядов и увеличения продолжительности интервала между ними.

Аналогичные результаты были получены нами в опытах с аппликацией сульфаниламидных препаратов. Применение 10 мМ глибенкламида на β -клетки, частично пораженные стрептозотоцином, вызывало снижение вероятности открытия канала на 25-27%, время открытия уменьшалось на 13-14%, средняя продолжительность разряда сокращалась в 3,5 раза, продолжительность межимпульсных интервалов увеличивалась в 25 раз. Подобные результаты были отмечены нами и при применении гликлазида и глипизида.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что АТФ-зависимые K^+ -каналы β -клеток, подвергнутых воздействию стрептозотоцина, сохраняют в основном свои функциональные свойства и способны адекватно реагировать на специфические раздражители, какими являются глюкоза и сульфаниламидные препараты. Следует обратить внимание на факт более медленного закрытия АТФ-зависимых K^+ -каналов и удлинения тем самым латентного периода секреции инсулина, начиная от момента воздействия глюкозы или сульфонилмочевинных препаратов до момента экзоцитоза кванта инсулина. Процесс приобретает более инерционный характер. В этом случае нельзя исключить нарушения внутриклеточного метаболизма β -клеток, способного привести и к нарушениям их структуры. Хорошо известно, что добавление АТФ в культуру клеток очень быстро приводит к восстановлению активности K^+ -АТФ-чувствительных каналов, которые являются стратегически важной точкой в реализации эффекта сульфонилмочевинных препаратов в цепи стимул — секреция. Эти каналы являются ответственными за проявление прямого фармакологического действия на процессы электрогенеза, приводящие к секреции инсулина β -клетками. Весьма серьезным фактом, отмеченным нами, является то, что как глюкоза, так и сульфаниламидные препараты оказывают обратимое влияние на функционирование каналов. Наблюдавшиеся нами эффекты восстанавливались после отмывания препарата.

Вопрос, поставленный нами в изучении особенностей функционирования ионных каналов в β -клетках, частично ослабленных под влиянием

стрептозотоцина, весьма актуален для специалистов-диабетологов при выборе препарата для терапии конкретного больного диабетом II типа.

Выводы

1. АТФ-зависимые K^+ -каналы β -клеток поджелудочной железы, функционально ослабленных под влиянием стрептозотоцина, проявляют специфическую реакцию под действием глюкозы и сульфаниламидных препаратов, направленную на инициацию секреции инсулина. В этих экспериментальных условиях процесс закрытия АТФ-зависимых K^+ -каналов, характерный для начала процесса экзоцитоза инсулина, осуществляется значительно медленнее, чем у интактных β -клеток, что приводит к увеличению латентного периода секреции инсулина.

2. Глибенкламид проявляет наиболее активно свои секретогенные свойства на функционально ослабленных β -клетках по сравнению с глипизидом и гликлазидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Игнатьев Н. С., Балаболкин М. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 43-46.
2. Boyd A. E. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 847-450.
3. Cook D., Ikeuchi M. // Ibid. — 1989. — Vol. 38. — P. 416-421.
4. Dunne M. J., Illot F. C., Peterson O. H. // J. Membr. Biol. — 1987. — Vol. 99. — P. 215-224.
5. Gillis K. D., Gee W. M., Hammond A. et al. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257. — P. 1119-1127.
6. Henguin J. C., Meissner H. P. // Biochem. Pharmacol. — 1982. — Vol. 31. — P. 1407-1415.
7. Loubatieres A. The Diabetic Pancreas / Eds B. W. Wolk, E. Wellman. — London, 1977. — P. 489-515.
8. Misler S., Falke L., Gillis K. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 7119-7123.
9. Rorsman P., Trube G. // Potassium Channels: Structure, Classification and Therapeutic Potential / Ed. N. S. Cook. — Chichester, 1990. — P. 96-116.
10. Rossman P., Berggren P. O., Bokvist K., Efendic S. // News in Physiol. Sci. — 1990. — Vol. 5. — P. 143-147.
11. Tabcharani J. A., Misler S. // Biochim. biophys. Acta. — 1989. — Vol. 982. — P. 62-72.

Поступила 16.02.95

V. N. Babichev, N. S. Ignatyev, M. I. Balabolkin — FUNCTIONAL ACTIVITY OF ATP-DEPENDENT K^+ CHANNELS OF PANCREATIC B CELLS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND THEIR REACTION TO SULFONYLUREA AGENTS

Summary. Analysis of the status of ATP-dependent K^+ channels of pancreatic B cells functionally attenuated under the effect of streptozotocin and simultaneous assessment of their reaction to sulfonylurea agents glybenclamide, glipizid, and glyclazid showed highly specific response of the tested ionic channels under the effect of both glucose and sulfonylurea agents. Analysis of the time course of electrophysiological processes coursing in them showed appreciable changes in the time of the channel closing, which led to deceleration of insulin secretion starting from the moment of exposure to glucose or sulfonylurea agents till exocytosis of insulin quantum. Glybenclamide proved to be the most active of the tested agents as regards their secretogenic properties.

С. В. Ширшев

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИГЕНОСПЕЦИФИЧНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ-СУПРЕССОРОВ

Лаборатория иммунологии (зав. Н. Н. Кеворков) Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН. Пермь

В период физиологически протекающей беременности плацента секретирует целый спектр биологически важных соединений, среди которых на первом месте по значимости стоит хорионический гонадотропин (ХГ) [2, 6]. Основной эффект этого гормона связан с лютеопротекцией и перестройкой эндокринного статуса организма беременной женщины [5, 10]. Высокая иммунорегулирующая активность ХГ во многом определяет взаимоотношения между иммунокомпетентными клетками матери и несущими признаки чужеродной генетической информации клетками эмбриона и плаценты [4, 6]. Нарушение этих взаимоотношений, как правило, носит фатальный характер для гестационного процесса в целом.

Известно, что все эффекторные функции лимфоцитов находятся под контролем Т-лимфоцитов-супрессоров, уровень которых во время беременности существенно возрастает [4]. Ранее нами показана способность ХГ модулировать процессы генерации антигеноспецифичных Т-лимфоцитов-супрессоров в организме овариэктомированных и некастрированных мышей-самок [3].

Задачей настоящей работы являлось изучение влияния ХГ на способность уже сформированных антигеноспецифичных Т-лимфоцитов-супрессоров реализовать иммунодепрессивный потенциал в отношении антителообразующих клеток (АОК).

Материалы и методы

Эксперименты проведены на половозрелых инбредных мышках-самках линии СВА массой 20–22 г, полученных из питомника "Рапполово" РАМН. Части мышей проводили двустороннюю овариэктомию под эфирным наркозом. Овариэктомированных животных использовали спустя месяц после операции.

Антигеноспецифичные супрессоры индуцировали у интактных самок, инъектируя внутрибрюшинно $4 \cdot 10^9$ эритроцитов барана (ЭБ) или кролика (ЭК). Через 14 сут мышей забивали и выделяли клетки селезенки, где к этому времени накапливаются антигеноспецифичные Т-лимфоциты-супрессоры [12]. Затем спленоциты переносили внутривенно сингенным реципиентам в концентрации $5 \cdot 10^7$ ядросодержащих клеток (ЯСК) и одновременно иммунизировали ЭБ ($2 \cdot 10^8$). В качестве реципиентов использовали как интактных, так и овариэктомированных животных. На 5-е сутки от сингенного переноса и иммунизации в селезенках мышей-реципиентов определяли количество АОК методом локального гемолиза в геле агарозы [8]. Контролем служили иммунизированные ЭБ мыши, либо не получавшие внутривенной инъекции спленоцитов-супрессоров, либо получавшие интактные сингенные клетки селезенки.

ХГ (Profasi, Serano, Италия) использовали в дозах 40 или 200 МЕ/мышь, что соответствует концентрации этого гормона во II-III и I триместрах беременности [2, 10]. При постановке эксперимента *in vitro* концентрация ХГ составляла 10 или 50 МЕ/мл при общем объеме одной макрокультуры 4 мл, т.е. соответствовала дозам, используемым *in vivo*. Контроль-

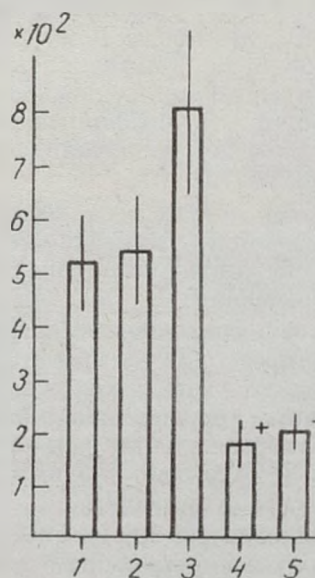
ным животным инъектировали растворитель ХГ — изотонический NaCl, который также использовался *in vitro* в контрольных культурах спленоцитов-супрессоров.

Эксперимент ставили в следующих вариантах: 1) подкожное введение ХГ некастрированным и овариэктомированным реципиентам на 2-е и 4-е сутки от момента переноса спленоцитов-супрессоров; 2) предварительная часовая инкубация клеток-супрессоров с ХГ при 38°C в условиях макрокультуры (среда 199, концентрация клеток $5 \cdot 10^6$ в 1 мл) и перенос этих клеток некастрированным мышам-самкам с последующей оценкой количества АОК в селезенках реципиентов.

Параллельно с экспериментальными сериями определяли принадлежность селезеночных клеток-супрессоров к Т-лимфоцитам и антигенную специфичность их функциональной активности. Для этого спленоциты-супрессоры, индуцированные супраоптимальной дозой ЭК, переносили реципиентам, иммунизированным ЭБ, а также фракционировали клетки селезенки доноров на колонке с нейлоновой ватой [9]. Все результаты обрабатывали с помощью критерия Стьюдента, оперируя $\log_{10}$ (lg) натуральных чисел.

Результаты и их обсуждение

Индукция клеток-супрессоров высокой дозой тимусзависимого антигена (ЭБ) кумулирует в селезенках мышей-доноров функционально активные клетки, которые в системе сингенного переноса достоверно супрессируют антителообразование, снижая выход АОК в 4 раза от оптимального уровня первичного иммунного ответа (см.



Характеристика функциональной активности спленоцитов-супрессоров в тесте угнетения АОК у сингенных реципиентов.

По вертикали — число АОК на 10^6 ЯСК селезенки реципиентов; по горизонтали: 1 — первичный иммунный ответ; 2 — перенос интактных спленоцитов ($5 \cdot 10^7$) иммунизированным реципиентам; 3 — перенос спленоцитов-супрессоров ($5 \cdot 10^7$), индуцированных ЭК; 4 — перенос спленоцитов-супрессоров ($5 \cdot 10^7$), индуцированных ЭБ; 5 — перенос Т-лимфоцитов-супрессоров ($5 \cdot 10^7$), индуцированных ЭБ. ++ $p < 0,001$ относительно 1, 2, 3-й группы.

Влияние ХГ на способность антигеноспецифичных клеток-супрессоров угнетать процессы формирования АОК у некастрированных мышей-самок ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	Число мышей	ЯСК селезенки ($\cdot 10^6$)	$\lg$ АОК/ 10^6 ЯСК	$\lg$ АОК на селезенку
1. Контроль (перенос супрессоров)	18	$197,3 \pm 18,5$	$2,139 \pm 0,101$ (203,4)	$4,404 \pm 0,084$ (32 658,3)
2. Введение ХГ (40 МЕ/мышь)	9	$139,7 \pm 11,8$	$2,325 \pm 0,096$ (242,5)	$4,459 \pm 0,081$ (32 404,3)
P_{2-1}		<0,02	>0,05	>0,05
3. Введение ХГ (200 МЕ/мышь)	6	$219,5 \pm 36,4$	$2,208 \pm 0,077$ (174,8)	$4,523 \pm 0,065$ (35 265,0)
P_{3-1}		>0,05	>0,05	>0,05
P_{3-2}		>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: в скобках — натуральное число АОК.

Таблица 2

Влияние ХГ на способность антигеноспецифичных клеток-супрессоров угнетать процессы формирования АОК у овариэктомированных мышей-самок ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	Число мышей	ЯСК селезенки ($\cdot 10^6$)	$\lg$ АОК/ 10^6 ЯСК	$\lg$ АОК на селезенку
1. Контроль (перенос супрессоров овариэктомированными мышам)	29	$199,6 \pm 9,8$	$2,222 \pm 0,051$ (203,0)	$4,507 \pm 0,042$ (37 027,2)
2. Овариэктомия, введение ХГ (40 МЕ/мышь)	10	$149,0 \pm 10,8$	$2,284 \pm 0,065$ (212,3)	$4,446 \pm 0,042$ (29 107,7)
P_{2-1}		<0,002	>0,05	>0,05
3. Овариэктомия, введение ХГ (200 МЕ/мышь)	10	$139,7 \pm 15,7$	$2,541 \pm 0,086$ (417,7)	$4,660 \pm 0,064$ (50 201,2)
P_{3-1}		<0,002	<0,002	<0,05
P_{3-2}		>0,05	<0,05	<0,02

рисунк). Клетки-супрессоры обладают выраженной антигенной специфичностью, поскольку генерированные другим корпускулярным антигеном (ЭК) не влияют на уровень АОК индуцированных ЭБ. Фракционирование клеток селезенки на колонке с нейлоновой ватой, способной пропускать только Т-лимфоциты [9] и антигеноспецифичные Т-лимфоциты-супрессоры [1], демонстрирует принадлежность спленоцитов-супрессоров к Т-лимфоцитам (см. рисунок), что подтверждает заключение авторов используемой модели [12].

Таким образом, обсуждаемые ниже эффекты ХГ корректно интерпретировать как результат избирательного влияния гормона на данную субпопуляцию Т-лимфоцитов.

Реализация функциональной активности Т-лимфоцитов-супрессоров не зависит от того, к какому реципиенту, овариэктомированному или некастрированному, переносятся данные клетки (табл. 1, 2), т.е. гормональный фон кастрированных животных не оказывает значимого влияния на функцию клеток супрессоров.

Введение высокой (200 МЕ) и низкой (40 МЕ) доз ХГ некастрированным мышам-реципиентам клеток-супрессоров не оказывает существенного влияния на способность этих клеток угнетать формирование АОК. Можно лишь отметить статистически значимое снижение клеточности селезенки на фоне инъекций низкой дозы ХГ (см. табл. 1). У овариэктомированных животных гормон в дозе 200 МЕ достоверно угнетает активность Т-лимфоцитов-супрессоров, что проявляется в статистически достоверном увеличении

количества АОК. Одновременно с этим инъекции низкой и высокой доз ХГ вызывают выраженное снижение количества ЯСК в селезенке реципиентов (см. табл. 2). Таким образом, мы вновь констатируем диссоциацию иммуномодулирующих эффектов ХГ в организме некастрированных и овариэктомированных животных. Этот феномен можно объяснить либо тем, что половые стероиды яичников, синтез которых активирует ХГ [5], нивелируют иммуномодулирующие эффекты гонадотропина, либо тем, что яичники в силу тропизма ХГ выступают в качестве специфического сорбента гормона, что выводит его из циркуляции в кровеносном русле. Подобные результаты ранее нами уже описаны [3, 4]. Для подтверждения возможности непосредственного гормонального действия на спленоциты-супрессоры была проведена серия экспериментов с элементом предварительной обработки ХГ клеток-супрессоров *in vitro*. Результаты, полученные в данной серии, подтверждают способность ХГ вне зависимости от концентрации непосредственно угнетать функциональную активность Т-лимфоцитов-супрессоров. Важно отметить, что при такой постановке эксперимента клеточность селезенки реципиента не изменяется (табл. 3). Следовательно, ХГ, воздействуя непосредственно на спленоциты, не нарушает хоминг Т-лимфоцитов-супрессоров, несмотря на то, что *in vivo* гормон достоверно снижает клеточность селезенки. По-видимому, в целостном организме ХГ, помимо непосредственного угнетения активности антигеноспецифичных супрессоров, инициирует эмиграцию этих клеток за пределы селезенки.

