

ПРОБЛЕМЫ

ЭНДОКРИНОЛОГИИ

3
1748838

6

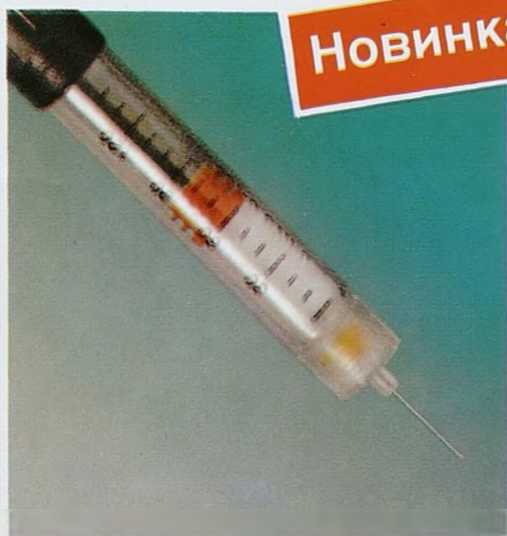
Том 41·1995
МОСКВА
МЕДИЦИНА

Полная программа инсулинов

Характеристика	Человеческие инсулины	Новинка	Инсулины животного происхождения
Инсулин	Патроны по 1,5 мл Концентрация 100 ЕД/мл	Флаконы по 10 мл Концентрация 40 ЕД/мл	Флаконы Концентрация 40 ЕД/мл
Нормальные инсулины	Берлинсулин® Н Нормаль Пен	Берлинсулин® Н Нормаль U-40	
Комбинированные инсулины	Берлинсулин® Н 10/90 Пен	Берлинсулин® Н 10/90 U-40	
	Берлинсулин® Н 20/80 Пен	Берлинсулин® Н 20/80 U-40	
	Берлинсулин® Н 30/70 Пен	Берлинсулин® Н 30/70 U-40	Б-Инсулин S.C. Берлин-Хеми Б-Инсулин Берлин-Хеми
	Берлинсулин® Н 40/60 Пен	Берлинсулин® Н 40/60 U-40	
Базальные инсулины	Берлинсулин® Н Базаль Пен	Берлинсулин® Н Базаль U-40	

Лечить сахарный диабет индивидуально

БерлиПен®



Новинка

Всю необходимую информацию об инсулинах, наличие их на складах, а также каталог других препаратов фирмы "Берлин - Хеми АГ" можно заказать по адресу:

**117198, Москва,
Ленинский проспект, 131/1
"Парк-Плейс Москва",
апартаменты 212, 213.
Телефоны: 956-57-71, 956-57-72.
Факс: 956-57-73.**

BERLIN-CHEMIE AG

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 41

ноябрь—декабрь

№ 6

Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1955 г.

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.
КАСАТГИНА 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)
УТРУМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:



СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Суркова Е. В., Анциферов М. Б. Роль программ обучения в лечении больных сахарным диабетом II типа 4
- Калинин А. П., Сидорова О. П., Камынина Т. С. Сегрегационный анализ диффузного токсического зоба 6
- Свириденко Н. Ю., Майорова Н. М., Назаров А. Н., Арбузова М. И., Мищенко Б. П., Герасимов Г. А. Использование препарата йодированного масла (липиодол) в районах с умеренной йодной недостаточностью 8
- Тюльпачев А. Н., Булатов А. А., Петеркова В. А., Воеводз П. Н., Елизарова Г. П. Соматотропин в исследовании функциональных резервов соматотрофов у детей с низкорослостью 11
- Соколов Е. И., Заев А. П., Хованская Т. П., Жижилина С. А., Петрин С. В., Разин А. С., Филонов В. К. Влияние инсулиновой нагрузки на некоторые гормонально-метаболические параметры у больных с гипоталамическим синдромом 16
- Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Марова Е. И., Мельниченко Г. А. Гиперпролактинемия с преобладанием высокомолекулярного иммунореактивного пролактина: различие в регуляции уровня высокомолекулярной и мономерной форм в крови 19
- Гончаров Н. П., Трофимов В. М., Гаврилов А. Г., Воронцов В. И., Колесникова Г. С. Уровень глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов в отдаленные сроки после адреналэктомии 23

Заметки из практики

- Куряева Т. Л., Ремизов О. В. Гипогликемии у детей с сахарным диабетом, преднамеренно индуцированные инсулином 27

В помощь практическому врачу

- Древал А. В. Профилактика и лечение диабетической макроангиопатии (Лекция) 29

Экспериментальная эндокринология

- Фиделина О. В., Горбатюк О. С., Краснов И. Б., Акмаев И. Г. Реакция паравентрикулярного ядра гипоталамуса и дорсального ядра вагуса крыс на изменения гравитационной среды 35
- Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Колесников О. Л., Костин Ю. К., Колесникова А. А., Скобелева Н. А., Вязовский И. А., Лифшиц Р. И. Гипогликемизирующий эффект стрессорных воздействий и их использование для профилактики сахарного диабета в эксперименте 38

Обзоры

- Трошина Е. А., Герасимов Г. А., Александрова Г. Ф. Молекулярно-патогенетические аспекты диагностики рака щитовидной железы 42

Хроника

- Анциферов М. Б., Рябчун М. Открытие Диабетологической образовательной программы для врачей-эндокринологов Москвы по проблемам сахарного диабета II типа 47

Юбилей

- П. А. Вундер (к 90-летию со дня рождения) 48

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Surkova, Ye. V., Antsiferov, M. B. Role of training programs in the treatment of patients with type II diabetes mellitus 4
- Kalinin, A. P., Sidorova, O. P., Kamynina, T. S. Segregation analysis of diffuse toxic goiter 6
- Sviridenko, N. Yu., Mayorova, N. M., Nazarov, A. N., Arbuzyova, M. I., Mischenko, B. P., Gerasimov, G. A. Use of lipidol, an iodinated oil preparation, in regions with moderate iodine deficiency 8
- Tyulpakov, A. N., Bulatov, A. A., Peterkova, V. A., Volevodz, N. N., Yelizarova, G. P. Growth hormone releasing factor and assessment of growth hormone reserve in children 11
- Sokolov, Ye. I., Zayev, A. P., Khovanskaya, T. P., Zhizhina, S. A., Petrin, S. V., Razin, A. S., Filonov, V. K. Insulin loading and some hormonal metabolic parameters in patients with the hypothalamic syndrome 16
- Bulatov, A. A., Makarovskaya, Ye. Ye., Marova, Ye. I., Melnichenko, G. A. Hyperprolactinemia with the predominance of high-molecular immunoreactive prolactin: Differences in the regulation of the levels of high-molecular and monomer forms in the blood 19
- Goncharov, N. P., Trofimov, V. M., Gavrilov, A. G., Vorontsov, V. I., Kolesnikova, G. S. Levels of glucocorticoids and adrenal androgens in remote periods after adrenalectomy 23

Clinical Notes

- Kurayeva, T. L., Remizov, O. V. Hypoglycemia deliberately induced by insulin in diabetic children 27

Guidelines for the Practitioner

- Dreval, A. V. Prevention and treatment of diabetic microangiopathy: A lecture 29