Влияние ХГ на функциональную активность антигеноспецифичных клеток-супрессоров в условиях *in vitro* ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	Число мышей	ЯСК селезенки ($\cdot 10^6$)	Ig АОК/ 10^6 ЯСК	Ig АОК на селезенку
1. Контроль (перенос супрессоров)	38	268,3 $\pm$ 11,0	1,771 $\pm$ 0,019 (61,1)	4,187 $\pm$ 0,019 (15 949,0)
2. Введение ХГ (10 МЕ/мл)	23	230,0 $\pm$ 13,4	1,936 $\pm$ 0,036 (93,4)	4,283 $\pm$ 0,032 (20 341,0)
<i>P</i> ₂₋₁		>0,05	<0,001	<0,02
3. Введение ХГ (50 МЕ/мл)	12	253,7 $\pm$ 12,4	1,935 $\pm$ 0,038 (89,8)	4,334 $\pm$ 0,031 (22 193,8)
<i>P</i> ₃₋₂		>0,05	>0,05	>0,05
<i>P</i> ₃₋₁		>0,05	<0,001	<0,001

Можно предполагать, что это действие гормона реализуется на уровне клеток стромы и приводит к снижению количества ЯСК в органе реципиентов при одновременном росте удельного количества АОК, определяемого при расчете показателя на 10^6 клеток (см. табл. 2). Такое сочетание наблюдается только при инъекции высокой дозы ХГ овариэктомизированным животным. Наличие полноценно функционирующих яичников препятствует данному эффекту гормона.

Представленные результаты согласуются с концепцией плацентарной иммуноотрофики Вегмана [11]. Так, ХГ, непосредственно угнетая функциональную активность антигеноспецифичных Т-лимфоцитов-супрессоров, с одной стороны, открывает путь к повышению синтеза блокирующих антител, с другой — предотвращает супрессию секреции лимфоцитами и макрофагами плаценты цитокинов, дающих мощные ростстимулирующие эффекты в отношении всего фетоплацентарного комплекса [7].

Выводы

1. Введение ХГ в дозах, характерных для различных триместров беременности, некастрированным самкам не оказывает действия на способность антигеноспецифичных Т-лимфоцитов-супрессоров реализовать иммунодепрессивные потенции.

2. Овариэктомия способствует проявлению иммуномодулирующего действия высокой дозы ХГ (200 МЕ/мышь), заключающегося в угнетении функции антигеноспецифичных Т-лимфоцитов-супрессоров.

3. Непосредственный контакт ХГ (10 или 50 МЕ/мл) с антигеноспецифичными Т-лимфоцитами-супрессорами угнетает их функциональную активность по отношению к процессам формирования АОК.

4. ХГ у кастрированных и некастрированных самок угнетает количество ЯСК селезенки, однако данный феномен может быть связан с эмигра-

цией антигеноспецифичных Т-лимфоцитов-супрессоров только в случае воздействия высокой дозы гормона на фоне овариэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брондз Б. Д. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. — М., 1987.
2. Димитров Д. Я. Хориальный гонадотропин человека. — М., 1979.
3. Кеворков Н. П., Шириев С. В., Князева Ю. А. // Пробл. эндокринол. — 1988. — Т. 34, № 6. — С. 79-83.
4. Кеворков Н. П., Шилов Ю. Я., Шириев С. В., Черешнев В. А. Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета. — Екатеринбург, 1993.
5. Савченко О. Н. Гормоны яичника и гонадотропные гормоны. — Л., 1967.
6. Шириев С. В., Кеворков Н. П. // Успехи соврем. биол. — 1991. — Т. 111, № 5. — С. 683-697.
7. Шириев С. В. // Там же. — 1994. — Т. 114, № 2. — С. 223-240.
8. Jerne N. K., Nordin A. A. // Science. — 1963. — Vol. 140, N 3365. — P. 405-405.
9. Julius E. L., Simpson J., Herzenberg L. // Europ. J. Immunol. — 1973. — Vol. 3. — P. 646-648.
10. Kase N. G., Reyniak J. V. // Mount Sinai J. Med. — 1985. — Vol. 52, N 1. — P. 11-34.
11. Wegmann T. G. // Amer. J. reprod. Immunol. Microbiol. — 1987. — Vol. 15, N 2. — P. 67-70.
12. Whisler R. L., Stobo J. D. // J. exp. Med. — 1976. — Vol. 144, N 2. — P. 398-413.

Поступила 22.06.94

S. V. Shirshov — EFFECT OF CHORIONIC GONADOTROPIN ON THE REGULATION OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF ANTIGEN-SPECIFIC T-SUPPRESSORS

Summary. Effects of chorionic gonadotropin (CG) on the functional activity of antigen-specific T-suppressors generated in CBA mice on day 14 by supraoptimal dose of thymus-dependent antigen were studied. The activity of T-suppressors was assessed by the level of antibody-producing (ABP) cells forming in the organism of suppressor cell recipients immunized with the same antigen. CG was injected to intact and oophorectomized recipient mice or was directly incubated in a one-hour cell culture with antigen-specific suppressor cells which were then transplanted to intact female mice. CG in a dose of 40 or 200 IU did not influence the capacity of T-suppressors to suppress primary immune response in intact females. In oophorectomized animals the hormone statistically reliably decreased the activity of T-suppressors, no matter what its dose were, and depressed the splenocyte activity. In a cell culture CG similarly depressed T-suppressor functional activity without influencing their homing.

Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов, Г. В. Василенко, В. А. Жулинский

УЧАСТИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ГИПОТАЛАМУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРЫС

Кафедра патофизиологии (зав. — проф. Ю. Н. Орестенко) Запорожского медицинского института

Наши данные [5-7] и литературные сведения [11, 12, 17, 20] позволяют высказать предположение, что в регуляции эндокринной функции поджелудочной железы, патогенезе сахарного диабета, развитии патологических и компенсаторных механизмов при этом заболевании играют важную роль не только нейросекреторный гипоталамус, представленный прежде всего паравентрикулярным (ПВЯ) и супраоптическим ядрами, но и другие гипоталамические образования, не обладающие способностью к нейросекреции. Среди последних в первую очередь необходимо назвать вентромедиальное ядро (ВМЯ), являющееся центральным сенсором глюкозы [14, 15] и топографически совпадающее с локализацией центра насыщения [8, 9]. Это предположение подтверждается хорошо известными классическими опытами с разрушением ВМЯ, приводящим к усиленной пролиферации В-клеток, гипертрофии островков Лангерганса и гиперинсулинемии [8, 9].

Изучение структур гипоталамуса требует комплексного методического подхода. Оценка состояния активности клеток нейросекреторных ядер гипоталамуса, по данным морфогистохимических исследований (наиболее часто применяемых при их изучении), связана с известной долей осторожности и нуждается в подкреплении при помощи других методик, например, радиоиммунологического определения соответствующего гипоталамического гормона в крови или его иммуноцитохимического выявления в нейронах и срединном возвышении. Такой комплекс исследований позволяет в достаточной степени аргументированно высказать мнение о состоянии синтетической и секреторной активности нейросекреторных структур гипоталамуса. Для структур гипоталамуса, как не обладающих способностью к нейросекреции, так и обладающих этим свойством, хорошим дополнением к морфометрическим исследованиям может служить изучение биоэлектрической активности (БЭА) популяции нейронов при помощи хронически вживленных электродов, что позволяет в отличие от всех других методов проследить динамику процессов, происходящих в тех или иных структурах.

В настоящей работе была предпринята попытка установить взаимосвязь БЭА структур гипоталамуса и морфогистохимических показателей нейронов с целью определения степени их участия в патогенезе экспериментального сахарного диабета.

Материалы и методы

Исследования проведены на 44 крысах-самцах линии Вистар массой 230—250 г в осенне-зимний период. Животные находились в условиях естественного освещения, на стандартном рационе питания. Сахарный диабет моделировали при помощи стрептозотоцина (50 мг/кг в 0,5 мл цитратно-

го буфера внутривбрюшинно) [3]. Контрольным животным внутривбрюшинно вводили 0,5 мл цитратного буфера. Животные находились под наблюдением 5 нед. Определение глюкозы и тест толерантности, а также забор животных для извлечения органов и взятия крови проводились после 16-часового голодания в 10 ч.

Изучали вентролатеральное (ВЛ) и дорсомедиальное (ДМ) субъядра ВМЯ, кортиколиберинсинтезирующее медиальное мелкоклеточное (ММ) и вазопрессинсинтезирующее заднелатеральное крупноклеточное (ЗЛК) субъядра ПВЯ. О морфофункциональной активности нейронов (МФАН) судили по морфометрическим (объем нейронов, цитоплазмы, ядер, ядрышек) и гистохимическим (содержание в клетке и ядрышке нуклеиновых кислот) показателям, методика регистрации которых описана ранее [7].

Для исследования БЭА ядер гипоталамуса крысам под нембуталовым наркозом (35 мг/кг внутривбрюшинно) стереотаксически имплантировали никромовые микроэлектроды диаметром 120 мкм, изолированные на всем протяжении, за исключением торцевой части [2]. Локализация кончика электрода соответствовала координатам атласа [16] и составляла для ММ ПВЯ: А — 7,2; L — 0,3; Н — 8,0; для ЗЛК ПВЯ: А — 7,2; L — 0,7; Н — 7,8; для ДМ ВМЯ: А — 5,8; L — 0,6; Н — 9,6; для ВЛ ВМЯ: А — 5,8; L — 0,8; Н — 10,1; для теменной коры: А — 4,0; L — 3,0; Н — 1,5. Индифферентным электродом служила неизолированная никромовая проволока диаметром 200 мкм, имплантированная под лобную кость. После окончания опытов проводили контроль локализации кончика электрода. Исследования начинали через 10 дней после операции.

Регистрацию БЭА структур мозга проводили в течение 8 с на автоматизированном комплексе, включающем электроэнцефалограф EEG-8S ("Medicor", Венгрия), АЦП и ПЭВМ ATARI-130XE и ATARI-65XE. Реактивность структур определяли по тесту усвоения навязанного ритма, для чего использовали ритмические световые воздействия частотой 15 Гц и длительностью 25 мс, генерируемые фотостимулятором FTS-21 ("Medicor", Венгрия) на протяжении 30 с. Для оценки полученных данных применялся спектральный анализ, в основе которого лежал алгоритм быстрого преобразования Фурье. В результате получали ряд характеристик: спектры мощности, когерентности и фазовый спектр, нормированные по максимальной спектральной компоненте в диапазоне 2-64 Гц с разрешающей способностью по частоте 0,5 Гц. Дополнительными характеристиками спектра являлись [1] мощность спектра, максимальная частота спектра и ее ненормированная мощность, средняя частота спектра, учитывающая вес всех частотных составляющих спектра; эффективная частотная полоса, характеризующая величину размытости спектра относительно средней частоты.

Полученные результаты оценивали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

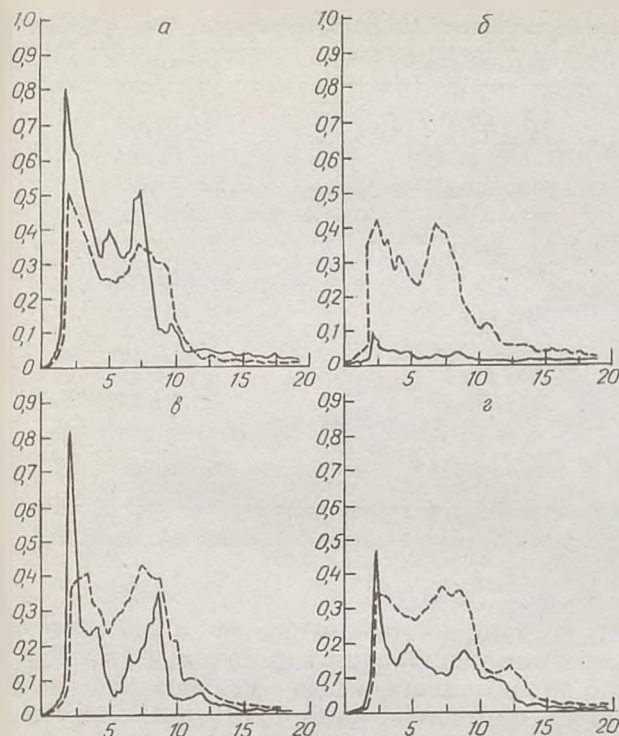
В наших предыдущих исследованиях [5-7] показано, что моделирование начальных стадий сахарного диабета у крыс характеризовалось умеренной гипергликемией, нарушением теста толерантности к глюкозе, деструкцией островков Лангерганса, дегенеративными изменениями в β -клетках, снижением в них и сыворотке крови содержания инсулина и С-пептида. Изменения в эндокринной части поджелудочной железы сопровождались повышением синтетической и секреторной функций кортиколиберинсинтезирующих нейронов ММ ПВЯ и вазопрессинсинтезирующих нейронов ЗЛК ПВЯ в виде гипертрофии нейронов, цитоплазмы, ядер и ядрышек с

Таблица 1

Характеристики БЭА изучаемых структур гипоталамуса

Ядра гипоталамуса	Показатель	Срок исследования					
		до введения стрептозотоцина	7-й день	15-й день	21-й день	28-й день	36-й день
ЗЛК ПВЯ	A	49,74	50,50	43,70	88,76	43,48	36,50
	F_{cp}	10,21	8,10	7,33	9,75	11,08	11,16
	$F_{эф}$	14,98	16,09	10,19	18,39	17,65	11,62
ММ ПВЯ	A	55,22	61,52	52,50	70,70	63,38	68,45
	F_{cp}	7,00	5,70	3,83	4,50	6,50	5,16
	$F_{эф}$	11,53	10,12	6,72	8,85	8,14	6,39
ДМ ВМЯ	A	68,32	41,66	35,19	197,17	201,48	92,79
	F_{cp}	8,76	6,20	6,93	7,08	7,57	5,00
	$F_{эф}$	10,27	11,15	10,07	9,79	8,51	7,41
ВЛ ВМЯ	A	51,25	55,69	47,13	25,49	14,07	9,57
	F_{cp}	9,34	10,20	12,33	6,83	4,28	9,16
	$F_{эф}$	14,60	17,19	24,42	13,49	6,99	15,69

Примечание. A — суммарная мощность спектра; F_{cp} — средняя частота спектра (в Гц); $F_{эф}$ — эффективная частотная полоса (в Гц).



Спектральные характеристики БЭА субъядер ПВЯ и ВМЯ.

а — ДМ ВМЯ, б — ВМ ВМЯ, в — ЗЛК ПВЯ, г — ММ ПВЯ. Пунктирная линия — контроль; сплошная — диабет (36 дней). По оси ординат — нормированная среднеквадратичная мощность; по оси абсцисс — частота (в Гц).

увеличением содержания в них нуклеиновых кислот, нарастанием в крови концентрации вазопрессина, кортиколиберина, АКТГ, кортикостероидов. Повышение функциональной активности этих субъядер ПВЯ при диабете связано с участием кортиколиберина и вазопрессина в регуляции углеводного гомеостаза, которая осуществляется как прямым, так и опосредованным через гормоны щитовидной железы и надпочечников их влиянием на метаболизм в клетках печени и жировой ткани, а также непосредственной стимуляцией синтеза и секреции инсулина β -клетками [11, 12, 17, 20]. При этом нельзя не учитывать роль вазопрессина и кортиколиберина в развитии ряда патологических изменений при сахарном диабете, таких, как гипергликемия в результате стимуляции глюконеогенеза и гликогенолиза и инсулинорезистентность [10].

Изучение состояния БЭА показало, что в исходном состоянии для ЗЛК ПВЯ и ММ ПВЯ (см. рисунок, в, г) был характерен двугорбый профиль спектра мощности с максимумами БЭА в области альфа- и дельта-ритмов, а фотостимуляция выявляла хорошее усвоение навязанного ритма в субъядрах ПВЯ. Сахарный диабет на протяжении 5 нед приводил к изменению профиля спектра мощности в обоих субъядрах ПВЯ и постепенному смещению средней частоты спектра в области низких частот, сужению эффективной частотной полосы, а также увеличению мощности спектра, особенно в ММ ПВЯ (табл. 1, см. рисунок, в, г). Фотостимуляция выявила нарушение усвоения навязанного ритма. Таким образом, повышение морфофункциональ-

ной и секреторной активности ММ ПВЯ и ЗЛК ПВЯ при диабете сопровождалось развитием процессов синхронизации БЭА нейронов этих структур.

В ДМ ВМЯ на 15-й день (табл. 2) происходило увеличение объемов нейронов и содержания в них и ядрышках нуклеиновых кислот. На 36-й день отмечалось увеличение объемов клеток, их цитоплазмы, ядер и ядрышек. Содержание нуклеиновых кислот в нейронах уменьшалось до уровня контроля, а в ядрышках даже достоверно ниже.