Experimental Endocrinology

- Fidelina, O. I., Gorbatyuk, O. S., Krasnov, I. B., Akmayev, I. G. Reactions of the paraventricular hypothalamic nucleus and dorsal nucleus of vagus of rats to changes in the gravitational environment 35
- Volchegorsky, I. A., Tselikman, V. E., Kolesnikov, O. L., Kostin, Yu. K., Kolesnikova, A. A., Skobeleva, N. A., Vyazovsky, I. A., Lifshits, R. I. Hypoglycemic effect of stress exposures and their use for experimental prevention of diabetes mellitus 38

Review of Literature

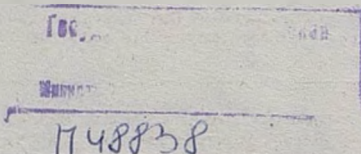
- Troshina, Ye. A., Gerasimov, G. A., Alexandrova, G. F. Molecular pathogenetic aspects in the diagnosis of thyroid cancer 42

Current Events

- Antsiferov, M. B., Ryabchun, M. Diabetologic Training Program for endocrinologists of Moscow devoted to type II diabetes mellitus 47

Anniversary

- P. A. Wunder (on the occasion of the 90th birthday anniversary) 48



Спонсоры:

**Boehringer
Ingelheim**



**Берингер
Ингельхайм**

ELY Lilly

**«Эли Лилли»
(США)**

Адрес редакции журнала:

117819 Москва, ГСП-7
Научный проезд, 6
Издательство "Медицина"
Тел. 120-40-33

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

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

Художественный редактор *Н. И. Корнуова*
Корректор *А. Д. Абрамова*

Оператор компьютерной
верстки *А. В. Чирков*

Сдано в набор 15.09.95. Подписано в печать 20.10.95. Формат 60 × 88 ¹/₈.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 5,88. Усл. кр. отт. 7,84.
Уч. изд. л. 7,34. Заказ 944

Орден Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101000, Петровверигский 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

© Е. В. СУРКОВА, М. Б. АНЦИФЕРОВ, 1995

УДК 616.379-008.641:331.108.45

Е. В. Суркова, М. Б. Анциферов

РОЛЬ ПРОГРАММ ОБУЧЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

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

Согласно данным Минздравмедпрома РФ, число больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) в России в настоящее время составляет 1,6 млн. Обеспечение эффективного лечения ИНЗСД представляет значительную проблему для отечественного здравоохранения в плане как количественных показателей, так и качества лечебной помощи. Успешная терапия данного заболевания невозможна без изменения образа жизни больного. Процесс лечения затрагивает такие существенные стороны образа жизни, как питание, физическая активность, контроль массы тела, и продолжается в течение всей жизни. В связи с этим эффективность традиционного терапевтического подхода к ИНЗСД недостаточно высока [1].

По мнению специалистов, мотивации на контроль и лечение диабета невозможно добиться без обучения. В ряде исследований продемонстрировано выраженное стойкое положительное влияние структурированных программ лечения и обучения при ИНЗСД как на метаболические показатели, так и на поздние осложнения [3–5].

Наилучший эффект дают программы с четко разработанной структурой (структурированные), т.е. имеющие разделение на учебные "единицы" (темы), а внутри них — на учебные "шаги" (этапы) со строгой регламентацией объема и последовательности изложения, постановкой учебных целей для каждого занятия и содержащие необходимый набор педагогических приемов, направленных на усвоение, повторение и закрепление знаний и навыков, включая использование определенного наглядного материала.

Несмотря на то что подобные программы, созданные с участием специалистов различного профиля (диабетологов, психологов, диетологов), в настоящее время широко используются во всем мире, применение программы в конкретных условиях каждой страны, отдельной клиники требует адаптации и оценки эффективности по ряду параметров.

Следует отметить основные компоненты, необходимые для успешного внедрения системы обучения в практику работы органов здравоохранения.

Прежде всего следует сразу выбирать для внедрения проверенные, хорошо зарекомендовавшие себя программы, эффективность которых доказана правильно организованными научными исследованиями.

Далее необходимо правильно оценить имеющуюся материальную базу для организации обучения (помещения, медицинский персонал, ла-

бораторная база, наглядные пособия); сделать выбор адекватной модели обучения.

И, наконец, важнейшее значение имеет наличие специально подготовленных, профессионально обученных медицинских кадров (для нашей страны преимущественно врачей-эндокринологов).

В Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) РАМН в 1990 г. была внедрена программа для больных ИНЗСД, не получающих инсулина, и проведена ее сравнительная проспективная комплексная оценка.

Материалы и методы

Обследовано 117 больных ИНЗСД, направлявшихся в ЭНЦ РАМН из районных поликлиник для участия в исследовании по обучению. Все больные по своему состоянию соответствовали критериям ВОЗ для ИНЗСД и не получали инсулина. Больные с терминальными стадиями диабетической ретинопатии, нефропатии, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, резким снижением зрения, слуха и психическими нарушениями в исследование не включались. Больные с признаками инсулинодефицита (ацетонурия, интенсивная потеря массы без соблюдения низкокалорийной диеты), которые нуждались в назначении инсулина, в исследовании также не участвовали.

Часть больных ($n = 40$) составили контрольную группу. Этим больным в течение года обучение не проводилось, и они оставались под наблюдением районных эндокринологов. Остальные больные были рандомизированно разделены на две группы и прошли обучение с использованием одной и той же программы, однако организация процесса обучения была различной. Одна из групп проходила цикл лечения и обучения в условиях стационара на базе отделения терапии диабета ЭНЦ РАМН (группа "стационарное обучение", $n = 39$), другая — в амбулаторных условиях (группа "амбулаторное обучение", $n = 38$). Следует пояснить, что необходимость адаптации программы к амбулаторным условиям обусловлена тем, что больной ИНЗСД является в основном амбулаторным больным, наблюдается эндокринологом или терапевтом поликлиники по месту жительства, а также меньшей стоимостью обучения в амбулаторных условиях.

Для организации амбулаторного обучения на базе ЭНЦ РАМН был образован специализированный дневной стационар.

За основу системы обучения была принята программа лечения и обучения (ПЛО) для больных инсулиннезависимым сахарным диабетом, разработанная сотрудниками медицинской клиники Университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия), одобренная ВОЗ и адаптированная к отечественным условиям.

Основными принципами ПЛО являются:

1) преимущественное применение немедикаментозных методов лечения (диетотерапия, при отсутствии противопоказаний — повышение физической активности, снижение массы тела для больных с ее избытком);

2) определение индивидуальных терапевтических целей:

а) для больных старше 65 лет — устранение симптомов гипергликемии, влияющих на самочувствие, предупреждение острых осложнений диабета (диабетической комы, гипогликемии при приеме пероральных сахаропонижающих препаратов);

б) для больных моложе 65 лет наряду с вышеперечисленными целями — достижение компенсации углеводного обмена.

Характеристики основных и контрольной групп перед началом исследования

Группа	Возраст, годы	Продолжительность диабета, годы	Индекс массы тела, кг/м ²	HbA _{1c} , %	Количество больных, принимающих пероральные препараты, %
Стационарное обучение (n = 39)	54,1 ± 1,6	7,5 ± 1,0	28,6 ± 0,7	10,0 ± 0,3	74,4
Амбулаторное обучение (n = 38)	55,3 ± 1,4	8,7 ± 1,3	29,5 ± 0,7	9,9 ± 0,4	73,7
Контрольная (n = 40)	55,4 ± 1,6	7,3 ± 1,2	29,7 ± 0,6	10,0 ± 0,4	72,5

на (близких к нормальным цифр гликемии) для предупреждения микрососудистых осложнений.

Данный подход соответствует критериям компенсации для больных ИНЗСД, разработанным Европейской группой по выработке стратегии в области ИНЗСД [2].

Для обеих категорий больных важной целью является также профилактика широко распространенных при ИНЗСД поражений нижних конечностей;

3) самоконтроль глюкозурии (или гликемии), а также ряда других параметров (массы тела, для больных, принимающих пероральные сахарпонижающие препараты, — количество таблеток, по показаниям — артериальное давление).

Общая продолжительность программы 18 ч (4 занятия по 4 и 2 ч — индивидуальные беседы с больными). Занятия проводились врачом-эндокринологом с использованием группового метода обучения (группы состояли из 5–7 больных) либо в течение 2-недельной госпитализации (группа "стационарного обучения"), либо во время 4 амбулаторных визитов с недельным интервалом (группа "амбулаторного обучения"). Специального подбора больных по образовательному уровню, возрасту, наличию осложнений и др. не делалось.

Занятия включали следующие темы:

- общая информация о диабете;
- самоконтроль;
- диета;
- уход за ногами;
- физическая активность;
- поведение при сопутствующих заболеваниях;
- поздние осложнения диабета.

Каждое занятие включало как теоретические, так и практические аспекты, а также элементы тренировки. Диетологические рекомендации были предельно ясными, простыми для восприятия и базировались на изложении принципов низкокалорийной диеты (без подсчета калорий) путем разделения продуктов на 3 группы: низкокалорийные, употребление которых не требует ограничений; высококалорийные продукты и простые углеводы, которых следует избегать; продукты умеренной калорийности (рекомендуется употреблять в ограниченном количестве).

Рекомендовался также принцип дробности питания: прием пищи не менее 5 раз в день с небольшим объемом углеводов в каждом.

Больных обучали самоконтролю глюкозурии с помощью тест-полосок "Диабур-тест" ("Берингер Мангейм", Германия). В случаях отклонения индивидуального почечного порога от среднего в сторону как низкого, так и высокого, больным давались индивидуальные рекомендации с учетом терапевтических целей. В дальнейшем больным предписывалось проведение самоконтроля глюкозурии дважды в неделю в случае атлюкозурии и чаще — при наличии глюкозы в моче (с обязательным анализом причин появления глюкозурии и самостоятельными мероприятиями по его устранению — коррекция диеты и др.). Определялись критерии, когда больной должен обратиться к врачу. В случае необходимости проведения контроля гликемии (при определении соответствующих индивидуальных целей контроля углеводного обмена в пределах 7–8 ммоль/л) больные использовали тест-полоски "Глюкохром Д" (Россия—Германия) или систему "Диаскан" ("Берингер Ингельхайм Фарма", Австрия).

После занятия, посвященного питанию, проводился анализ показателей гликемии, глюкозурии, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и принималось решение о дальнейшей тактике лечения. Ряду больных отменяли пероральные сахарпонижающие препараты.

Все больные были повторно обследованы через 12 мес после ПЛО. Кроме стандартных клинических и метаболических параметров, регистрировали некоторые медико-социальные показатели, а также характеристики связанного с диабетом поведения больных.

Кроме больных, на занятиях присутствовали врачи-эндокринологи, которые проходили обучение в рамках Диабетологической образовательной программы по пробле-

мам сахарного диабета II типа, проводимой ЭНЦ РАМН совместно с фирмой "Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ" (Вена).

Результаты и их обсуждение

Важнейшие клинические параметры двух основных и контрольной групп перед началом исследования были идентичны (табл. 1).

Через год от начала исследования было отмечено достоверное снижение индекса массы тела (масса тела (кг)/рост (м); норма до 25 кг/м²) в обеих группах с обучением (средняя абсолютная потеря массы составила около 4 кг). В контрольной группе изменений индекса массы тела в течение года не отмечалось. Показатели углеводного и липидного обмена в результате обучения достоверно улучшились и через год могли быть определены как "приемлемые" (HbA_{1c}) или "хорошие" (общий холестерин) согласно консенсусу Европейской группы по выработке стратегии лечения ИНЗСД (табл. 2).

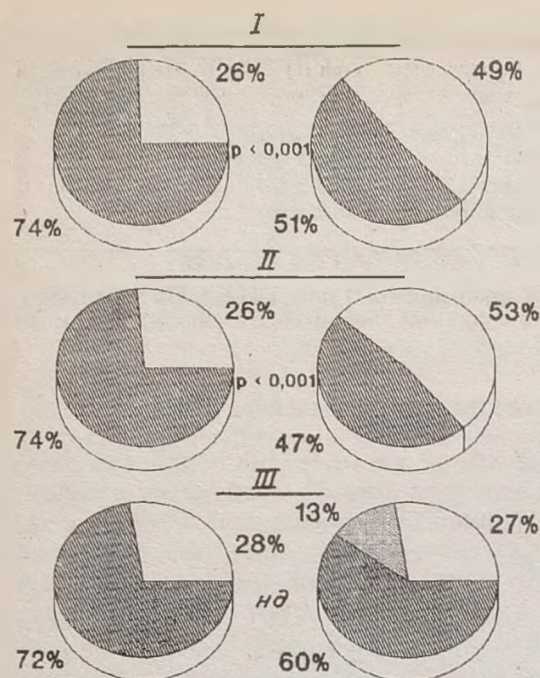
Исходно пероральные сахарпонижающие препараты (в 100% — препараты сульфонилмочевин) получали около 75% больных каждой группы. Программа обучения, ориентированная преимущественно на немедикаментозные методы лечения, позволила в течение года отменить эти препараты примерно у 30% больных и снизить дозу еще у 50% от числа первоначально их получавших на фоне улучшения состояния компенсации углеводного обмена (см. табл. 2). В контрольной группе препараты не были отменены ни одному больному, равно как не снижена их доза. Напротив, 12,5% больных всех группы через год от начала исследования были переведены на прием инсулина в дополнение или взамен пероральной терапии. Однако такая смена тактики лечения, как видно из табл. 2, не привела к улучшению состояния углеводного обмена (см. рисунок).

Таблица 2

Динамика метаболических показателей у больных основных и контрольной групп в ходе исследования

Группа	HbA _{1c}		Общий холестерин	
	исходно	через год	исходно	через год
Стационарное обучение (n = 39)	10,0 ± 0,3	9,0 ± 0,2 (p < 0,01)	5,4 ± 0,2	4,5 ± 0,2 (p < 0,01)
Амбулаторное обучение (n = 38)	9,9 ± 0,4	8,5 ± 0,3 (p < 0,001)	5,4 ± 0,3	4,6 ± 0,2 (p < 0,01)
Контрольная (n = 40)	10,0 ± 0,4	10,4 ± 0,4 (ns)	5,3 ± 0,2	5,4 ± 0,3 (ns)

Примечание. ns — недостоверно.