В нейронах ВЛ ВМЯ (см. табл. 2) при сахарном диабете на 15-й день заболевания отмечалось достоверное уменьшение морфометрических показателей с увеличением содержания в клетках и ядрышках нуклеиновых кислот. На 36-й день заболевания происходило некоторое восстановление морфометрических показателей, однако объемы ядрышек все же оставались достоверно ниже уровня контроля. Содержание в клетках и ядрышках нуклеиновых кислот уменьшалось по сравнению с предыдущим сроком практически до уровня контроля. Кроме того, в области ВЛ ВМЯ появлялись нейроны с признаками дегенерации, количество которых нарастало к концу исследования. Таким образом, морфогистохимические показатели в определенной мере свидетельствовали о снижении функциональной активности нейронов ВЛ ВМЯ.

Изучение БЭА показало, что в исходном состоянии для ДМ и ВЛ ВМЯ был характерен двугорбый профиль спектра мощности (см. рисунок, а, б), с максимумами БЭА в области тета- и доминирующего дельта-ритма. Фотостимуляция выявляла хорошее усвоение навязанного ритма в обоих субъядрах.

В динамике развития сахарного диабета БЭА нейронов ДМ ВМЯ характеризовались повышением спектра мощности (см. рисунок, а), некоторым смещением средней частоты спектра в сторону низких частот и сужением эффективной частотной полосы (см. табл. 1). При этом фотостимуляция выявляла нарушение усвоения навязанного ритма. Подобные изменения БЭА в со-

Морфогистохимические показатели состояния клеток ВЛ ВМЯ и ДМ ВМЯ при сахарном диабете ($M \pm m$)

Ядра гипоталамуса	Показатель	Контроль	Диабет (15 дней)	Диабет (36 дней)
ВЛ ВМЯ	К	538, 1 $\pm$ 18, 7	465, 9 $\pm$ 7, 3***	511, 7 $\pm$ 8, 4
		950, 5 $\pm$ 23, 4	1157, 5 $\pm$ 21, 4***	946, 4 $\pm$ 23, 2
	Ц	328, 9 $\pm$ 16, 8	243, 5 $\pm$ 6, 4***	295, 7 $\pm$ 7, 3
		209, 2 $\pm$ 6, 1	222, 4 $\pm$ 4, 5	216, 0 $\pm$ 5, 2
	Ядр	4, 87 $\pm$ 0, 31	2, 53 $\pm$ 0, 18***	3, 52 $\pm$ 0, 24***
		83, 9 $\pm$ 1, 67	99, 4 $\pm$ 1, 59***	89, 1 $\pm$ 1, 66*
ДМ ВМЯ	К	427, 2 $\pm$ 20, 8	475, 4 $\pm$ 6, 4*	496, 4 $\pm$ 9, 2**
		982, 5 $\pm$ 26, 9	1100, 5 $\pm$ 16, 9***	994, 8 $\pm$ 21, 4
	Ц	237, 2 $\pm$ 15, 9	247, 5 $\pm$ 5, 9	274, 3 $\pm$ 7, 7*
		190, 0 $\pm$ 8, 4	227, 9 $\pm$ 5, 5***	221, 1 $\pm$ 4, 7**
	Ядр	1, 98 $\pm$ 0, 19	2, 36 $\pm$ 0, 17	3, 15 $\pm$ 0, 21***
		94, 1 $\pm$ 2, 47	104, 4 $\pm$ 1, 35***	86, 9 $\pm$ 1, 45*

Примечание. К — клетка, Ц — цитоплазма, Яд — ядро, Ядр — ядрышко; в числителе — морфометрические показатели, в знаменателе — содержание нуклеиновых кислот. Одна звездочка — $p < 0,05$; две — $p < 0,01$; три — $p < 0,001$.

четании с умеренным увеличением МФАН ДМ ВМЯ можно расценивать как адекватную реакцию структуры на изменение гомеостаза.

В нейронах ВЛ ВМЯ не отмечалось выраженных изменений фоновой БЭА в динамике развития сахарного диабета (см. табл. 1). Однако в отличие от ДМ ВМЯ происходило постепенное значительное снижение мощности спектра (см. рисунок, б), совпадающее по времени с появлением в этой структуре дегенерирующих нейронов. Следует также указать на тот факт, что из всех изученных нами структур только в ВЛ ВМЯ отмечались изменения БЭА уже через 4 ч после введения стрептозотоцина в виде смещения средней частоты спектра в сторону низких частот и сужения эффективной частотной полосы, что подчеркивает важность именно этого образования гипоталамуса в регуляции углеводного гомеостаза и состояния β -клеток островков Лангерганса.

Таким образом, проведенные исследования выявили значимую корреляцию между состоянием БЭА и МФАН гипоталамических структур и уровнем синтезируемых ими нейрогормонов. При этом синхронизация БЭА, особенно в сочетании с нарушением усвоения навязанного ритма при ФС, отражала более высокую степень напряжения МФАН (при сахарном диабете), а состояние десинхронизации было присуще исходному уровню МФАН и физиологически адекватной нагрузке на нейроны ядер гипоталамуса.

Выявленные нами изменения состояния активности различных структур гипоталамуса свидетельствуют о неоднозначной их роли в патогенезе сахарного диабета. О возможном значении изменений со стороны субъядер ПВЯ мы уже говорили выше. Что же касается субъядер ВМЯ, то значение изменений с их стороны неоднозначно. Известно, что ВЛ ВМЯ является центральным сенсором глюкозы. Учитывая возникающие после разрушения ВМЯ эффекты, о которых говорилось выше, можно предполагать, что гиподисфункция ВЛ ВМЯ при начальных стадиях сахарного диабета является одним из механизмов компенсации, приводящих к усилению парасимпатичес-

ких влияний со стороны *n. vagus* и способствующих стимуляции синтеза и секреции инсулина. Это предположение нашло свое подтверждение в опытах с мышами линии C57BL/KsJ, гетерозиготных по гену диабета, которым для моделирования инсулинзависимой формы заболевания вводили стрептозотцин. Кроме того, из данных литературы и наших исследований известно, что у гомозиготных мышей этой линии гипертрофия островков Лангерганса и гиперинсулинемия сочетаются с дегенеративными изменениями в ВМЯ [4]. Однако этот механизм компенсации эффективен лишь в случае сохраненной остаточной функции β -клеток. Как показали наши исследования, выполненные в последнее время, тяжелая форма диабета с абсолютной инсулиновой недостаточностью характеризуется повышением МФАН ВМЯ, что связано, по-видимому, с нарушением механизма регуляции углеводного обмена и секреции инсулина со стороны этого ядра, а также изменением метаболизма у больных диабетом, направленным на преимущественное использование в качестве энергетического материала жиров. Эти предположения имеют под собой основания, так как известно, что нейроны ВМЯ содержат большое количество рецепторов к инсулину и имеют сильные связи с жировой тканью [13, 18, 19, 21].

Таким образом, наши исследования свидетельствуют о важной роли указанных структур гипоталамуса в патогенезе сахарного диабета. Она заключается прежде всего в стимуляции синтеза и секреции инсулина, осуществляемой как путем секреции гипоталамических гормонов, так и нервно-проводниковым путем, реализуемым через *n. vagus*.

Выводы

1. Развитие сахарного диабета у крыс характеризуется повышением синтетической и секреторной активности вазопрессин- и кортиколиберин-синтезирующих нейронов ЗЛК и ММ субъядер ПВЯ.

2. Показано снижение мощности спектра БЭА и наличие дегенерирующих нейронов в ВЛ

ВМЯ, свидетельствующее о снижении МФАН этой структуры, что является одним из механизмов компенсации начальных стадий сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биопотенциалы мозга человека: Математический анализ / Под ред. В. С. Русина. — М., 1987.
2. Волошин М. Я. Электrofизиологические методы исследования головного мозга в эксперименте. — Киев, 1987.
3. Колесник Ю. М., Василенко Г. В., Абрамов А. В. // Арх. пат. — 1992. — Т. 54, № 12. — С. 24-27.
4. Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Василенко Г. В. // Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессорной природы. — Запорожье, 1992. — С. 133-134.
5. Колесник Ю. М., Абрамов О. В. // Укр. биохим. журн. — 1993. — Т. 65, № 2. — С. 106-112.
6. Колесник Ю. М., Орестенко Ю. Н., Абрамов А. В. // Пробл. эндокринол. — 1993. — Т. 39, № 1. — С. 45-48.
7. Колесник Ю. М., Орестенко Ю. Н., Абрамов А. В. // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1993. — Т. 79, № 9. — С. 34-41.
8. Anand B. K., Dua S. // Indian J. med. Res. — 1955. — Vol. 43. — P. 123-127.
9. Anand B. K. // Physiol. Rev. — 1961. — Vol. 41, N 4. — P. 677-708.
10. Block N. E., Buse M. G. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256, N 1. — Pt. 1. — P. E39-E48.
11. Gao Z.-Y., Drews G., Nenguin M. et al. // J. biol. Chem. — 1990. — Vol. 265, N 26. — P. 15724-15730.
12. Gao Z. Y., Drews G., Gerard M., Henguin J. C. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — Suppl. 2. — P. 25.
13. Gotoh E., Golin R. M. A., Ganong W. F. // Neuroendocrinology. — 1988. — Vol. 47, N 3. — P. 518-522.
14. Oomura Y., Ono T., Ooyama H., Wayner M. J. // Nature. — 1969. — Vol. 222, N 5190. — P. 292.

15. Oomura Y., Ooyama H., Yamamoto T. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1969. — Vol. 257. — P. 642-665.
16. Paxinos G. B., Watson C. C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — 2-d Ed. — New York, 1985.
17. Rohrer-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. // Neuroendocrinology. — 1990. — Vol. 52, N 1. — P. 52-56.
18. Shimizu H., Bray G. A. // Brain Res. — 1990. — Vol. 510, N 2. — P. 251-258.
19. Stewens A. B., Mogelson L. G., Stevenson J. A. // J. Physiol. (Lond.). — 1972. — Vol. 222. — P. 1446-1452.
20. Widmaier E. P. // Molec. cell. Endocr. — 1991. — Vol. 75, N 1. — P. C1-C6.
21. Zhao Chao, Zhu Yun-Long, Wang Fu-Zhou et al. // Chin. J. physiol. Sci. — 1990. — Vol. 6, N 4. — P. 309-316.

Поступила 27.06.94

Yu. M. Kolesnik, A. V. Abramov, G. V. Vasilenko, V. A. Zhulinsky —
CONTRIBUTION OF VARIOUS SECTIONS OF THE HYPOTHALAMUS TO THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS IN RATS

Summary. The status of subnuclei of the paraventricular and ventromedial nuclei of the hypothalamus in the pathogenesis of experimental diabetes mellitus was studied in Wistar rats by morphohistochemical, radioimmunological, immunocytochemical, and electrophysiological methods. A close correlation was revealed between morphohistochemical and hormonal characteristics of the neuronal status of the studied hypothalamic subnuclei, on the one hand, and of their bioelectrical activity, on the other. The reactions of the subnuclei of paraventricular and ventromedial nuclei during development of diabetes were found to differ. The hypofunction of the ventrolateral subnucleus of the ventromedial nucleus was shown to be one of the mechanisms of compensation of diabetes mellitus, directed, together with other mechanisms, at stimulation of insulin biosynthesis. The results confirm the important role of the hypothalamic structures in the regulation of the endocrine function of the pancreas and in the pathogenesis of diabetes mellitus.

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-006.6-07

В. А. Олейник, Т. П. Безверхая, Е. В. Эпштейн, Ю. М. Божок

ДИАГНОСТИКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко (дир. — член-корр. АМН Украины Н. Д. Тронько) АМН Украины, Киев

Принято считать [27], что рак щитовидной железы (РЩЖ) встречается достаточно редко, составляя во всех странах мира менее 1% от общего количества злокачественных опухолей в популяции. Однако исследования последних лет выявили значительный рост заболеваемости РЩЖ [48] и выраженные ее географические различия. Так, если в Японии она составляет 0,5 на 100 000 населения для мужчин и 1,9-3,0 на 100 000 населения для женщин [78], то в Норвегии эти показатели равны соответственно 2,0 и 5,8 на 100 000 населения [6]. Кроме того, появились сведения о высокой частоте скрытого РЩЖ. В частности, в Японии скрытый РЩЖ обнаруживается в 5,6-35,6% включенных в статистику аутопсий [78]. Речь идет о случайных находках у лиц, умерших от неэндокринных заболеваний. Клиническое значение "скрытого" рака до настоящего времени неизвестно. Это является свидетельством того, что злокачественные опухоли щитовидной железы (ЩЖ) не относятся к редким заболеваниям и часто не диагностируются при жизни больного.

Первичный РЩЖ разделяется на папиллярный, фолликулярный, медуллярный и анапластический; другие формы злокачественных новообразований — плоскоклеточный рак, лимфома, тератома, фибросаркома, метастатическая карцинома — в ЩЖ встречаются редко [7, 47]. Частота выявления различных гистологических форм рака, по данным многих

исследователей, неодинакова. Проведенный ретроспективный анализ данных 10 973 больных Японии, заболевших РЩЖ с 1977 по 1986 г., показал, что папиллярный рак составил 78,4%, фолликулярный — 17,2%, анапластический — 2,7%, медуллярный — 1,4%, плоскоклеточный — 0,3% [28]. Примерно за тот же период — с 1970 г. по 1985 г. — среди 2572 больных РЩЖ в Норвегии папиллярная его форма отмечена у 62,6%, фолликулярная — у 18,9%, медуллярная — у 3,8%, анапластическая — у 2,1%, но установлено увеличение доли папиллярного рака среди всех зарегистрированных за период наблюдения злокачественных опухолей ЩЖ с 56,6% в 1970-1971 гг. до 70,7% в 1984-1985 гг. [6].

РЩЖ независимо от его гистологического строения обычно представлен бессимптомным одиночным узлом [47]. Но узел ЩЖ может оказаться аденомой, кровоизлиянием, кистой, первичным раком, метастазом, опухолью паразитовидной железы, а также может отражать дольчатость строения нормальной железы, дольчатость в результате хронического тиреоидита или гипертрофию одной доли в результате врожденного или послеоперационного отсутствия другой [55]. Основная задача клинициста — различить доброкачественные и злокачественные узлы, методы лечения которых диаметрально противоположны (консервативное и хирургическое) — осложняется еще и тем, что пальпируемые узлы

ЩЖ встречаются у 4–7% населения, а выявленные при ультрасонографии или аутопсии — у 50% обследованных [38, 47, 74], а также тем обстоятельством, что в настоящее время ни один критерий не позволяет с абсолютной точностью подтвердить доброкачественную или злокачественную природу узла [11]. Ни один результат физического осмотра или сведения из анамнеза не могут дать исчерпывающего доказательства наличия злокачественного процесса в узле ЩЖ [64], но это ни в коем случае не свидетельствует об их бесполезности. Такие данные анамнеза, как перенесенное больными в детстве облучение области голова—шея по поводу различных заболеваний (гипертрофия тимуса, лимфогранулематоз, тонзиллит, акне), проживание в регионах с недостатком или избытком йода, наличие наследственных заболеваний, частых беременностей и абортов, длительное использование некоторых медикаментозных средств имеют чрезвычайно важное значение.

Роль внешнего и внутреннего облучения ЩЖ в генезе рака этого органа подтверждена многочисленными наблюдениями. Это и увеличение заболеваемости РЩЖ лиц, перенесших атомную бомбардировку в Японии [60], воздействие радионуклидов в результате взрыва ядерного заряда в районе Маршалловых островов [35], а также лиц, получавших лучевую терапию по поводу различных заболеваний [46, 62]. Индуцировать РЩЖ способно даже незначительное облучение при некоторых методах исследования, например при флюороскопии [79]. Существует мнение [56], что ионизирующее излучение является единственным, подтвержденным доказательствами, этиологическим фактором РЩЖ, а клиническое течение индуцированного радиацией РЩЖ ничем не отличается от спонтанного, за исключением более частой мультицентричности [21].