Методы лечения больных до и после ПЛО.

Слева — исходные данные, справа — спустя год.
I — стационарное обучение, II — амбулаторное обучение, III — контроль. nd — недостоверно.
Светлый сектор — диета, заштрихованный линейками — пероральные сахаропонижающие препараты, заштрихованный точками — инсулин.

О других результатах ПЛО (влиянии ее на медико-социальные параметры, показатели поведения больных, связанного с диабетом) мы предполагаем сообщить в дальнейшем.

Высокая эффективность основанного на ПЛО терапевтического подхода к ИНЗСД заставляет искать пути более широкого ее внедрения в практику здравоохранения. Этому во многом способствует реализация Диабетологической образовательной программы для врачей-эндокринологов, проводимой с 1995 г. на базе ЭНЦ РАМН.

Выводы

1. Структурированная программа лечения и обучения является более эффективным терапевтическим подходом по сравнению с традиционным в лечении больных ИНЗСД. Применение структурированной программы позволи-

ло достоверно снизить массу тела и улучшить метаболические показатели у больных ИНЗСД, не получающих инсулина, а также поддержать достигнутый эффект в течение года наблюдения.

2. Программа, ориентированная преимущественно на немедикаментозные методы лечения, дала возможность отменить пероральные сахаропонижающие препараты примерно у 30% больных, снизить их дозу еще у 50% от числа первоначально получавших пероральную терапию, а также полностью избежать назначения инсулина в группах, прошедших обучение, что не было достигнуто при традиционном подходе.

3. Сравнение амбулаторного и стационарного вариантов обучения выявило, что первый по эффективности (степень компенсации углеводного и липидного обмена, снижение массы тела) не уступает стационарному, являясь в то же время более доступным организационно для больных и амбулаторного звена медицинской помощи, а также экономически более приемлемым для здравоохранения в целом.

4. Самоконтроль за показателями глюкозурии/гликемии, проводимый больными в соответствии с намеченной программой, способствует достижению и поддержанию у них стойкой компенсации углеводного обмена. Безопасно и обоснованно провести отмену пероральных сахаропонижающих препаратов и осуществить перевод больного на диетотерапию в амбулаторных условиях можно только при проведении больным самоконтроля углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Суркова Е. В., Майоров А. Ю. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 6. — С. 48—51.
2. A Desktop Guide for the Management of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM): Screening, Diagnosis, Monitoring, Education, Treatment, Self-Monitoring // European NIDDM Policy Group. — Mainz, 1993.
3. Davidson J., Van der Zwaard R., Cox C. et al. // Diabet. Care. — 1984. — Vol. 7. — P. 25.
4. Kronsbein P., Muhlhauser I., Venhaus A. et al. // Lancet. — 1988. — Vol. 17. — P. 1407—1411.
5. Scott R., Beaven D., Stafford J. et al. // Diabetes Educator. — 1984. — N 10. — P. 36—39.

Поступила 07.06.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-07

А. П. Калинин, О. П. Сидорова, Т. С. Камынина

СЕГРЕГАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого обусловлены биологическим эффектом тиреоидных гормонов и катехоламинов. Нередко он наблюдается в ряде поколений в одной

семье [2]. Учитывая наличие семейных случаев ДТЗ, нельзя исключить роль наследственных факторов в его развитии. Определение роли наследственности как одного из этих факторов включает установление модели наследования за-

Распределение семей пробандов, больных ДТЗ, по числу детей (S) и числу больных детей (r) — тип брака родителей Aa × Aa

№ п/п	S	r
1	2	1
2	2	1
3	2	1
4	2	1
5	2	1
6	2	1
7	2	1
8	2	1
9	2	1
10	3	1
11	3	1
12	3	1
13	3	2
14	3	2
15	4	1
16	4	1
17	4	2
18	5	2
19	5	1
20	5	1
21	6	1
22	7	1
23	7	1
Всего...	80	27

где N — число семей, в которых обнаружены больные.

$$\sigma = \sqrt{\frac{p(1-p)}{S-N}}$$

$$t = \frac{\bar{p}-p}{\sigma}$$

где p — наблюдаемая сегрегационная частота, $\bar{p}$ — ожидаемая сегрегационная частота.

Если t больше удвоенного стандартного отклонения, то гипотеза об аутосомно-рецессивном или аутосомно-доминантном типе наследования отвергается.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлено распределение семей пробандов, больных ДТЗ, по числу детей и числу больных детей при типе брака родителей Aa × aa. Как показано, в большинстве семей 2 детей, в трех семьях по 3 ребенка и в двух — по 5 детей. Во всех семьях, кроме одной, состоящей из 5 детей, сибсы пробандов здоровы.

При использовании метода единичной регистрации Вайнберга в семьях с предполагаемым аутосомно-доминантным типом наследования наблюдаемая сегрегационная частота равна:

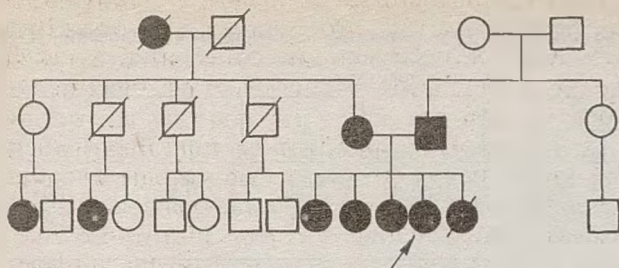
$$p = \frac{12-11}{31-11} = 0,05$$

$$\sigma = 0,048$$

$$t = \frac{0,5-0,05}{0,048} = 9,4$$

Различие достоверно ($p < 0,05$). Следовательно, гипотеза об аутосомно-доминантном типе наследования не подтверждается.

В табл. 2 представлено распределение семей пробандов, больных ДТЗ, по числу детей и числу больных детей при типе брака родителей



Родословная семьи О.

Светлый кружок — женщина, светлый квадрат — мужчина, темные кружок и квадрат — больные ДТЗ, стрелкой указан пробанд, зачеркнутые символы — умершие члены родословной.

болевания. Следует выяснить, является заболевание моногенным или мультифакториальным (болезнь с наследственным предрасположением). Определение двухаллельной монолокусной модели наследования проводится с помощью сегрегационного анализа.

Целью настоящего исследования являлось определение модели наследования ДТЗ путем исключения или подтверждения моногенной гипотезы его наследования, предполагая, что в этиологии играют определенную роль один доминантный ген (аутосомно-доминантный тип наследования) или два рецессивных аллеля (аутосомно-рецессивный тип наследования).

Материалы и методы

Обследованы члены 34 семей пробандов, у которых верифицирован ДТЗ. Анализировали только семьи с 2 сибсами и более, типом брака родителей Aa × aa, Aa × Aa. Сегрегационная частота в семьях с двумя пораженными рассматриваемым заболеванием родителей не изучалась, так как выявлена только одна такая семья с 5 детьми. Все дети в этой семье больны ДТЗ. В данной родословной он наблюдался в трех поколениях (см. рисунок). Не учитывались семьи с пораженными родственниками второй и третьей степени родства.