Сведения о распространенности РЩЖ в регионах с недостатком йода противоречивы. Так, имеются сообщения как о повышении заболеваемости РЩЖ в областях с недостатком йода [29, 52] и о прямой ее связи с заболеваемостью зобом [66], так и содержащие противоположные данные. Например, данные A. Belfiore, G. Larosa [12], обследовавших больных с узлами ЩЖ, свидетельствовали, что частота злокачественных опухолей у лиц из регионов с достаточным обеспечением йодом была выше, чем у пациентов с дефицитом йода (соответственно 5,3 и 4,2%; $p < 0,0001$). Высказано предположение [48], что сам по себе недостаток йода влияет не на частоту РЩЖ, а на его гистологический тип. Действительно, согласно некоторым данным [12], отношение папиллярного РЩЖ к фолликулярному при дефиците йода составляет 1,3, а при его достаточном количестве — 3,4. Изменения в гистологическом распределении РЩЖ в сторону увеличения частоты папиллярного и уменьшения — фолликулярного, вызванное приемом йода в регионах зобной эндемии, позволило сформулировать вывод о том, что папиллярный РЩЖ является “подлинным”, а фолликулярный представляет собой эволюционную стадию его, возникшую при недостатке йода [65].

Было показано также [26, 30], что в регионах с высоким потреблением йода частота РЩЖ выше, чем в тех, где оно нормально.

Многих исследователей интересовал вопрос о том, возрастает ли риск РЩЖ при потреблении с пищей струмогенов, в частности крестоцветных растений, содержащих относительно высокие уровни химических веществ, которые эндогенно расщепляются до тиоцианатов [30]. Однако была обнаружена тенденция к обратной связи между РЩЖ и крестоцветными растениями, что связывают с протекторным влиянием содержащихся в них индолов, фенолов, изотиоцианатов, способным доминировать над струмогенными эффектами тиоцианатов [31].

К группе повышенного риска заболевания РЩЖ относят и лиц, продолжительное время лечившихся тиреостатиками [1], литием или фенобарбиталом [48].

Несмотря на то что роль тиреотропина как непосредственного стимулятора роста ЩЖ в последние годы подвергается сомнению [33], именно с его избытком при ненормальном содержании йода в пище, длительном применении препаратов струмогенного действия связывают канцерогенез. Химический канцероген в сочетании со стимуляцией ЩЖ тиреотропином увеличивает частоту рака и сокращает его латентный период [48]. Эксперименты на лабораторных животных подтвердили гипотезу, что агенты, вызывающие гипертиреотропинемию, являющиеся канцерогенами [37]. Изучается возможная роль в генезе РЩЖ и других ростовых факторов, один из которых — эпидермальный фактор роста (EGF) является митогеном и индуцирует дифференциацию тиреоидных клеток. При папиллярном РЩЖ удалось обнаружить [5,

32] чрезмерную экспрессию онкогена *c-erb B*, который кодирует рецептор EGF.

Известны факты о национальной предрасположенности к РЩЖ евреев в США [53], китайцев на Гавайях по сравнению с проживающими там же японцами и лицами других национальностей [70]. Наличие семейных форм медулярного РЩЖ [36, 47] и случаев семейного характера заболеваемости папиллярным РЩЖ в результате облучения [61], а также частого сочетания [18, 76] РЩЖ с такими бесспорно наследственными заболеваниями, как синдром Гарднера (семейный полипоз толстой кишки и предрасположенность к раку ободочной и прямой кишок в молодом возрасте) и болезнь Каудена (синдром множественной гамартромы), привлекло пристальное внимание исследователей к генетике этого заболевания. Появились сообщения о связи с дифференцированными РЩЖ антигенов HLA DR-1 [43, 59] и DR-7 [75], однако это не было подтверждено в дальнейшем [49]. Обнадеживают в плане увеличения возможностей ранней диагностики РЩЖ полученные результаты о наличии при различных гистологических формах этого заболевания аномалии на хромосоме 10q [42], предполагается также [25], что ген множественной неоплазии типа 2A (МЭН-2A), связанный с медулярным РЩЖ, также находится в этом регионе.

При наличии узлов ЩЖ у женщин необходимо получить сведения об имевшихся у них беременностях, в связи с тем что риск РЩЖ у беременных, рожавших или перенесших аборт выше [63, 67]. Это предположительно связывают с тем, что изменения в содержании эстрогенов и плацентарные гормоны могут индуцировать РЩЖ [67]. Все случаи РЩЖ после взрыва ядерного устройства на Маршалловых островах имели место у многократно рожавших женщин [67]. При обследовании женщин детородного возраста в Германии было установлено, что у бездетных узлы в ЩЖ встречались почти в 4 раза реже, чем у рожавших [71].

Клинический осмотр больного с узлом (или узлами) в ЩЖ дает возможность выявить симптомы, позволяющие заподозрить наличие рака. Считают [72], что подозрительные на рак узлы характеризуются хотя бы одним из следующих признаков: неправильной формой, болезненностью, быстрым ростом. Если наличие узла (или узлов) в ЩЖ сопровождается парезом голосовых связок или шейной аденопатией, диагноз РЩЖ становится вероятным [36, 48]. Одиночные узлы ЩЖ более подозрительны на рак, чем множественные [11, 24], особенно у лиц моложе 21 года [17, 54]. У детей, по некоторым данным, более половины узлов ЩЖ злокачественные [80]. Имеют значение также пол больного (узлы ЩЖ гораздо чаще наблюдаются у женщин, но риск РЩЖ при наличии узлов у мужчин в 3 раза выше) и локализация патологического очага (рак в 2 раза чаще встречается в правой доле ЩЖ, чем в левой) [11, 17].

Среди лабораторных методов исследования, применяемых для разграничения доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ в течение уже многих лет, чаще всего используется сканирование ЩЖ с помощью радиоизотопов ^{123}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$, значительно меньше облучающих железу, чем ^{131}I [11]. Длительное время считалось, что обнаружение функционирующего, “теплого” или “горячего” узла, практически исключает наличие рака [11, 73]. Но, во-первых, более 90% доброкачественных узлов — “холодные” [74], во-вторых, появились сообщения о большой частоте рака в “горячих” узлах — у 9,4% заболевших РЩЖ детей он визуализировался при сканировании в виде “горячего” узла [3]. В исследовании R. Simonin и соавт. [72] 11,5% “горячих” узлов у взрослых оказались злокачественными [72].

В связи с этим метод радиоизотопной диагностики утратил значение скринингового, но активно и с успехом применяется для выявления рецидивов или метастазов высокодифференцированного РЩЖ (используется ^{131}I) и для диагностики медулярного РЩЖ и его метастазов с помощью ^{201}Tl (таллий), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДМЯК (пятивалентная форма техника-99m димеркаптоантарной кислоты) и $^{123/131}\text{I}$ -МИБГ (метайодбензилгуанидин), активно поглощаемых клетками медулярного рака и его метастазов [20]. Правда, следует учесть опасность применения сцинтиграфии с ^{201}Tl у молодых из-за его выраженного влияния на гонады [72] и низкую эффективность этого метода при выявлении метастазов медулярного рака в печени и костях [15].

Следует помнить также, что при сканировании всего тела с целью выявления отдаленных метастазов дифференцированных форм РЩЖ нельзя заменять ^{131}I технецием — у больных РЩЖ с метастазами было установлено 33 аномальных очага с помощью ^{131}I и только 3 из них — с помощью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

пертехнетата, причем не было обнаружено ни одного из очагов, которые бы не совпадали с данными по ¹³¹I [19].

Представляет интерес сообщение [51] о применении интраоперационной сцинтиграфии с целью выявления участков высокодифференцированного рака, оставшихся неудаленными после операции. Больным за 24 ч до операции вводился внутривенно ¹²⁵I в дозе 20 мБк, после операции операционное поле обследовалось детектором из теллурида кадмия в стерильной оболочке. Это позволило отказаться от проведения послеоперационного лечения радиоактивным йодом.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, как и компьютерная томография (КТ), также играет ограниченную роль в дифференциации доброкачественных и злокачественных узлов. УЗИ и КТ прекрасно различают солидные и кистозные новообразования с точностью до 95-100% [40, 50], причем ранее считалось [73], что кисты — всегда доброкачественные новообразования. Впоследствии, однако, оказалось, что кисты связаны с раковыми узлами ЩЖ в 13-50% случаев [39, 40].

Были описаны [1] тиреоидлимфографические признаки, характерные для злокачественного поражения: нарушение контрастирования контура пораженной доли и неровность, прерывистость дефектов наполнения, соответствующих опухолевому узлу; однако этот метод обследования распространения не получил из-за выраженных побочных эффектов [10].

С целью ранней диагностики рецидивов РЩЖ и его метастазов в регионарные лимфатические узлы успешно используется [4] тепловизионное исследование с помощью внутритканевых зондов—игл, основанное на том, что температура в злокачественной опухоли выше, чем в здоровых тканях, однако метод непригоден для дооперационной диагностики РЩЖ из-за низкой специфичности.

Введение в клиническую практику тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) с последующей цитологией пунктата значительно повысило эффективность ранней диагностики РЩЖ и дало возможность подходить к отбору больных, подлежащих хирургическому лечению по поводу узлового зоба, более избирательно. Количество исследованных узлов в результате снизилось с 90 до 20-50%, а частота рака в удаленной ткани ЩЖ повысилась с 5-15 до 30-50% [64]. В качестве примера можно привести результаты обследования 600 больных, которым была сделана ТАПБ ЩЖ, из них у 482 получены результаты, свидетельствующие об отсутствии злокачественного процесса [14]. В этой группе больных ложноположительных результатов не оказалось, количество ложноотрицательных результатов после длительного, в среднем в течение 30,9 мес, наблюдения составило всего 2,1%.

Однако метод ТАПБ ЩЖ с цитологическим исследованием пунктата имеет и достаточно существенные недостатки. Если из четырех наиболее распространенных гистологических вариантов РЩЖ три (папиллярный, медулярный, анапластический) могут быть диагностированы с помощью ТАПБ с большой степенью достоверности, то отличить фолликулярные доброкачественные новообразования от злокачественных очень трудно [47]. Ложноположительные результаты диагностики фолликулярного РЩЖ могут быть исправлены при экспресс-диагностике во время операции, ложноотрицательные же вследствие неспособности ТАПБ выявить два важных признака злокачественности — наличие раковых клеток в сосудах и прорастание капсулы ведут к ошибочному отказу от хирургического лечения [11].

Кроме того, во многих случаях одних морфологических критериев оказывается недостаточно для постановки диагноза на материале пункционных биопсий. Морфологические признаки, используемые для цитологической диагностики РЩЖ, включают в себя насыщенность пунктата клеточным материалом, степень упорядоченности расположения клеток в комплексах или фрагментах эпителиальных пластов, прочность связи клеток между собой, размеры цитоплазмы и ядер, типичторальные свойства клеточных компонентов, наличие и количество ядрышек, наличие внутриядерных цитоплазматических включений, дегенеративные изменения в клетках. Признаки пролиферативной активности, однако и до настоящего времени действительно утверждение [23] об отсутствии какого-либо бесспирного признака малигнизации фолликулярного эпителия ЩЖ. Каждый из них, взятый отдельно, в той или иной степени может быть представлен в доброкачественных новообразованиях ЩЖ или проявляться при тиреоидите. Это касается даже внутриядерных цитоплазматических включений, наблюдаемых в клетках рака, но не доброкачественных аденом ЩЖ, однако и они изредка встречаются при тиреоидите Хашимото [45]. Поэтому морфологические критерии злокачественности могут применяться

только в комплексе, но даже в этом случае их использование не решает все проблемы диагностики. Трудно, а подчас невозможно, на основании только морфологии отличить гистиоцитарно-макрофагальные элементы в длительно существующих очагах послеоперационного воспаления от клеток низкодифференцированного РЩЖ, выявить раковые клетки в плевральном экссудате в случае метастазирования РЩЖ в легкие. Часто неразрешимой задачей является обнаружение морфологическими методами единичных эпителиальных клеток в пункционном материале микрометастазов РЩЖ в лимфоузлы или дифференциальная диагностика лимфом и мелкоклеточных анапластических карцином в лимфоузлах. В связи с этим современная цитологическая диагностика злокачественных новообразований ЩЖ основывается на комплексе морфологических, цитохимических и иммуноцитохимических методов исследования, что позволяет увеличить достоверность цитологических диагнозов, так как различные типы эпителиальных клеток ЩЖ отличаются друг от друга по химическому составу, активности некоторых ферментов и экспрессией различных антигенов [2]. Например, ферментативная активность дипептидиламинопептидазы IV (DAP-IV), встречающейся в норме только в капиллярном эндотелии, но не в фолликулярном эпителии, и активно продуцирующейся при РЩЖ, помогает определить природу заболевания в случаях, когда по результатам обычного цитологического исследования пунктата было невозможно установить правильный диагноз [8]. Авторы считают DAP-IV лучшим маркером РЩЖ.

Однако наибольшее число проблем в цитологической диагностике злокачественных новообразований ЩЖ на сегодняшний день решается с помощью методов иммуноцитохимии. Это методы основаны на способности антител связываться со строго определенными антигенами, против которых они вырабатывались. Первой задачей, решаемой с помощью иммуноцитохимии, является идентификация рака и метастазов тиреоидного происхождения. Иммуноцитохимическое изучение реакции опухолевых клеток на антитела к тиреоглобулину и кальцитонину позволяет точно определить подтипы рака и метастазов из эпителия ЩЖ [13], выявить на пункционном материале эктопированную ткань ЩЖ; для этой цели могут быть использованы и антитела к тироксину и трийодтирону [23].

Вторая задача, успешно разрешаемая иммуноцитохимическими методами, — идентификация эпителиальных клеток низкодифференцированных опухолей ЩЖ и макрофагально-гистиоцитарных элементов очагов хронического воспаления. В настоящее время для этих целей используются моноклональные антитела к некоторым цитокератинам и к специфическим эпителиальным гликопротеинам [23, 57], экспрессирующимся исключительно в клетках эпителия, в том числе тиреоидного, или антитела к макрофагальным антигенам. Антитела к эпителиальным гликопротеинам, кроме того, позволяют находить в пунктатах лимфатических узлов единичные раковые клетки микрометастазов.

Морфологическими методами очень трудно дифференцировать многие анапластические веретеновидноклеточные карциномы ЩЖ от сарком, а мелкоклеточные — от злокачественных лимфом. В этих случаях применение иммуноцитохимических методов часто дает положительные результаты. Клетки анапластических веретеновидноклеточных карцином обычно сохраняют экспрессию цитокератинов простых эпителиев, не характерных для сарком [23]. Цитокератины простых эпителиев легко выявляются соответствующими антителами, например Н1. С помощью моноклональных антител в клетках злокачественных лимфом выявляется общепризнанный антиген CD-45, отсутствующий в анапластических карциномах [41].

Возможности иммуноцитохимии в цитологической диагностике злокачественных новообразований ЩЖ далеко не исчерпаны. Было обнаружено, что в клетках многих карцином ЩЖ в отличие от доброкачественных новообразований синтезируются дефектные молекулы тиреоглобулина или йодпероксидазы. Были получены антитела к таким молекулам [22, 68], что открывает перспективы их использования для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей на материале пункционных биопсий методами иммуноцитохимии.

Для этих же целей, вероятно, могут быть использованы антитела к антигену СА-50, экспрессия которого, по данным некоторых авторов [77], различается в нормальных, гиперпластических и неопластических образованиях ЩЖ. Имеются антитела, специфически реагирующие с пролиферирующими клетками ЩЖ человека, что позволяет прогнозировать скорость роста опухоли [34]. С помощью иммуноцитохимических методов можно выявлять также ферменты, участвующие в фиксации стабильного и радиоактивного йода

клетками РЩЖ [22]; отсутствие их будет означать нечувствительность данной опухоли к терапии радиоактивным йодом.

В клинической практике используется также метод, позволяющий с помощью ТАПБ лимфатических узлов шеи в сочетании с иммунорадиометрическим определением концентрации тиреоглобулина в пунктате, выявить метастазы РЩЖ. Оказалось [58], что у больных без опухоли ЩЖ обычная проба пунктата содержала $12,1 \pm 4,8$ нг тиреоглобулина (из-за загрязнения пунктата кровью), а у больных с метастазами РЩЖ содержание тиреоглобулина в пунктате составляло 27087 ± 3762 нг. Примечательно, что с помощью цитологического метода исследования правильный диагноз был поставлен только у 20 из 35 обследованных больных, сочетание же цитологии и иммунорадиометрического определения концентрации тиреоглобулина в пунктате позволило добиться стопроцентного результата диагностики.

Представляются перспективными исследования структуры и функции онкогенов при РЩЖ, особенно недавно выделенного из папиллярной карциномы и названного РТС (papillary thyroid carcinoma), который находится на проксимальном длинном плече хромосомы в области гена МЭН-2А [25]. Онкоген РТС обнаруживается не у всех больных папиллярным РЩЖ, и лишь будущее покажет, является ли наличие онкогена РТС прогностическим фактором при медулярном РЩЖ, может ли выявление этого онкогена с помощью реакции полимеразной цепи использоваться в пробах, полученных во время ТАПБ, могут ли моноклональные антитела к мутированным онкогенам использоваться в иммуноцитохимии пунктатов ЩЖ как альтернатива, технически легче осуществимая, чем реакция полимеразной цепи [44].