Для проведения сегрегационного анализа применен метод неполной регистрации Вайнберга (простая, единичная регистрация). При использовании данного метода наблюдаемая сегрегационная частота определяется как отношение больных сибсов пробандов ко всем сибсам [1, 3]:

$$p = \frac{r-N}{S-N}$$

Таблица 1

Распределение семей пробандов, больных ДТЗ, по числу детей (S) и числу больных детей (r) — тип брака родителей Aa × aa

№ п/п	S	r
1	2	1
2	2	1
3	2	1
4	2	1
5	2	1
6	2	1
7	3	1
8	3	1
9	3	1
10	5	1
11	5	2
Всего...	31	12

Сегрегационные частоты и их оценка при гипотезе об аутосомно-доминантном и аутосомно-рецессивном наследовании ДТЗ

Тип брака родителей	Число семей	Тип наследования	Сегрегационный анализ						
			сегрегационные частоты			σ	2σ	t	p
			p	P	$P - p$				
Аа × аа	11	Аутосомно-доминантный	0,05	0,5	0,45	0,048	0,096	9,4	< 0,05
Аа × Аа	23	Аутосомно-рецессивный	0,07	0,25	0,18	0,03	0,14	6	< 0,05

Аа × Аа. Как видно, большую часть составляют семьи с 2 детьми, в пяти семьях — по 3 детей, в трех — по 4 ребенка и в трех — по 5 детей, в двух — по 7 детей и в одной 6 детей. По 1 sibсу было поражено в четырех семьях. В остальных семьях sibсы пробандов здоровы.

Наблюдаемая сегрегационная частота равна:

$$p = \frac{27 - 23}{80 - 23} = 0,07.$$

$$\sigma = 0,03,$$

$$t = \frac{0,25 - 0,07}{0,03} = 6.$$

Различие достоверно ($p < 0,05$). Таким образом, гипотеза об аутосомно-рецессивном типе наследования не подтверждается.

Следовательно, проведенный анализ семей пробандов, больных ДТЗ, не позволил выявить соответствия заболевания моногенной модели, несмотря на существование семейных случаев болезни. При этом выявлены семьи, в которых болен один из родителей и его ребенок, а также семьи с пораженными sibсами и здоровыми родителями. 32% (11 семей) составили семьи с возможным аутосомно-доминантным типом наследования. В 15% семей (4 из 34) родители здоровы, больны только sibсы. В этих семьях возможно предположить аутосомно-рецессивный тип наследования болезни. Другие исследуемые семьи представлены единичными случаями заболевания. Таким образом, семьи (11 семей из 15 семейных случаев ДТЗ), в которых вероятным является аутосомно-доминантный тип наследования, выявляются почти в 3 раза чаще.

Для сегрегационного анализа использован только метод единичной регистрации Вайнберга, так как обследованы семьи не всех пробандов, проживающих в Московской области. Хотя семьи с пораженными родителями значительно преобладают над семейными случаями заболева-

ния со здоровыми родителями пробандов, отмечаемая сегрегационная частота при типе брака родителей Аа × аа (0,05) ниже, чем при типе брака родителей Аа × Аа (0,07). Отличие от ожидаемой сегрегационной частоты также выше в семьях с предполагаемым аутосомно-доминантным типом наследования. В то же время различие между наблюдаемой и ожидаемой сегрегационной частотой статистически достоверно (табл. 3).

Выводы

1. Проведенное исследование статистически значимо подтвердило предположение о том, что ДТЗ не является моногенным заболеванием. Повидимому, он имеет мультифакториальную природу.

2. Учитывая значительное число семей с наличием заболевания у родителей и их детей, нельзя исключить роль главного гена в развитии ДТЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н. П., Захаров А. Ф., Иванов В. И. Медицинская генетика. — М., 1984.
2. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1986.
3. Эфроимсон В. Н. Введение в медицинскую генетику. — М., 1968.

Поступила 03.02.95

A. P. Kalinin, O. P. Sidorova, T. S. Kamynina - SEGREGATION ANALYSIS OF DIFFUSE TOXIC GOITER

Summary. The authors discuss segregation analysis of diffuse toxic goiter based on 34 histories selected for the proband. In 11 families one of the parents and the child were ill, in 23 the proband's parents were healthy. Weinberg's method of solitary registration was used. No correspondence of the monogenic model of disease inheritance was observed for families with the hypothesized autosomal dominant and autosomal recessive types of inheriting.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 615.31:546.15].03.07

Н. Ю. Свириденко, Н. М. Майорова, А. Н. Назаров, М. И. Арбузова, Б. П. Мищенко, Г. А. Герасимов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ЙОДИРОВАННОГО МАСЛА (ЛИПИДОЛ) В РАЙОНАХ С УМЕРЕННОЙ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

В настоящее время существует несколько альтернативных методов профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний и эндемического зоба. С одной стороны, они предусматривают использование йодированных продуктов пита-

ния: йодированной соли, воды, хлебопекарных изделий, кормов для животных, с другой — прием лекарственных препаратов йода, таких, как антиструмин, липиодол. Последний представляет собой препарат медленно всасываемого

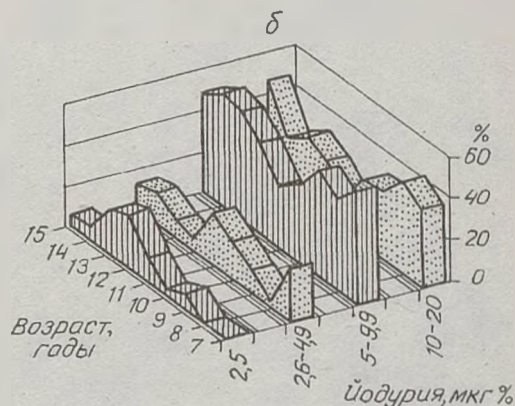
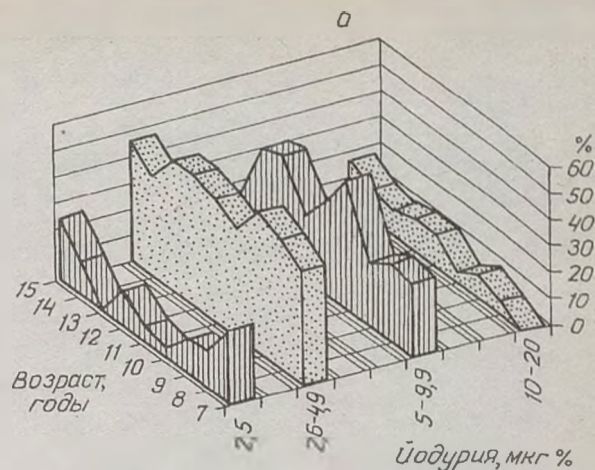
йодированного масла, содержащий 38% органического йода, связанного с жирными кислотами растительного макового масла. 1 мл препарата содержит 200 мг йода. Жирные кислоты депонируются в жировой ткани, обеспечивая пролонгированный эффект липиодола. Препарат используется по многим эндемическим очагам мира [4–7], обусловленных в основном тяжелой йодной недостаточностью. Накоплен обширный опыт по внутримышечному применению йодированного масла. Одна инъекция препарата обеспечивает организм йодом в течение 2–3 лет. Значительно меньше данных имеется о пероральном применении препарата, а также о его использовании в районах с легкой и средней степенью йодного дефицита. В 1990 г. Всемирная организация здравоохранения утвердила в качестве одной из основных задач ликвидацию йоддефицитных заболеваний к 2000 г. Программа по ликвидации эндемического зоба включает тотальный мониторинг дефицита йода во всех областях страны [2, 3]. В соответствии с программой было решено провести изучение эпидемиологической обстановки в Московской области. Одним из первых был выбран Павлово-Посадский район, который ранее не считался йоддефицитным. Павлово-Посадский район находится в 67 км от Москвы. Экологическая обстановка в районе довольно благоприятная. Этот район можно использовать в качестве контроля по отношению к промышленным районам или районам, пострадавшим от радиоактивного загрязнения вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Обследование было проведено на территории города Павловский Посад и с. Рахманово.