Клетки медулярного РЩЖ обладают способностью продуцировать маркеры опухоли — кальцитонин и карциноэмбриональный антиген (КЭА), определение которых в крови позволяет успешно проводить раннюю диагностику этой формы заболевания и наблюдение после тиреоидэктомии [16]. Определяют базальное содержание кальцитонина сыворотки и через 1, 2, 3, 5 и 10 мин после внутривенного введения глюконата кальция (2 мг/кг в 1 мин) с последующей инъекцией пентагастрина (0,05 мкг/кг за 5 с). Высокий базальный уровень тиреокальцитонина в крови или его повышение более 300 нг/мл после стимуляции позволяют подозревать наличие медулярного РЩЖ или его метастазов [16, 44]. Проводят также исследование на тиреокальцитонин крови, полученной при селективной венографии ЩЖ [44].

Обязательным лабораторным тестом, который следует регулярно проводить всем больным РЩЖ после тиреоидэктомии, является определение содержания в крови тиреоглобулина. Повышение уровня тиреоглобулина после тиреоидэктомии по поводу РЩЖ является основанием для дальнейшего обследования больных с целью обнаружения рецидива опухоли или ее метастазов, причем при отсутствии накопления ^{131}I в злокачественных клетках уровень тиреоглобулина в крови повышается задолго до обнаружения метастазов с помощью рентгенографии [69], что имеет чрезвычайно важное практическое значение. Сообщается [9], что если у пациентов после хирургического лечения РЩЖ уровень тиреоглобулина в крови составляет менее 1 мг/мл, то метастазов у них не было, если же этот показатель превышал 10 мг/мл, метастазы обязательно обнаруживались. Следует помнить только, что даже небольшое количество здоровой остаточной ткани ЩЖ после операции может вырабатывать значительное количество тиреоглобулина, поэтому методика выявления метастазов в отдаленные сроки после операции с помощью контроля уровня тиреоглобулина может быть использована только при условии проведенной ранее полной тиреоидэктомии [47].

В будущем необходимо совершенствовать диагностику РЩЖ и его метастазов с тем, чтобы, во-первых, избежать ненужных хирургических вмешательств, чреватых многочисленными и тяжелыми осложнениями, во-вторых, уменьшить смертность и на возможно более долгий срок продлить жизнь оперированных по поводу этого заболевания больных с помощью адекватных методов лечения своевременно выявленных рецидивов заболевания или метастатических поражений различных органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов В. П., Воронцовский И. Б., Сергеев С. А. и др. // Опухоли головы и шеи. — Кишинев, 1983. — С. 107-111.
2. Лойда З., Гроссрау З., Шиблер Е. Гистохимия ферментов. — М., 1982.
3. Поляков В. Г., Лебедев В. Я., Фалилеев Ю. В. и др. // Педиатрия. — 1987. — № 11. — С. 33-37.

4. Романчишен А. Ф., Суханова В. Ф. Тепловизионная диагностика рецидивов и метастазов рака щитовидной железы: Метод. пособие. — Л., 1988.
5. Aasland R., Lillehaug J., Male R. et al. // Brit. J. Cancer. — 1988. — Vol. 57. — P. 358-363.
6. Akslen L. A., Haldorsen T., Thoresen S. O. et al. // Acta path. microbiol. immunol. scand. — 1990. — Vol. 98. — P. 549-558.
7. Aozasa K., Inoue A., Tajima K. et al. // Cancer (Philad.). — 1986. — Vol. 58. — P. 100-104.
8. Aratake Y., Kotani T., Tamura K. et al. // Amer. J. clin. Path. — 1991. — Vol. 96. — P. 306-310.
9. Ashcraft M. W., van Herle A. J. // Amer. J. Med. — 1981. — Vol. 71. — P. 806-814.
10. Barnes N. D. // Horm. Res. — 1988. — Vol. 30. — P. 84-89.
11. Barrault S. // Concours med. — 1988. — Vol. 110. — P. 2701-2705.
12. Belfiore A., Larosa G. L. // Amer. J. Med. — 1992. — Vol. 93. — P. 363-369.
13. Bergmann M. // Nuklearmedizin. — 1990. — Bd 13. — S. 289-294.
14. Boey J., Hsu C., Collins R. J. // Wld J. Surg. — 1986. — Vol. 10. — P. 623-630.
15. Brendel A. J. // J. nucl. Med. — 1988. — Vol. 29. — P. 1515-1520.
16. Brunt L. M., Wells S. A. // Surg. Clin. N. Amer. — 1987. — Vol. 67. — P. 263-269.
17. Buckwalter J. A., Gurl N. J., Thomas C. G. // Wld J. Surg. — 1981. — Vol. 5. — P. 15-25.
18. Camiel M. R., Mule J. E., Alexander L. L. et al. // New Engl. J. Med. — 1968. — Vol. 278. — P. 1056-1060.
19. Campbell C. M., Khafagi F. A. // Clin nucl. Med. — 1990. — Vol. 15. — P. 1-4.
20. Clarke S. E. M. // Triangle. — 1991. — Vol. 30. — P. 43-52.
21. De Groot L. // J. clin. Endocr. — 1989. — Vol. 69. — P. 925-928.
22. De Micco C. // Ann. Endocr. (Paris). — 1988. — Vol. 3. — P. 194.
23. De Micco C. // Sem. Hôp. — 1989. Vol. 65. — P. 2859-2866.
24. Desjardins J. G., Khan A. H., Montupet P. et al. // J. pediat. Surg. — 1987. — Vol. 22. — P. 736-739.
25. Donghi R., Sozzi G., Pierotti M. et al. // Oncogene. — 1989. — Vol. 4. — P. 521-523.
26. Doniach I. // Brit. J. Radiol. — 1971. — Vol. 44. — P. 819-823.
27. Duncan W. Thyroid Cancer. — Berlin, 1980.
28. Ezaki H., Ebihara S., Fujimoto Y. et al. // Cancer (Philad.). — 1992. — Vol. 70. — P. 808-814.
29. Franceschi S., Fassina A., Talamini R. et al. // Int. J. Epidemiol. — 1989. — Vol. 18. — P. 578-584.
30. Franceschi S., Talamini R., Fassina A. et al. // Tumori. — 1990. — Vol. 76. — P. 331-338.
31. Franceschi S., Levi F., Negri E. et al. // Int. J. Cancer. — 1991. — Vol. 48. — P. 395-398.
32. Frauman A. G., Moses A. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer. — 1990. — Vol. 19. — P. 479-493.
33. Gartner R., Dugrillon A., Bechnter G. // Acta med. austriaca. — 1990. — Suppl. — P. 24-26.
34. Gerdes I., Schwab U., Lemke H. et al. // Int. J. Cancer. — 1989. — Vol. 31. — P. 13-20.
35. Hamilton T. E., van Belle G., Lo Gerfo J. P. // J. A. M. A. — 1987. — Vol. 258. — P. 629-636.
36. Hamming J. F., Goslings B. M., van Steenis G. J. et al. // Arch. intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 113-116.
37. Hill R. N., Erdreich L. S., Paynter O. E. et al. // Fundament. appl. Toxicol. — 1989. — Vol. 12. — P. 629-633.
38. Horlocker T. T., Hay I. D., James E. M. et al. // Frontiers of Thyroidology. — New York, 1986. — Vol. 2. — P. 1309-1312.
39. Hsu C., Path M. R. C., Boey J. // Acta cytol. — 1986. — Vol. 31. — P. 699-704.
40. Hung W., August G. P., Randolph J. C. et al. // J. pediat. Surg. — 1982. — Vol. 17. — P. 225-229.
41. Isaacson P. G., Wright D. H. // Immunocytochemistry: Modern Methods and Applications. — Bristol, 1986. — P. 568-598.
42. Jenkins R., Hay I., Herath J. et al. // Cancer (Philad.). — 1990. — Vol. 66. — P. 1213-1220.
43. Juhasz R., Stenszky V., Kozma L. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 58. — P. 52-55.
44. Kaplan M. M. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer. — 1990. — Vol. 19. — P. 469-478.
45. Kini S. R. Guides to Clinical Aspiration Biopsy: Thyroid. — New York; Tokyo, 1987.
46. Kinsella T. J., Frass B. A., Glatstein E. // Cancer Treat. Rep. — 1982. — Vol. 66. — P. 991-1001.

47. *Kramer J. B., Wells S. A.* // *Advanc. Surg.* — 1989. — Vol. 22. — P. 195-224.
48. *Langstader W., Koltringer P., Wolf G.* et al. // *Europ. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 29A. — P. 1547-1553.
49. *Larsen B., Thompson C., Kwan A.* et al. // *Tiss. Antigens.* — 1986. — Vol. 28. — P. 298-303.
50. *Lees W. R., Vahl S. P., Watson L. R.* et al. // *Brit. J. Surg.* — 1978. — Vol. 65. — P. 681-684.
51. *Lennquist S., Persliden J., Smeds S.* // *Wld J. Surg.* — 1986. — Vol. 10. — P. 711-717.
52. *Levi F., Franceschi S., La Vecchia C.* et al. // *Europ. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 27. — P. 85-88.
53. *Maxon H. R.* // *Med. Clin. N. Amer.* — 1985. — Vol. 69. — P. 1049-1060.
54. *McHenry C., Smith M., Lavrence A. M.* et al. // *Amer. Surg.* — 1988. — Vol. 54. — P. 444-447a.
55. *McKenney J. F.* // *Postgrad. Med.* — 1975. — Vol. 57. — P. 103-110.
56. *Mehta M. P., Goetowski P. G., Kinsella T. J.* // *Int. J. radiat. Oncol.* — 1989. — Vol. 16. — P. 1471-1475.
57. *Morburg F.* // *Cancer Res.* — 1987. — Vol. 47. — P. 2883-2891.
58. *Pacini F., Fugazzola L., Lippi F.* et al. // *J. clin. Endocr.* — 1992. — Vol. 74. — P. 1401-1404.
59. *Panza N., Del Vecchio L., Maio M.* et al. // *Tiss. Antigens.* — 1982. — Vol. 20. — P. 155-160.
60. *Parker L. N., Belsky J. L., Yamamoto T.* et al. // *Ann. intern. Med.* — 1974. — Vol. 80. — P. 600-604.
61. *Perkel V. S., Gail M., Lubin J.* et al. // *J. clin. Endocr.* — 1988. — Vol. 66. — P. 1316-1322.
62. *Potter L. M., Kaplan M. M., Larsen P. R.* et al. // *J. clin. Epidemiol.* — 1990. — Vol. 43. — P. 449-460.
63. *Preston-Martin S., Bernstein L., Pike M.* et al. // *Brit. J. Cancer.* — 1987. — Vol. 55. — P. 191-195.
64. *Ridgway E. C.* // *J. clin. Endocr.* — 1992. — Vol. 74. — P. 231-235.
65. *Rolon P. A.* // *Ann. Path.* — 1986. — Vol. 6. — P. 170-175.
66. *Ron E., Kleinerman R., Boice J.* et al. // *J. nat. Cancer Inst.* — 1987. — Vol. 79. — P. 1-12.
67. *Rosen I. B., Walfish P. G.* // *Arch. Surg.* — 1986. — Vol. 121. — P. 1287-1290.
68. *Ruf I., Heary M., De Micco C.* et al. // *Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies.* — New York, 1987. — P. 21-30.
69. *Schlumberger M.* // *J. nucl. Med.* — 1992. — Vol. 33. — P. 172.
70. *Schottenfeld D., Gershman S.* // *Cancer (Philad.).* — 1978. — Vol. 28. — P. 66-68.
71. *Shore R. E.* // *Radiat. Res.* — 1992. — Vol. 131. — P. 98-111.
72. *Simonin R., Barnoin M., Heim M.* // *Rev. franc. Endocr. clin.* — 1987. — Vol. 28. — P. 177-182.
73. *Sisson J. C., Bartold S. P., Bartold S. L.* // *Seminars nucl. Med.* — 1978. — Vol. 8. — P. 59-72.
74. *Sisson J. C.* // *Endocr. Metab. Clin. N. Amer.* — 1989. — Vol. 18. — P. 359-387.
75. *Sridama V., Hara Y., Fauchet R.* et al. // *Cancer (Philad.).* — 1985. — Vol. 56. — P. 1086-1089.
76. *Thyresson H. N., Doyle J. A.* // *Tiss. Antigens.* — 1982. — Vol. 20. — P. 155-160.
77. *Vierbuchen V., Schroder S., Uhlenbruck G.* et al. // *Lab. Invest.* — 1989. — Vol. 60. — P. 726-732.
78. *Yamamoto I., Maeda T., Izumi K.* et al. // *Cancer (Philad.).* — 1990. — Vol. 65. — P. 1173-1179.
79. *Yoshida A., Noguchi S., Fukuda K.* et al. // *Jap. J. Cancer.* — 1987. — Vol. 78. — P. 991-994.
80. *Zohar Y., Shranss M., Laurian N.* et al. // *Laryngoscope.* — 1986. — Vol. 96. — P. 555-559.

Поступила 23.08.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-008.61-06:616.11/14-07

Ф. Ф. Бурмкулова, Г. А. Котова, Г. А. Герасимов

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

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

Поражение сердечно-сосудистой системы — частое и серьезное осложнение диффузного токсического зоба (ДТЗ), нередко выступающее в клинической картине на первый план и определяющее течение и исход заболевания. Для обозначения этого поражения R. Klaus в 1899 г. ввел термин "тиреотоксическое сердце", и в настоящее время под ним понимается симптомокомплекс нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, вызванных токсическим действием избытка тиреоидных гормонов (ТГ) и характеризующихся развитием гиперфункции, гипертрофии, дистрофии, кардиосклероза и сердечной недостаточности (СН).

Патогенез

В основе гиперфункции сердца при ДТЗ лежит повышение сократимости миокарда, что, с одной стороны, может быть обусловлено возрастанием активности симпатической нервной системы, а, с другой — непосредственным действием ТГ на миокард [36, 53, 69].

Сходство между кардиоваскулярными проявлениями ДТЗ и влиянием на сердце катехоламинов (например, при феохромоцитоме), а также терапевтическая эффективность блокаторов β-адренергических рецепторов привели к созданию концепции, что тиреотоксическое состояние отчасти опосредуется действием эндогенных катехоламинов [65]. Исследования содержания адреналина и норадреналина в крови, а также экскреции катехоламинов с мочой у больных ДТЗ показали нормальный или пониженный их уровень [23].

L. Williams и соавт. [70] обнаружили, что при введении ТГ в мембраны клеток сердечной мышцы морских свинок повышается число β-адренорецепторов, однако авторы не связали полученный эффект с прямым действием ТГ на синтез β-адренорецепторов, так как увеличение их количества могло быть вызвано снижением концентрации циркулирующих в крови катехоламинов (по принципу "обратной связи"). P. Insel и соавт. [42] сообщили, что ТГ могли бы регулировать

плотность β-адренорецепторов, изменяя скорость их образования, разрушения или обе эти реакции. Исследования последних лет показали наличие в сердечной ткани β₁- и β₂-подтипов β-адренорецепторов [24]. У большинства изученных видов животных, а также у человека в сердце преобладают (60-80%) β₁-адренорецепторы. Кроме того, отмечается приблизительно 2-кратное увеличение числа β-адренорецепторов в синусно-предсердном узле по сравнению с окружающими миоцитами. Соотношение β₁- и β₂-адренорецепторов в синусно-предсердном узле такое же, как и в других миоцитах: 70-80% β₁ и 20-30% β₂. Обратное соотношение наблюдается в пемических клетках сосудов. Одним из потенциальных объяснений повышенной β-адренергической активности сердечной ткани, по мнению E. Ridgway [61], является непосредственное дифференцированное действие ТГ на гены β-адренорецепторов. В миоцитах крыс под воздействием ТГ отмечается 3-4-кратная индукция матричной РНК (мРНК) β₁-адренорецепторов, тогда как значительного увеличения мРНК не происходит [28]. У морских свинок с гипертиреозом выявляется повышенная чувствительность к β-адренергической стимуляции, что сопровождается увеличением плотности стимулирующего белка G в миокардиальных мембранах [60, 70]. И, наконец, M. Dratman [38] высказал предположение, что, поскольку и катехоламины и ТГ являются аналогами тирозина, они могли бы подвергаться действию одних и тех же ферментов. Согласно этой гипотезе, аналоги норадреналина и адреналина, образовавшиеся из ТГ, могут функционировать как псевдокатехоламины, взаимодействуя с β-адренорецепторами.