Материалы и методы

В феврале 1993 г. в Павловском Посаде и в мае 1993 г. в с. Рахманово проведено выборочное обследование школьников в возрасте от 7 до 14 лет (335 человек в селе и 452 человека в городе). Клиническое обследование включало осмотр, пальпацию щитовидной железы с учетом размеров по классификации О. В. Николаева, определение структуры, размеров и объема щитовидной железы с помощью ультразвукового исследования. Объем щитовидной железы рассчитывался по формуле: $[(ШП \cdot ДП \cdot ТП) + (ШЛ \cdot ДЛ \cdot ТЛ)] \cdot 0,479$ = объем, где ШП, ДП, ТП, ШЛ, ДЛ, ТЛ — соответственно ширина, длина и толщина правой и левой долей железы; 0,479 — коэффициент поправки на эллипсоидность. В качестве нормативных были использованы данные, полученные в районах с нормальным обеспечением йодом [1]. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определяли с помощью системы "Амерлайт" (в лаборатории гормонального анализа центра, руководитель — проф. Н. П. Гончаров).

Йодная обеспеченность была исследована путем определения концентрации йода в разовой порции мочи церий-арсенидовым методом. Содержание йода в моче при использовании данной методики выражается в мкг% на 100 мл мочи. Нормальный уровень экскреции йода составляет 10–20 мкг%. Содержание йода в моче при легкой степени йодной недостаточности колеблется от 5 до 10 мкг%, при средней степени — от 2,5 до 5 мкг%, при тяжелой составляет менее 2,5 мкг%. Статистическую обработку результатов проводили на персональной ЭВМ с использованием *t*-критерия Стьюдента.

После анализа данных обследования детям был назначен пероральный прием липиодола в дозе 1 мл (200 мг). Контрольное обследование проводилось в разные сроки наблюдения (через 1, 2 нед, 1, 3, 9 мес после приема липиодола).



Процентное соотношение числа детей различных возрастных групп, имеющих нормальную и нарушенную экскрецию йода с мочой.

а — с. Рахманово, б — Павловский Посад.

Результаты и их обсуждение

Медиана показателей экскреции йода с мочой у школьников города колебалась от 4,5 до 9,2 мкг%, у школьников села — от 3,8 до 5,8 мкг%, что свидетельствовало о наличии йодной недостаточности у детского населения Павлово-Посадского района.

При изучении процентного соотношения детей разных возрастных групп, имеющих нормальную и нарушенную экскрецию йода с мочой, было показано, что большинство детей села имели легкую (от 15 до 50%) и среднюю (от 38 до 54%) степень йодной недостаточности и только от 4 до 16% детей имели нормальную экскрецию йода с мочой и от 0 до 28% — тяжелую степень йодной недостаточности. Дети, проживающие в городе, имели в основном нормальную (от 19 до 45%) экскрецию йода и легкую степень йодной недостаточности (от 30 до 55%) и только от 3 до 26% детей имели среднюю и от 3 до 26% — тяжелую степень йодного дефицита (см. рисунок).

По данным клинического обследования, функциональное состояние щитовидной железы у детей расценено как эутиреоидное. При исследовании содержания сывороточного ТТГ в 6 (3,5%) случаях уровень ТТГ превышал норму и в

Таблица 1

Частота зоба (в %) по данным волюметрии у детей различных возрастных групп, проживающих на с. Рахманово и в Павловском Посаде Московской области

Мест-ность	Возраст, годы							
	7	8	9	10	11	12	13	14
Город	44 (41)	41,4 (58)	46,8 (62)	44 (77)	46,5 (43)	40,7 (54)	35,6 (45)	31 (39)
Село	61 (18)	58,5 (41)	56,3 (48)	55,3 (47)	55,6 (54)	52 (31)	44 (25)	43 (35)

Примечание. В скобках — абсолютное число.

1 (0,5%) случае был ниже нормы. Средний уровень ТТГ составил 1,63 мЕД/мл.

У детей с. Рахманово увеличение щитовидной железы I—II степени по данным пальпации выявлено с высокой частотой (от 28 до 71%), причем с возрастом частота встречаемости диффузного увеличения щитовидной железы I—II степени увеличивалась. III степени увеличения щитовидной железы выявлено не было. Узлы были обнаружены у 2 (0,56%) учащихся в возрасте от 11 до 14 лет. По результатам ультразвукового обследования увеличение размеров щитовидной железы встречалось также в большом проценте случаев (от 43 до 61). При сравнении частоты увеличения щитовидной железы по данным волюметрии у городских и сельских детей было показано, что во всех возрастных группах частота зоба у жителей села была достоверно выше ($p < 0,001$), чем у жителей города, что соответствовало и более низкой экскреции йода с мочой (табл. 1).

Таким образом, результаты исследования, проведенного нами в Павлово-Посадском районе, свидетельствуют о наличии легкой степени йодной недостаточности у детей, проживающих в городе, и средней степени — у детей сельской местности. В связи с тем что на момент исследования обеспечить население йодированными продуктами питания не представлялось возможным, а однократное назначение йодированного масла позволяло обеспечить бесперебойное снабжение организма йодом в течение длительного времени, повышая достоверность результатов исследования, детям был назначен липиодол в дозе 200 мг. У 2 детей в первые 3 дня после приема препарата наблюдались кожная сыпь и зуд, которые бесследно прошли. Других побочных явлений за весь период наблюдения не отмечалось.

Мы исследовали динамику экскреции йода с мочой у детей Павловского Посада после приема липиодола в разные сроки наблюдения, а также экскрецию йода с мочой у здоровых лиц, проживающих в районе с достаточным содержанием йода (контрольная группа).

У здоровых лиц на 2-й день после приема препарата медиана экскреции йода с мочой повысилась до 325 мкг%, к 5-му дню она снизилась до 83 мкг%, через месяц она составляла 11 мкг%. У детей Павловского Посада медиана ренальной экскреции йода в 1-ю и 2-ю недели после приема липиодола оставалась высокой (38,8 и 30 мкг% соответственно; до приема 8,1 мкг%), к

3-му месяцу она снизилась до 15 мкг%. Через 9 мес она также оставалась выше нижней границы нормы — 1,3 мкг%, т.е. дети были обеспечены йодом в течение всего периода наблюдения.

Уровень ТТГ через 9 мес после приема липиодола составлял 1,28 мЕД/мл, что было достоверно ниже ($p < 0,05$) исходного. У 5 (4%) детей уровень ТТГ был выше нормы и у 3 (2) — ниже нормы. Через 12 мес у 2 детей из 5 уровень ТТГ снизился до нормальных значений.

По данным волюметрии частота зоба у детей Павлово-Посадского района через 9 мес после приема липиодола заметно снизилась (табл. 2).

Таким образом, мы показали, что Павлово-Посадский район Московской области имеет явный дефицит йода, более выраженный в сельской местности. Однократный прием липиодола, содержащего 200 мг йода, нормализует йодный обмен в течение 9 мес. За наблюдаемый период мы не получили побочных эффектов на введение йода, за исключением двух случаев аллергических реакций. Назначение липиодола в целях профилактики и лечения эндемического зоба позволяет значительно уменьшить частоту увеличения щитовидной железы.

Выводы

1. Павлово-Посадский район Московской области является районом умеренной йодной эндемии, более выраженной в сельской местности.

2. Однократное назначение липиодола, содержащего 200 мг йода, позволяет обеспечить нормальную экскрецию йода с мочой в течение 9 мес после его приема.

3. Пероральное применение липиодола в районах с умеренной йодной недостаточностью существенно снижает распространенность зоба, не вызывая побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Гутекуст Р. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 26—27.
2. Ледов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А. и др. // Там же. — 1992. — № 3. — С. 6—15.
3. Назаров А. Н., Герасимов Г. А. // Там же, — № 4. — С. 58—61.
4. Bautista A., Barker P. A. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1982. — Vol. 35. — P. 127—134.
5. Eltom M., Karlsson F. A. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61. — P. 1112.
6. Maberli G. F., Corcoran J. M., Eastman C. J. // Clin. Endocrinol. — 1982. — Vol. 17. — P. 253—259.
7. Thilly C. H., Delange G. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1973. — Vol. 39. — P. 1196.

Поступила 23.03.95

Таблица 2

Частота зоба (в %) по данным волюметрии у детей различных возрастных групп с. Рахманово и Павловского Посада через 9 мес после приема липиодола

Мест-ность	Возраст, годы							
	7	8	9	10	11	12	13	14
Город	32	28	29	24	22	25,6	22	18
Село	47	43,6	38,6	37	37,5	35	30	24

Summary. Lipiodol, an iodinated oil preparation, is used in many regions of the world characterized by severe iodine deficiency. The aim of this research was to assess the efficacy of this preparation in regions with slight and medium iodine insufficiency. A single dose of lipiodol containing 200 mg iodine was administered to children aged 7 to 14 living in a region with moderate iodine deficiency, 452 of these living in town and 335 in the country. According to volumetry, the incidence of thyroid enlargement varied from 43 to 61% for different age groups and was reliably higher

($p < 0.001$) in the rural residents. The median of renal excretion of iodine varied from 4.5 to 9.2 μg in the urban schoolchildren and from 3.8 to 5.8 μg in the rural ones. One week after lipiodol administration this value was 38.8, two weeks postadministration it was 30 μg , in 3 months it was 16, and in 9 months 11.3 μg . The incidence of thyroid enlargement has appreciably decreased and varied from 18 to 47% in different age groups. Hence, a single intake of lipiodol containing 200 mg of iodine ensures normal iodine excretion with the urine for 9 months since the drug administration and essentially reduces the prevalence of goiter in regions with moderate iodine insufficiency. Lipiodol may be recommended as an alternative method of iodine prophylaxis for regions with slight and moderate iodine deficiency.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616-056.231-053.2-092:616.432-008.6

А. Н. Тюльпаков, А. А. Булатов, В. А. Петеркова, Н. Н. Волеводз, Г. П. Елизарова

СОМАТОЛИБЕРИН В ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ СОМАТОТРОФОВ У ДЕТЕЙ С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ

Детское отделение (зав. — проф. В. А. Петеркова) и лаборатория белковых гормонов (зав. — проф. А. А. Булатов) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В последние годы благодаря внедрению препаратов, синтезированных с применением технологии рекомбинантной ДНК, коренным образом изменились возможности заместительной терапии больных с недостаточностью гормона роста (ГР). Параллельно можно отметить значительный прогресс в изучении патогенеза нарушений синтеза и секреции этого гипофизарного гормона. В соответствии с современными представлениями: функция соматотрофов гипофиза регулируется двумя основными факторами — рилизинг-гормоном гормона роста (соматолиберин, ГР-РГ) и соматостатином [12]. Именно посредством этих гипоталамических пептидов и реализуют свой эффект фармакологические соединения с адренергическим и дофаминергическим действием, уже давно используемые в клинической практике для оценки функциональных резервов соматотрофов [15]. После открытия и последующего синтеза ГР-РГ человека и его аналогов [11, 18] появилась возможность прямой стимуляции секреции ГР, что позволяет более точно локализовать уровень поражения системы гипоталамус — соматотрофы и открывает перспективы альтернативного лечения соматотропной недостаточности.

В настоящей работе при обследовании детей с выраженной задержкой роста нами сопоставлены результаты оценки соматотропных резервов гипофиза с помощью стимулятора центральных α_2 -адренорецепторов клофелина и специфического стимулятора функции соматотрофов ГР-РГ.

Материалы и методы

Обследовано 34 ребенка, поступивших в клинику с подозрением на недостаточность ГР (гипофизарный нанизм):

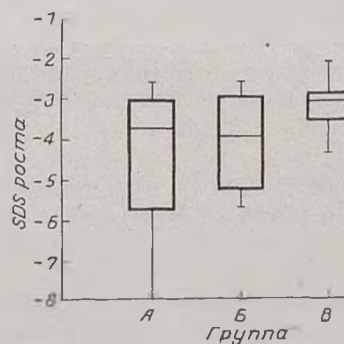


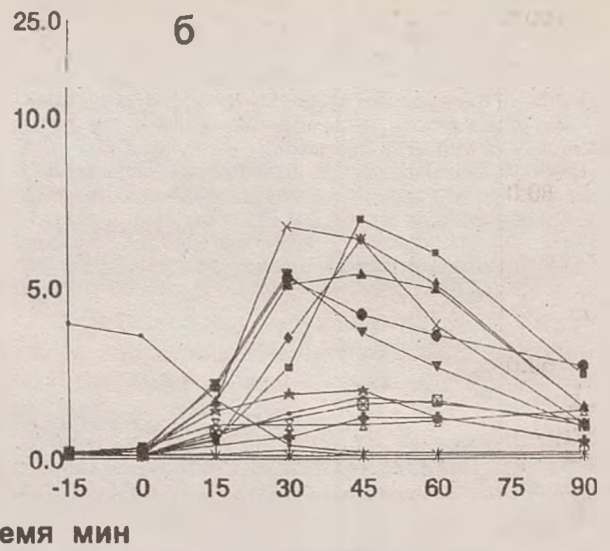
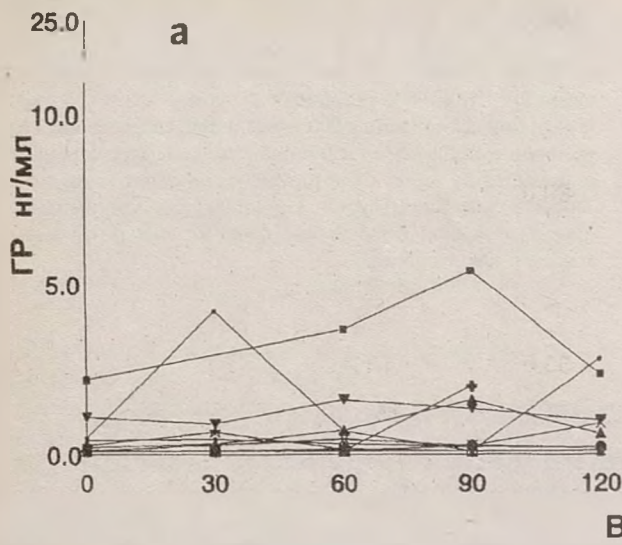
Рис. 1. SDS роста к хронологическому возрасту у больных в группах А, Б и В.