В настоящее время накоплено большое количество данных о прямом влиянии ТГ на протекающие в миокарде процессы. Большинство эффектов ТГ осуществляется через связывание трийодтиронина (Т₃) со специфическими ядерными рецепторами, которые, как недавно стало известно, относятся к C-erbA (клеточный гомолог ретровируса, вызывающий

эритробластоз у цыплят [59]. Потенциальными мишенями в сердце для действия ТГ являются различные типы клеток, составляющих сердечную ткань. Они представлены кардиомиоцитами, фибробластами, гладкомышечными и эндотелиальными клетками. Кардиомиоциты содержат около 70-80% всех сердечных белков, и, хотя чувствительность сердечных немышечных клеток к прямому действию ТГ не до конца исследована, известно, что гипертрофия сердца при ДТЗ является результатом увеличения размера и содержания белка в кардиомиоцитах [37]. Сократимость миокарда определяется взаимодействием актина и миозина при участии вгнутр-клеточного Ca^{2+} . Вызванное прямым действием ТГ изменение доминирования изоформ миозина представляет собой один из первых примеров перестройки специфического белка, результатом чего является изменение сократимости. Холодэнизм миозина имеет молекулярную массу 500 000 дальтон и состоит из двух тяжелых цепей (МНС) и четырех легких, две из которых идентичны. В сердце крысы имеются три изоформы миозина — V_1 , V_2 , V_3 . Миозин V_1 , преобладающий в сердце здоровой крысы, содержит 2 МНС- α , тогда как миозин V_3 содержит 2 МНС- β . Миозиновая АТФазная активность миозина V_1 значительно выше, чем миозина V_3 . В сердце крысы с гипотиреозом преобладает миозин V_3 , и, соответственно, миозин с низкой АТФазной активностью участвует в процессе сокращения. Напротив, в здоровом или "тиреотоксическом" сердце крысы преобладает миозин V_1 с высокой АТФазной активностью. Изменение доминирования изоэнзима миозина в сердце регулируется вызванными Т₃ изменениями экспрессии генов, кодирующих МНС- α и МНС- β . Оно выявлено пока только у животных и не отмечено в той же степени у человека [34].

ТГ оказывают также воздействие на белки, вовлеченные в ионный поток в сердце. Известно, что тиреотоксикоз сопровождается ускоренной диастолической релаксацией [37, 56]. Удаление Ca^{2+} из цитозоля во время диастолы и секвестрация его в мембранные структуры саркоплазматического ретикула (СР) осуществляются при помощи Ca^{2+} -АТФазы, фермента "кальциевой помпы", который локализуется в мембранах СР. Усиление активности Ca^{2+} -АТФазы может происходить вследствие изменения количества Ca^{2+} -каналов, а также изменения кинетического поведения и ферментативной активности Ca^{2+} -АТФазы [34]. Активность Ca^{2+} -АТФазы ингибируется малым регуляторным белком фосфоламбаном. Недавно было продемонстрировано, что ТГ усиливают транскрипцию гена Ca^{2+} -АТФазы, и, соответственно, повышают уровень мРНК Ca^{2+} -АТФазы и понижают уровень мРНК, кодирующей фосфоламбан [67].

Прямое инотропное действие ТГ было подтверждено эхокардиографическими исследованиями Т. Feldman и соавт. [39], которые нашли корреляцию между сыровоточным уровнем ТГ и показателями сократимости левого желудочка сердца (ЛЖ). Наблюдавшиеся изменения фракции выброса (ФВ) ЛЖ не были связаны с изменениями нагрузочного состояния ЛЖ [нормальный конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ]. G. Mintz и соавт. [56], используя двумерную эхокардиографию и доплерэхокардиографию, исследовали диастолическую функцию ЛЖ при ДТЗ до и после лечения пропранололом (2 нед по 160 мг в день) и нашли, что, хотя пропранолол и снизил значительно частоту сердечных сокращений (ЧСС), он не замедлил время изоволюметрического расслабления, что может быть связано с усилением активности Ca^{2+} -АТФазы СР.

Гипердинамическое циркуляторное состояние при ДТЗ характеризуется увеличением минутного объема (МО) крови, ударного объема (УО), ускорением кровотока, уменьшением общего сосудистого сопротивления (ОСС), артериовенозной разности по кислороду, повышением систолического и понижением диастолического артериального давления (АД). Усиленный кровоток распределен неравномерно среди тканей. Значительно повышен кровоток в коже, скелетной мускулатуре, коронарных артериях, тогда как мозговой, почечный и печеночный кровотоки практически не изменяются [71]. МО зависит от ЧСС и объема крови, выбрасываемого при каждом сокращении ЛЖ, т.е. от УО. Последний зависит от трех факторов, а именно: от преднагрузки, постнагрузки и сократимости. Преднагрузка представляет собой нагрузку на сердце, создаваемую объемом крови, поступающим в ЛЖ в конце диастолы, который должен изгнаться из него во время каждой систолы. Ее можно рассматривать как силу растяжения, которой подвергается ЛЖ при заполнении поступающим в него объемом крови. Преднагрузка — это нагрузка объемом. Постнагрузка представляет собой нагрузку на сердце, обусловлен-

ную сопротивлением, создаваемым кровотоку в артериальной системе, т.е. периферическим сопротивлением — нагрузка давлением. Сократимость представляет собой способность миокарда генерировать силу, необходимую для преодоления как пред-, так и постнагрузки [17]. Изменения нагрузочного действия на сердце при ДТЗ включают повышение преднагрузки, связанное с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК), и уменьшение постнагрузки вследствие понижения ОСС [47, 71].

Гиреотоксикоз сопровождается увеличением ОЦК, которое коррелирует с интенсивностью базального метаболизма и регрессирует при адекватной тиреостатической терапии. По данным I. Klein и соавт. [51], тиреотоксикоз у животных сопровождается увеличением ОЦК, объема плазмы и эритроцитарной массы на 25%. Одной из причин увеличения ОЦК при ДТЗ является изменение сыровоточного уровня эритропоэтина в соответствии с изменением сыровоточного уровня тироксина (T_4), что может привести к увеличению массы эритроцитов. Известно, что главный стимул эритропоэза — потребность в кислороде периферических тканей. Почечная гипоксия при ДТЗ вследствие усиленного метаболизма стимулирует секрецию эритропоэтина, а эритропоэтин в свою очередь стимулирует эритропоэз. Имеется также предположение, что ТГ стимулируют рост эритроцитарной массы прямым, осуществляемым через ядерное рецепторное взаимодействие, способом [27].

Наиболее ранними кардиоваскулярными изменениями в ответ на повышение уровня ТГ являются понижение периферического сосудистого сопротивления и усиление констрикции венозных сосудов. В результате этих изменений повышается обратный ток крови в правое предсердие, понижается диастолическое давление и рефлекторно изменяется сердечный выброс. По данным К. Ojama и соавт. [58], ДТЗ сопровождается 50% снижением ОСС. Молекулярная основа этих изменений не до конца ясна. Вазоактивные факторы (например, катехоламины, простагландины, эндотелины) являются важными регуляторами сократимости гладких мышц сосудов, которые в свою очередь определяют системное сосудистое сопротивление. Теоретически Т₃ может действовать непосредственно на гладкомышечные клетки или осуществлять свое действие через эндотелиальные клетки, высвобождая вазоактивную субстанцию. Сокращение гладкой мускулатуры артерий и артериол сосудистого русла зависит от ионов Ca^{2+} , поступающих в клетки через каналы, подобные кальциевым каналам клеток миокарда. Механизм сокращения сходен с таковым в миокарде, но в гладкомышечных клетках Ca^{2+} связывается с молекулярным комплексом, называемым кальмудином, активирующим фермент, фосфорилирующий легкие цепи миозина, которые в свою очередь активируют образование перекрестных связей в актомиозиновом комплексе, что и провоцирует сокращение [17]. По мнению I. Klein и соавт. [49], ТГ могли бы мобилизовать Ca^{2+} из СР и экстрацеллюлярных запасов или изменять фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина.

Таким образом, ТГ, действуя на гладкомышечные клетки артериол, могут прямо регулировать ОСС, что в свою очередь вызывает изменения диастолического давления и сердечного выброса. Это предположение поддерживается исследованиями E. Theilen и W. Wilson [68], которые наблюдали значительное уменьшение МО у больных ДТЗ после инфузии фенилэфрина; подобное изменение не отмечалось у здоровых, что подтверждает роль периферической дилатации сосудов в увеличении сердечного выброса. С другой стороны, дилатация может быть связана с продукцией избыточного количества тепла и относительной гипоксией тканей, вызванной усилением тканевого метаболизма [35].

Наличие гиперфункции сердца при ДТЗ подтверждается при исследовании фазовой структуры сердечного цикла, при котором определяется фазовый синдром гипердинамии. Этот синдром характеризуется уменьшением периода напряжения, главным образом за счет фазы изометрического сокращения, периода изгнания и механической систолы. При эхокардиографическом исследовании в это время выявляется гиперкинетическая стадия "тиреотоксического сердца": увеличение амплитуды сокращения задней стенки ЛЖ (АСЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (АМЖП), увеличение ФВ, систоло-диастолического укорочения (ΔS), скорости циркулярного сокращения волокон миокарда ($V_{\text{ср}}$) [1, 15].

Вопрос о наличии гипертрофии ЛЖ при ДТЗ длительное время остается дискуссионным. Однако в настоящее время доказано, что гиперфункция сердца при ДТЗ неизбежно приводит к его гипертрофии с 30-50% увеличением массы [34, 47, 64]. Для развития гипертрофии необходимы энергетические ресурсы и пластический материал, т.е. усиленный синтез

белка. Необходимость пластического материала для образования гипертрофии желудочков сердца подтверждается работами Н. М. Вайсмана [цит. по 13] во время 1942-1943 гг., обнаружившего больший процент летальности от гипертонической болезни (ГБ) вследствие СН при отсутствии или слабо выраженном коронарном атеросклерозе. При патологоанатомическом исследовании отмечалась недостаточно развитая гипертрофия сердца. Автор пришел к выводу, что существенную роль в возникновении СН у больных ГБ играла перенесенная дистрофия, препятствующая развитию в достаточной степени гипертрофии сердца.

Гипертрофия ЛЖ при ДТЗ может быть связана либо с повышенным синтезом белка под действием избытка ТГ, либо с усиленной работой нагрузки на сердце [47, 50, 56, 60]. Для оценки вклада каждой из вышеупомянутых причин развития гипертрофии ЛЖ I. Klein и С. Hong [46] использовали модель с двумя крысиными сердцами — одно *in situ* и второе, трансплантированное в брюшную аорту ниже почек. Оба сердца были подвергнуты стимуляции ТГ, но только в сердце *in situ* было отмечено значительное увеличение общей массы и содержания миозина. Авторы высказали предположение, что гипертрофия сердца при ДТЗ связана с усилением рабочей нагрузки на сердце. Эта концепция была недавно оспорена J. Bedotto и соавт. [29], которые нашли, что у крыс с индуцированным тиреотоксикозом сердечная гипертрофия и повышенная сократимость ЛЖ не уменьшались при одновременном назначении пропранолола, каптоприла или гидралазина. Таким образом, авторы заключили, что причиной развития тиреотоксической гипертрофии миокарда ЛЖ является повышенный синтез белка вследствие прямого действия избытка ТГ.

Гипертрофия ЛЖ при ДТЗ выражена умеренно, сочетается с дилатацией полостей сердца, что подтверждается данными эхокардиографии: утолщение задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, увеличение КДО, массы миокарда ЛЖ. Сократительная функция ЛЖ в это время в пределах нормы (АСЗСЛЖ, АМЖП, ФВ, ΔS , $V_{ср}$ не отличаются от показателей у здоровых), т.е. имеется нормокинетическая стадия "тиреотоксического сердца" [1, 15]. Гипертрофия образима при соответствующей тиреостатической терапии [50].

G. Kotova и соавт. [52] при сцинтиграфии миокарда с хлоридом таллия-201 у больных ДТЗ продемонстрировали, что сцинтиграфическая картина распределения изотопа была в общем однородна и указывала на диффузный или мелкоочаговый характер снижения метаболической активности кардиомиоцитов, описываемый при дистрофиях миокарда.

При длительном тяжелом течении тиреотоксикоза синтез белка понижается, развиваются дистрофия миокарда, кардиосклероз, СН. С развитием и прогрессированием СН снижается скорость кровотока, уменьшаются МО и систолический объем крови, повышается периферическое сопротивление сосудистого русла [6, 35]. На смену фазовому синдрому гипердинамией приходит фазовый синдром гиподинамии, характеризующийся увеличением периода напряжения за счет фаз асинхронного и изометрического сокращения при укороченном периоде изгнания. При эхокардиографии отмечается снижение сократительной функции миокарда ЛЖ (гипокинетическая стадия "тиреотоксического сердца") [1, 15].

Клиника, данные осмотра и инструментальных исследований

Наиболее частой жалобой больных ДТЗ является жалоба на учащенное сердцебиение, причиной которого в подавляющем большинстве случаев является синусовая тахикардия. "Своеобразное выражение лица сразу бросается в глаза, и в этот момент мы как бы рефлекторно начинаем прощупывать щитовидную железу и после этого исследуем пульс больного", — отмечают М. Юлес и И. Холло [26]. Тахикардия была, по-видимому, первым симптомом тиреотоксикоза, отмеченным врачами; наряду с зобом и экзофтальмом она вошла впоследствии в известную "мерзбургскую триаду" признаков этого заболевания. Особенностью тахикардии является то, что она, во-первых, не изменяется при перемене положения тела больного и не исчезает во время сна, во-вторых, имеется слабая реакция на терапию сердечными гликозидами и, в-третьих, даже незначительная физическая нагрузка резко увеличивает частоту сердцебиений, причем восстановление исходного ритма происходит гораздо медленнее, чем у здоровых лиц [12, 26]. По данным разных авторов [15, 43], синусовая тахикардия встречается у 42-78% больных ДТЗ. Отсутствие у некоторых больных тахикардии объясняется наличием у них врожденной или приобретенной брадикардии (спортемены) или истощением функции синусового узла с развитием синдрома его слабости при тяжелом течении тиреотоксикоза.

Хотя в генезе развития синусовой тахикардии при ДТЗ важную роль играет повышенная активность симпатико-адреналовой системы, в последние годы все больше внимания уделяется прямому хронотропному действию избытка ТГ на проводящую систему сердца. В частности, при тиреотоксикозе вследствие нарушений энергетических процессов и изменения функции калий-натриевого насоса происходит ускорение спонтанной диастолической деполяризации в клетках синусового узла, что создает возможность более частой генерации импульсов в синусовом узле [6, 7].

На втором месте по частоте расстройств сердечного ритма при ДТЗ стоит мерцание предсердий (МП), которое выявляется в 9-22% случаев, тогда как его частота в общей взрослой популяции составляет 0,4% [8, 63, 71]. Частота МП увеличивается с возрастом, и у больных ДТЗ старше 60 лет достигает 25-57% [47, 71]. МП чаще встречается у мужчин с ДТЗ, а также при наличии Т₃-тиреотоксикоза [20]. Поскольку МП наблюдается в основном у пожилых больных токсическим зобом, установилось мнение, что сопутствующие тиреотоксикозу сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ГБ, пороки сердца, миокардиты) способствуют возникновению этого вида нарушения сердечного ритма. В этих случаях тиреотоксикоз является пусковым фактором [33, 48]. Однако при тиреотоксикозе есть все условия для возникновения мерцательной аритмии (МА) первичного генеза, что подтверждается появлением МП у молодых молодого возраста без сопутствующей патологии сердца, а также хорошо известным фактом, что у 60-90% больных ДТЗ с МП восстанавливается нормальный синусовый ритм после субтотальной резекции щитовидной железы (ШЖ) или адекватной тиреостатической терапии еще до начала применения антиаритмических препаратов [10, 57, 63]. В начале заболевания МП часто носит пароксизмальный характер и с развитием заболевания может перейти в постоянную форму [11]. Основными моментами, ведущими к сохранению МП после достижения стойкого эутиреоидного состояния, являются длительное сочетанное течение тиреотоксикоза и МП и тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность.

Патогенез МП при ДТЗ очень сложен и в настоящее время не до конца изучен. Предполагается, что определенную роль в развитии МА при тиреотоксикозе у больных без сопутствующей патологии миокарда могут играть как токсическое действие избытка ТГ, так и повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Большое значение имеет нарушение электролитного баланса, в частности, снижение содержания внутриклеточного калия в миокарде. Истощение нормотонной функции синусового узла вследствие уменьшения запасов субстрата автоматизма — ацетилхолина также ведет к развитию синдрома слабости синусового узла и переходу на патологический ритм [6, 7, 16, 55, 63].

Выделяют особую форму тиреотоксикоза, проявляющуюся тахисистолическими приступами МП на фоне нормального ритма или брадикардии, практически при отсутствии симптомов тиреотоксикоза. Основное диагностическое значение в этом случае имеет концентрация ТГ в крови во время пароксизма МП [22].

Помимо наиболее часто встречающихся вышеупомянутых расстройств сердечного ритма, при ДТЗ отмечаются трепетание предсердий (1,4%), экстрасистолия (5-7%) [15]. Желудочковые формы нарушения ритма возникают редко и, как правило, встречаются при сочетании ДТЗ с сердечно-сосудистыми заболеваниями; они сохраняются после достижения стойкого эутиреоза [54, 60]. Более высокая чувствительность предсердий к аритмогенному действию ТГ по сравнению с желудочками, по-видимому, может быть объяснена более высокой плотностью β -адренорецепторов в ткани предсердий или различной автономной иннервацией предсердий и желудочков [54, 60].

Для больных ДТЗ характерно повышение систолического АД при нормальном или пониженном диастолическом. Частота артериальной гипертензии возрастает у больных с тиреотоксикозом, вызванным токсическими аденомами, что, вероятно, объясняется более пожилым возрастом больных. Одной из причин развития систолической гипертензии при ДТЗ считают неспособность сосудистой системы приспособиться к значительному увеличению сердечного выброса и УО [51]. Кроме того, при тиреотоксикозе повышаются плазменная активность ренина и сывороточный уровень альдостерона, что может являться первичным почечным ответом на пониженное сосудистое сопротивление и уменьшенный эффективный внутриаартериальный объем [48]. При тяжелом течении тиреотоксикоза, а также при сопутствующей ГБ нередко выявляется как систолическая, так и диастолическая гипертензия.

Диагностика СН при тиреотоксикозе связана с определенными грудными, так как такие классические симптомы СН, как тахикардия и одышка, возникают уже в самом начале заболевания и являются результатом токсического действия ТГ на синусовый узел и дыхательный центр [11]. Кроме того, тиреотоксикоз ведет к слабости проксимальных и дистальных скелетных мышц, к которым относятся и межреберные мышцы, участвующие в акте дыхания, что способствует появлению одышки в отсутствие СН [35].

Развитие СН при ДТЗ может быть результатом собственного тиреотоксикоза, латентного заболевания сердца, декомпенсировавшегося в дальнейшем под действием избытка ТГ. Сочетания тиреотоксикоза и ИБС, ГБ, пороков сердца, а также усиления кардиальных расстройств у больных с пролапсом митрального клапана (ПМК) и ДТЗ [4, 35]. Исследования показывают, что до 90% больных с СН имеют МА [8]. Частота СН увеличивается с возрастом, что, по-видимому, связано с наличием сопутствующих заболеваний сердца. Вопрос о том, может ли тиреотоксикоз сам по себе, без предшествующей патологии миокарда, вызвать СН, длительное время остается дискуссионным. А. Cavallo и соавт. [32] сообщили о четких проявлениях застойной СН у детей при тяжелом течении тиреотоксикоза, симптомы которой полностью исчезали после нормализации тиреоидной функции, что подтверждает возможность ослабления функции "сердечного насоса" в отсутствие болезни сердца. СН может быть единственным клиническим проявлением тиреотоксикоза у пожилых с так называемой "апатической" формой ДТЗ [12].

СН при тиреотоксикозе развивается преимущественно по правожелудочковому типу, так как правый желудочек менее мощный, чем левый, и, кроме того, испытывает и систолическую, и диастолическую перегрузку, в то время как ЛЖ испытывает перегрузку только в диастолу [11]. СН при ДТЗ часто сопровождается накоплением транссудата в плевральных полостях [1].

Инфаркт миокарда при ДТЗ встречается редко [2, 31]. Чаще наблюдаются некоронарогенные некрозы миокарда в результате несоответствия между повышенной потребностью в кислороде и неспособностью сердечно-сосудистой системы адекватно увеличивать коронарный кровоток [14]. Иногда инфаркт миокарда может вызываться латентно протекающим коронарным атеросклерозом, отягощенным токсическим действием ТГ, особенно у больных пожилого возраста [19, 36].

При клиническом осмотре выявляется, что сердце при тиреотоксикозе не только работает ускоренно (120–140 в минуту), но и сила отдельных сокращений возрастает, что ощущается в виде приподнимающего сердечного толчка. Усиление сердечного толчка может быть также связано с похудением больных и утончением грудной стенки. Границы сердца увеличиваются влево, позднее, при присоединении СН, границы увеличиваются в обе стороны. Тоны сердца громкие, I тон на верхушке нередко усилен. В ряде случаев отмечается акцент II тона на легочной артерии, обусловленный гипертензией в малом круге кровообращения. Над верхушкой сердца, в точке Боткина и на легочной артерии прослушивается систолический шум. Шум над верхушкой объясняют, предположительно, дисфункцией папиллярных мышц, которая появляется во время тиреотоксикоза и исчезает при достижении эутиреоза. Наличие систолического шума на легочной артерии связано с ускорением кровотока. При тиреотоксикозе характерным является большая разница между систолическим и диастолическим АД (большим "пульсовым давлением", или "амплитудой пульса"). Больные ощущают биение пульса в области шеи, головы, живота. Увеличение УО и МО сердца вместе с ускоренным оттоком крови в направлении периферии во время диастолы создает известное сходство гемодинамики при тиреотоксикозе с гемодинамикой при недостаточности клапанов аорты, т.е. у больных тиреотоксикозом тоже наблюдается *pulsus celer et altus* на сонной и плечевой артериях [1, 11, 26].

На ЭКГ, помимо синусовой тахикардии, часто встречаются высокие, заостренные зубцы Р и Т. При прогрессировании болезни амплитуда зубцов Р и Т снижается, наблюдаются МП, экстрасистолия. При длительном течении тиреотоксикоза появляются признаки гипертрофии ЛЖ. Иногда можно видеть депрессию сегмента ST и отрицательный зубец Т. Изменения конечной части желудочкового комплекса могут наблюдаться как при отсутствии ангинозных болей, так и при наличии стенокардии: обычно они обратимы [8, 12].

Данные о рентгенологических изменениях при ДТЗ весьма неоднородны. Это, во-видимому, объясняется обследованием больных с разной длительностью и степенью тяжести тиреотоксикоза, отсутствием или наличием СН, сопутствующих заболеваний сердца. При легком течении тиреотокси-

коза рентгенограмма обычно нормальная. При тяжелом течении отмечаются увеличение обоих желудочков и выбухание *conus pulmonalis*. Выбухание *conus pulmonalis* и увеличение правого желудочка обуславливают митральную конфигурацию сердца при тиреотоксикозе, но в отличие от митрального стеноза при этом не обнаруживается увеличения левого предсердия (ЛП) в косых положениях. Если сердце достигает больших размеров, то обнаруживается застойное увеличение корней легких [8, 26].

При эхокардиографических исследованиях у больных с ДТЗ часто выявляется ПМК. Частота его составляет 18–41%, тогда как в общей популяции — 6–20% случаев [3, 15, 35]. У больных с токсическим узловым зобом частота ПМК не превышает среднюю по популяции [45]. По-видимому, имеется этиопатогенетическая связь между ПМК и ДТЗ, которая в настоящее время остается не до конца ясной. С одной стороны, у больных ДТЗ, по данным G. Kahaly и соавт. [44], отмечается усиленная продукция гликозаминогликанов в ретробульбарном пространстве, претибальной области и в сердечных клапанах. Увеличение секреции аккумуляции гликозаминогликанов в митральном клапане (МК) ведет к утолщению (> 5 мм) его створок. Такой МК носит название "максоматозного". С другой стороны, тиреотоксическая дистрофия миокарда, захватывая папиллярные мышцы, может вызвать снижение их тонуса и чрезмерное натяжение, что приводит к пролабированию створок МК в полость ЛП в период систолы ЛЖ. Неравномерность поражения дистрофическим процессом папиллярных мышц вызывает изолированный пролапс передней или задней створок МК [15]. Утолщение и деформация створок МК при ДТЗ, по мнению W. Dillmann [35], повышают вероятность клинических проявлений и осложнений ПМК в виде присоединения гнойной инфекции, в связи с чем рекомендуется проводить во время стоматологических и хирургических процедур профилактическое лечение больных ДТЗ с ПМК антибиотиками. Выраженность пролабирования створок зависит от ЧСС, так что при тахикардии степень его обычно увеличивается [25]. Если при достижении стойкого длительного эутиреоза ПМК сохраняется, значит он носит первичный (врожденный) характер.

Лечение

В основе терапии сердечно-сосудистых нарушений при ДТЗ лежит лечение тиреотоксикоза. Поэтому максимально быстрое достижение эутиреоидного состояния является первым лечебным мероприятием у всех больных.

В настоящее время существуют три основных метода лечения ДТЗ: медикаментозная терапия, хирургическое вмешательство — субтотальная резекция ЩЖ и лечение радиоактивным йодом.

Для медикаментозного лечения ДТЗ используются препараты — производные имидазола (мерказолил, метимазол) и метилтиоурацила (пропилтиоурацил), блокирующие синтез ТГ на уровне перехода моноидотирозина в диодтирозин. Препаратом выбора для более быстрой нормализации уровня ТГ в сыворотке крови может являться пропилтиоурацил, который, помимо ингибирования образования ТГ, подавляет монодейодирование T_4 на периферии и его конверсию в T_3 [62]. Начальная суточная доза мерказолила составляет 30–40 г, однако, по данным J. Stockigt [66], пожилые больные могут быть очень чувствительны и к низкой дозе, так что 2,5–5 мг карбимазола в день достаточно для обеспечения эутиреоидного состояния.

Длительный прием мерказолила у больных с МА, вызванной тиреотоксикозом, может привести к значительному урежению ЧСС и нормализации сердечного ритма. При наличии противопоказаний к длительной консервативной терапии (большие размеры щитовидной железы, симптомы сдавления крупных сосудов, трахеи и пищевода, непереносимость тиреостатиков, выраженная патология сердечно-сосудистой системы) после предварительной подготовки больные направляются на хирургическое лечение или на терапию радиоактивным йодом.

Терапия радиоактивным йодом ^{131}I проводится больным с тяжелой степенью сердечно-сосудистой недостаточности, при которой хирургическое вмешательство на ЩЖ рискованно. Предварительная подготовка в стационаре включает проведение мероприятий против СН, лейкопении, первой перевозбудимости. С целью истощения запасов T_4 и T_3 в ЩЖ и тем самым профилактики обострения тиреотоксикоза в результате радиационного тиреоидита в течение 4–8 нед назначаются тиреостатические препараты (мерказолил либо пропилтиоурацил). Препарат отменяется за 4–7 дней до измерения поглощения радиоактивного йода ЩЖ и назначения те-

рапелитической дозы [13]. В связи с повышенным поступлением ТГ в кровь после введения радиоактивного йода рекомендуется повторное назначение тиреостатиков и β-адреноблокаторов через 1 нед до момента полного проявления эффекта радиойодтерапии [21, 62].

В последние годы стали широко использовать блокаторы β-адренергических рецепторов (пропранолол, анаприлин, обзидан, индерал). Эти препараты снижают ЧСС, уменьшают сократительную способность миокарда. Уменьшение автоматизма предсердий и желудочков и снижение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости позволяют применять β-адреноблокаторы и в качестве антиаритмических препаратов [24]. β-Адреноблокаторы не влияют прямо на секрецию ТГ, а реализуют клинический эффект путем блокирования влияния симпатической нервной системы на сердце, что приводит к уменьшению работы сердца и понижению потребности миокарда в кислороде. Кроме того, эти препараты незначительно влияют на метаболизм ТГ, способствуя превращению T_4 в неактивную форму T_3 — реверсивный T_3 . Прием пропранолола *per os* приводит к пику действия в пределах 1–2 ч после приема. Период полувыведения 3 ч. Средняя суточная доза колеблется от 40 до 120–160 мг и назначается в 3–4 приема по 40 мг, однако в большинстве случаев суточная потребность в этом препарате ниже [5, 30, 40].

Показаниями к назначению пропранолола являются стойкая тахикардия, не поддающаяся лечению тиреостатиками; нарушения сердечного ритма в виде экстрасистол, МА; стенокардия; СН, связанная с усилением силы сердечных сокращений [12].

При назначении больным β-адреноблокаторов учитывают индивидуальную чувствительность и результаты предварительного проведенных функциональных проб под контролем ЭКГ. Признаками адекватности дозы являются уменьшение тахикардии, болевых ощущений в области сердца, отсутствие побочных эффектов. На фоне комплексной терапии β-адреноблокаторами в течение 5–7 дней наступает отчетливый положительный эффект, улучшается общее состояние больных, снижается ЧСС, уменьшаются или исчезают экстрасистолы, тахисистолическая форма МА переходит в нормо- или брадисистолическую, а в отдельных случаях восстанавливается синусовый ритм, уменьшаются или исчезают боли в сердце. Назначение β-адреноблокаторов оказывает положительное действие на состояние больных, которые ранее лечились тиреостатическими препаратами без особого эффекта, и позволяло в ряде случаев значительно уменьшить дозу мерказолила [22].

У больных с тиреотоксикозом концентрация пропранолола в крови ниже чем у лиц, находящихся в эутиреоидном состоянии, вследствие снижения биодоступности препарата и повышения его клиренса. По мере достижения эутиреоза печеночный клиренс понижается, в результате чего изменяется эффект назначаемой первоначально дозы [5].

При применении пропранолола может возникнуть ряд серьезных побочных эффектов, в частности, этот препарат противопоказан при блокадах сердца, беременности, хронической обструктивной пневмонии, бронхиальной астме, хроническом бронхите, аллергическом рините, потенциальных гипогликемиях, болезни Рейно и других артериопатиях [9, 24]. В случае острой необходимости допустимо применение кардиоселективных β-адреноблокаторов (метопролол, атенолол), однако следует помнить, что их селективность относительна. Также применяются β-адреноблокаторы с длительным периодом полувыведения (надолол, атенолол, метопролол), которые назначаются 1 раз в сутки [41].

Попытка использовать пропранолол как монотерапию для лечения ДТЗ не дала обнадеживающих результатов и в настоящее время этот вид терапии не рекомендуется. Длительная ремиссия при лечении одними только β-адреноблокаторами, по данным D. Gefner и соавт. [41], наблюдается в 15–30% случаев. Применение пропранолола не изменяет действия ТГ на метаболизм миокарда, и его назначение не исключает развитие гипертрофии и дилатации сердца [22]. Необходимо помнить, что в результате действия β-адреноблокаторов, уменьшающих ЧСС и нормализующих вегетативные функции организма, может создаваться ложное впечатление компенсации [30].

Больным, которым противопоказано лечение β-адреноблокаторами, а также при сочетании ДТЗ и стенокардии, по мнению G. Kahaly и соавт. [44], допустимо назначение блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем, коринфар).

Лечение больных с сердечно-сосудистой недостаточностью включает диету с ограничением соли и жидкости, постельный режим, уменьшение объемной нагрузки диуретиками, такими, как фуросемид или лазикс внутривенно, и контроль ЧСС [11]. Применение пропранолола в лечении та-

ких больных опасно из-за его отрицательного изотропного действия и возможности ухудшения сократительной функции миокарда и усиления СН. У этих больных положительный эффект наблюдается при сочетании применения пропранолола (не более 30–40 мг/сут) и сердечных гликозидов при тахисистолической форме МП. Такое сочетание позволяет перевести ее в нормосистолическую форму [15].

Больным ДТЗ при возникновении МА и СН показано применение сердечных гликозидов. Наличие синусовой тахикардии без признаков застоя не является показанием к назначению сердечных гликозидов, поскольку они не уменьшают ЧСС у больных с тиреотоксикозом и могут вызвать большие изменения на ЭКГ (резкое снижение ST, деформация зубца T) [11].

Лечение следует начинать с внутривенного введения (строфантин, коргликон), после уменьшения симптомов СН следует перевести больного на прием гликозидов внутрь (дигоксин, изоланид). Однако это лечение должно проводиться с осторожностью, так как “тиреотоксическое сердце” имеет повышенную чувствительность к токсическому действию сердечных гликозидов, в связи с чем используются меньшие, чем обычно, дозы. Некоторая степень резистентности к сердечным гликозидам при ДТЗ может легко привести к передозировке. Причины этого явления не до конца ясны, но, по мнению W. Dillmann [36] и K. Woebber [71], это может быть связано с увеличенным клиренсом: изменениями в объеме распределения, изменением кривой зависимости доза — эффект, а также с необходимостью ингибировать увеличенное количество натрийтранспортов единиц в сердечной мышце. Комбинация пропранолола и дигоксина может иногда иметь преимуществ из-за синергичного действия на время внутрижелудочковой проводимости и рефрактерный период атриовентрикулярного узла [24]. В тех случаях, когда МА не устраняется после проведенного тиреостатического или оперативного лечения, при достижении стойкого эутиреоидного состояния показана антиаритмическая терапия, включая дефибрилляцию.

Риск развития артериальной тромбоэмболии у больных с тиреотоксическим МП требует рассмотрения вопроса о необходимости антикоагулянтной терапии. Профилактическая антикоагулянтная терапия (дикумарин, синкумар) уменьшает частоту случаев эмболии у больных с МА, но влечет за собой повышенный риск геморрагических осложнений, что у некоторых больных может превышать риск тромбоэмболии. В настоящее время выделены некоторые клинические и эхокардиографические признаки, предсказывающие повышенный риск артериальной тромбоэмболии у больных с МП ревматического происхождения; это — возраст старше 50 лет, наличие артериальной гипертензии в анамнезе, предшествующая тромбоэмболия, недавно развившаяся СН, увеличение ЛП, выраженная дисфункция ЛЖ и персистенция МП после восстановления эутиреоидного состояния [25, 33]. Вследствие увеличения плазменного клиренса связанных с витамином К свертывающих факторов при ДТЗ используются меньшие, чем обычно, дозы дикумарина, необходимые для увеличения протромбинового времени. По мере достижения эутиреоза может возникнуть необходимость в увеличении дозы дикумарина, лечение которым продолжается до восстановления синусового ритма [71].

W. Dillmann [35] не рекомендует применение вазодилаторов, так как сосудистое русло уже исходно дилатировано у больных ДТЗ.

Для нормализации метаболических процессов в миокарде назначают препараты, улучшающие коронарный кровоток (хурантил, компламин), усиливающие пластическое и энергетическое обеспечение потребностей миокарда (кокарбоксилаза, оротат калия, панангин, аспаркам, поляризующая смесь, витамины, ретаболит) [9].

В последние годы для предоперационной подготовки больных ДТЗ используется плазмаферез, который обеспечивает выведение из организма циркулирующих ТГ, удаление патологических антител, нормализацию аутоиммунного статуса. Плазмаферез показан при тиреотоксикозе тяжелого течения и при непереносимости тиреостатических препаратов. У больных под влиянием плазмафереза нормализуются функциональная способность миокарда и кровоток в ЦЖ [18].

Правильное лечение ДТЗ и его кардиальных проявлений приводит к выздоровлению и восстановлению трудоспособности у большинства больных. В тех случаях, когда после достижения стойкого эутиреоза остаются выраженные сердечно-сосудистые нарушения, больным рекомендуются наблюдение у эндокринолога и кардиолога и соответствующая терапия.

1. Акимов Ю. И., Казакова Г. И. // Кардиология. — 1985. — № 7. — С. 121-122.
2. Амбулаторная помощь эндокринному больному / Под ред. А. С. Ефимова. — Киев, 1988.
3. Бочкова Д. Н., Разина Т. Ю., Соболев Ю. С., Десятниченко В. М. // Кардиология. — 1983. — № 8. — С. 40-43.
4. Ванин Л. Н. Изучение функции щитовидной железы у больных с нарушениями ритма сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
5. Вербова Н. И., Лебедева Е. А. // Пробл. эндокринол. — 1985. — № 2. — С. 9-13.
6. Гальбер Л. М., Кандрор В. И. Тиреотоксическое сердце. — М., 1972.
7. Горобец В. Ф., Коробченко З. А., Матвеев Е. Г., Бирюков А. П. // Тер. арх. — 1986. — № 10. — С. 100-104.
8. Елисеев О. М., Хилькин А. И. // Там же. — 1976. — № 4. — С. 134-148.
9. Калинин А. П., Неймарк М. И., Каменев А. А. // Вопросы эндокринологии. — М., 1984. — С. 111-120.
10. Кедров А. А., Сомова Л. В. // Тер. арх. — 1984. — № 9. — С. 62-66.
11. Кишинский Е. Л., Славина Л. С. Поражения сердца при эндокринных заболеваниях. — М., 1972.
12. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
13. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. — Л., 1950.
14. Левина Л. И., Соколова Н. В. // Тер. арх. — 1977. — № 4. — С. 63-67.
15. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — Л., 1989.
16. Литвиненко А. Ф., Лисянская С. М. // Врач. дело. — 1989. — № 1. — С. 22-27.
17. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология: Пер. с англ. — М., 1991. — Т. 1-2.
18. Неймарк И. И., Антонович Ю. А. // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 4. — С. 18-21.
19. Пархимович Р. М. // Кардиология. — 1979. — № 3. — С. 116-123.
20. Рахматуллин И. Г. // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 5. — С. 38-41.
21. Спасищева В. Г. // Тер. арх. — 1986. — № 10. — С. 139-144.
22. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология: (Проблемы фармакотерапии). — М., 1983.
23. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989.
24. Харкевич Д. А. Фармакология. — 4-е изд. — М., 1993.
25. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. — М., 1993.
26. Юлес М., Холло И. Диагностика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний: Пер. с венгер. — Будапешт, 1967.
27. Ansell J. E. // The Thyroid. — 6-th Ed. / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1991. — P. 785-792.
28. Bahouth S. W. // J. biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P. 15863-15869.
29. Bedotto J. B., Gay R. G., Graham S. D. et al. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1989. — Vol. 248. — P. 632-636.
30. Buchinger W., Lindner W., Miesmer M. et al. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 185-187.
31. Carey D., Hurst J. W., Silverman M. E. // Amer. J. Cardiol. — 1992. — Vol. 70. — P. 833-834.
32. Cavallo A., Joseph C. J., Casta A. // Amer. J. Dis. Child. — 1984. — Vol. 138. — P. 479-482.
33. DeSanctis R. W. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 2-9.
34. Dillmann W. H. // Amer. J. Med. — 1990. — Vol. 88. — P. 626-630.
35. Dillmann W. H. // The Thyroid. — 6-th Ed. / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1991. — P. 759-770.
36. Dillmann W. H. // Ann. thorac. Surg. — 1993. — Vol. 56. — P. 9-15.
37. Dillmann W. H., Hartong R. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 10-15.
38. Dratman M. B. // J. theor. Biol. — 1974. — Vol. 46. — P. 255.
39. Feldman T., Borow K. M., Sarne D. H. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1986. — Vol. 7. — P. 967-974.
40. Gasinska T., Prochaczek F., Jarczok K. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 192-195.
41. Geffner D., Hersman J. // Amer. J. Med. — 1992. — Vol. 93. — P. 61-68.
42. Insel P. A. // Amer. J. Hypertens. — 1989. — Vol. 2. — P. 112-118.
43. Kahaly G., Bischoff S., Beyer J. et al. // The Various Types of Hyperthyroidism / Eds D. Reinwein, P. C. Scriba. — Munich, 1990. — P. 301-304.
44. Kahaly G., Mohr-Kahaly S., Hellermann J. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 67-71.
45. Kahaly Mohr-Kahaly S. // The American Thyroid Association: Annual Meeting, 68-th. — Chicago, 1994. — P. 64.
46. Klein I., Hong C. // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 77. — P. 1694-1698.
47. Klein I. // Amer. J. Med. — 1990. — Vol. 88. — P. 631-637.
48. Klein I., Ojamaa K. // J. clin. Endocr. — 1992. — Vol. 75. — P. 339-342.
49. Klein I., Ojamaa K., Powell S. // Hosp. Formulary. — 1993. — Vol. 28. — P. 848-858.
50. Klein I., Ojamaa K. // J. clin. Endocr. — 1994. — Vol. 78. — P. 1026-1027.
51. Klein I., Ojamaa K. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 16-21.
52. Kotova G., Gerasimov G. // Ibid. — P. 54-56.
53. Levey G. S., Klein I. // Amer. J. Med. — 1990. — Vol. 88. — P. 642-647.
54. Lombardi G., Biondi B., Fazio S. et al. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 86-91.
55. Machill K., Scholz G. H. // Ibid. — P. 76-83.
56. Mintz G., Pizzarello R., Klein I. // J. clin. Endocr. — 1993. — Vol. 73. — P. 146-150.
57. Nakazawa H., Fukugawa N., Ishikawa N. et al. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 72-75.
58. Ojamaa K., Balkam C., Klein I. // Ann. thorac. Surg. — 1993. — Vol. 56. — P. 561-567.
59. Oppenheimer J. H. // The Thyroid. — 6-th Ed. / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1991. — P. 204-224.
60. Policar R., Burger A. G., Scherrer U. et al. // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 1435-1441.
61. Ridgway E. C. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 60-66.
62. Ross D. S. // Trends Endocr. Metab. — 1993. — Vol. 4. — P. 281-285.
63. Scriba P. C. // The Various Types of Hyperthyroidism / Eds D. Reinwein, P. C. Scriba. — Munich, 1990. — P. 182-184.
64. Seitz H., Dümmler K., Müller S. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 46-49.
65. Silva J. E., Landsberg L. // The Thyroid. — 6-th Ed. / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — Philadelphia, 1991. — P. 816-823.
66. Stockigt J. R. // Med. J. Aust. — 1993. — Vol. 158. — P. 770-774.
67. Taola M., Inuli M. // J. molec. Cell. Cardiol. — 1983. — Vol. 15. — P. 565.
68. Theilen E., Wilson W. // J. appl. Physiol. — 1967. — Vol. 22. — P. 207-210.
69. Vassy R., Yin Y. L., Perret G. Y. // Heart and Thyroid. — Wien, 1994. — P. 165-168.
70. Williams L., Lefkowitz R., Watanabe A. et al. // J. biol. Chem. — 1977. — Vol. 252. — P. 2787-2789.
71. Woelke K. // New Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 94-97.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале "Проблемы эндокринологии" публикуются статьи по клинической и экспериментальной эндокринологии, содержащие новые данные. Журнал печатает статьи только по собственно эндокринологической проблеме (гистология, физиология, биохимия, первичная патология эндокринной системы).

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами:

1. На 1-й странице указываются инициалы, фамилия автора, название статьи, лаборатория (отдел) и учреждение, из которого выходит статья, звание и ученая степень руководителя лаборатории (отдела) и учреждения.

2. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи подписывается всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса и телефона (служебного или домашнего).

3. Объем оригинальной работы не должен превышать 7 стр. машинописного текста, заметок из практики — 3, лекций — 8-10, обзора литературы — 18-20, рецензий, хроники — 3, персоналий — 1-2. При подготовке обзорных статей просьба ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания.

4. Объем графического материала минимальный. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими, чертежи, графики и диаграммы выполнены тушью на миллиметровой бумаге. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения "верх", "низ".

5. На отдельном листе прилагаются подрисовочные подписи в порядке нумерации рисунков. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к фотографиям надо указать степень увеличения, метод окраски (или импрегнации) препарата.

6. План построения статей должен быть следующим: краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи и задачи настоящего исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы по пунктам, список цитированной литературы, резюме.

7. Резюме, объемом 2/3 стр., должно обеспечить понимание главных положений статьи и того нового, что в ней содержится. Составляется резюме по следующей схеме: тема, объекты, характер и цель работы; методики, использованные в работе (в тех случаях, когда они новые или необходимы для понимания сути и особенностей содержания статьи); основные теоретические и экспериментальные результаты работы. При этом предпочтение следует отдавать новым и проверенным фактам, результатам длительных исследований, важных для решения практических вопросов. Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, результатом одного наблюдения или целой серии, привести пределы точности, надежности, интервалы

достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье. При оформлении резюме указываются фамилии всех авторов и название статьи.

8. Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте.

9. Цитаты, приводимые в статье, выверяются и на полях заверяются автором. В сноске указывается источник (название, издание, год, том, выпуск, страница).

10. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

11. Автор должен разметить в статье все формулы и отдельные символы.

12. Измерения приводятся по системе СИ, по шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. Названия ферментов тканевых препаратов, буферов суспензионных сред и экспериментальных методов (за исключением ЭПР, ЯМР, ЦД, ДОВ) не сокращаются. Химические элементы и простые неорганические соединения следует обозначать химическими формулами. Названия органических соединений можно заменять формулами, если они короче названия и ясно показывают его структуру. Как правило не допускаются сокращения, в которые наряду с русскими буквами входят символы атома в латинской транскрипции. В таких случаях всю аббревиатуру следует писать либо латинскими буквами, либо по-русски без сокращений.

13. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). В список литературы включаются работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7-8 лет и только в отдельных случаях — более ранние работы.

В лекциях библиографические ссылки в тексте не приводятся. К таким статьям прилагается литература, рекомендуемая по данному вопросу и расположенная в алфавитном порядке без номеров.

14. В списке цитируемой литературы указываются: а) для книг — фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, страницы "от" и "до"; б) для журнальных статей — фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, номер, страницы "от" и "до"; в) для диссертаций — фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания.

15. При публикации переработанных статей указывается дата поступления переработанного экземпляра в редакцию.

16. Редакция оставляет за собой право редактирования статей.

Статьи следует направлять по адресу: 117819 Москва ГСП-7, Научный проезд, 6, издательство "Медицина", редакция журнала "Проблемы эндокринологии". Тел. 120-40-33.

Редакция журнала "Проблемы эндокринологии"

Редактор Л. П. Поленова
Технический редактор Н. А. Шлак

Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор А. Д. Абрамова

Оператор компьютерной
верстки А. В. Чирков

Сдано в набор 29.06.95 Подписано в печать 07.08.95. Формат 60 × 88 ¹/₈.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 5,88. Усл. кр. отт. 7,72.
Уч. изд. л. 7,49. Заказ 663

Ордена Трудового Красного Знамени
Издательство "Медицина" Москва 101000, Петроверигский пер. 6/8
Журнал издается в традиционной и электронной версиях
Оригинал-макет и электронная версия изготовлены в компании ЭЛЕКТРОНИНФОРМ, тел., факс (095) 120 80 82
Отпечатано в Подольской типографии ЧПК
142110, г. Подольск ул. Кирова, 25

MERCK

Мерк - ведущая фирма в Европе
в области лечения щитовидной железы



*ОТ ДИАГНОЗА
ДО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ С НАМИ*

Йодид
Гормоны щитовидной железы

Эутирокс®

Левотироксин (L-T₄)

Стандартный препарат для всех показаний

Новотирал®

Левотироксин (L-T₄) + Лиотиронин (L-T₃)

**Терапия зоба при нарушениях
конверсии T₄/T₃, профилактика
рецидива после резекции зоба**

Йодтирокс®

Левотироксин (L-T₄) 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

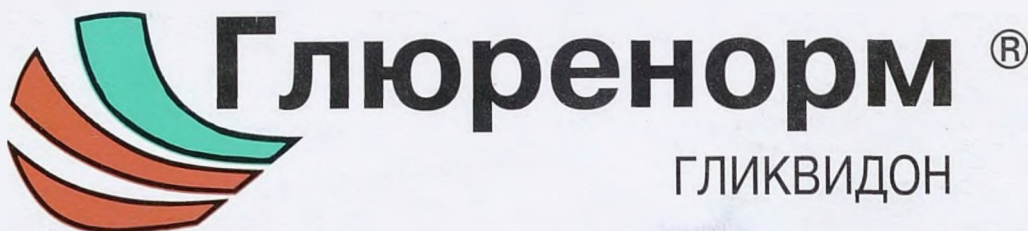
Бюро в Москве:

123610, Москва, Краснопресненская наб. 12

Гостиница "Международная-2", № 1232

Телефон: 253-19-12, 253-12-32,

Телефакс: 253-18-86



**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