Возраст, SDS роста и пиковые концентрации ГР при пробах с клофелином и ГР-РГ в обследованных группах

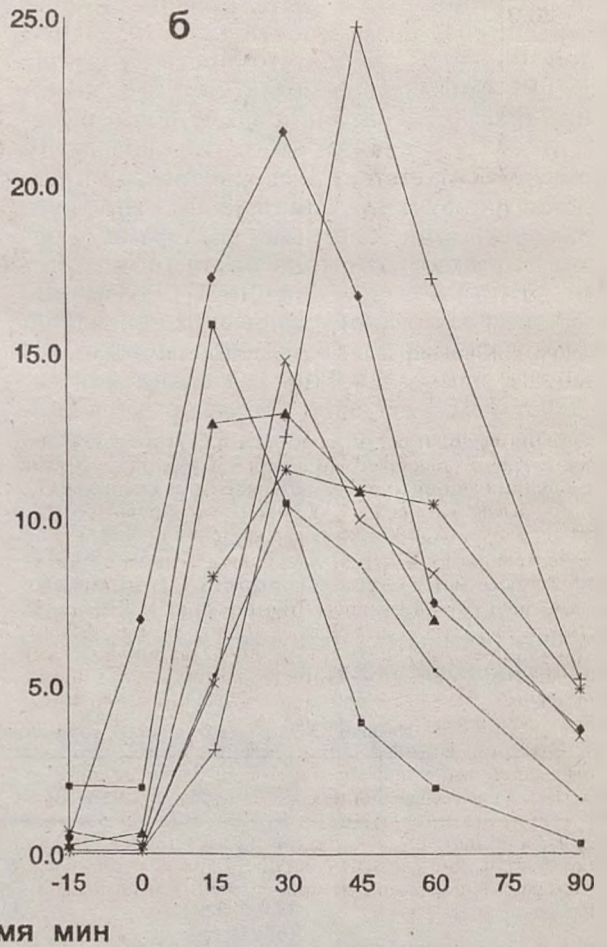
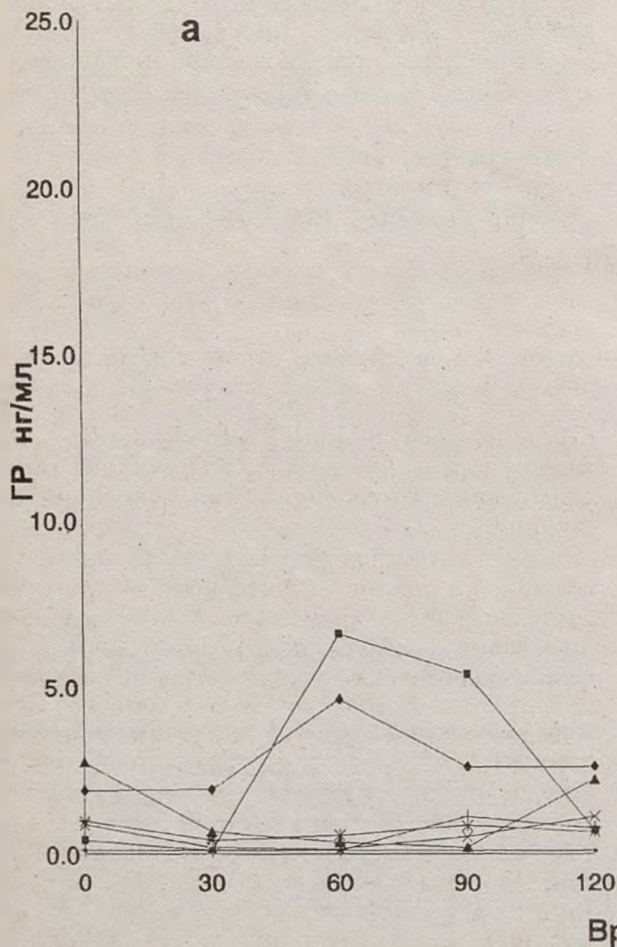
Группа	Возраст, годы	SDS роста (мин + макс)	Пиковый уровень ГР	
			проба с клофелином	проба с ГР-РГ
А ($n = 14$)	$11,7 \pm 2,9$ (6,2-15,4)	$-4,3 \pm 1,7$ (от -7,8 до -2,6)	$1,4 \pm 1,7$ (0,1-5,4)	$3,5 \pm 2,5$ (0,1-7,0)
Б ($n = 7$)	$12,0 \pm 4,4$ (6,0-15,6)	$-4,0 \pm 1,3$ (от -5,6 до -2,5)	$2,5 \pm 2,4$ (0,1-6,6)	$15,9 \pm 5,4$ (10,0-24,7)
В ($n = 13$)	$11,0 \pm 4,4$ (2,4-6,2)	$-3,0 \pm 0,6$ (от -4,3 до -2,0)	$15,6 \pm 8,2$ (7,3-34,9)	$40,8 \pm 26,1$ (10,0-91,7)
$P_{А-Б}$		0,7	0,25	$< 0,001$
$P_{А-В}$		0,015	$< 0,001$	$< 0,001$
$P_{Б-В}$		0,03	$< 0,001$	0,021

Примечание. Представлены средние $\pm SD$, в скобках — пределы колебаний.

I



II



22 мальчика и 12 девочек в возрасте от 5,3 до 16,2 года (среднее $\pm$ SD: $11,6 \pm 3,2$ года). SDS роста к хронологическому возрасту (нормативы Таннера и Уайтхауза) варьировал от -7,8 до -2,3 ($-3,8 \pm 1,4$). Костный возраст отставал от хронологического на $4,4 \pm 2,1$ года (от 1,8 до 9,7 года). У всех детей на момент поступления отсутствовали признаки пубертата (стадия I по Таннеру), и никто из них не получал препара-

ты ГР или анаболические стероиды как минимум в течение года, предшествующего обследованию.

Для оценки резервов соматотрофов гипофиза использовали стимуляционные пробы с клофелином и ГР-РГ (GHRH1-29NH2, "Гролиберин", Швеция). Исследования проводились в утренние часы натощак с интервалом 4—5 дней для каждого больного.

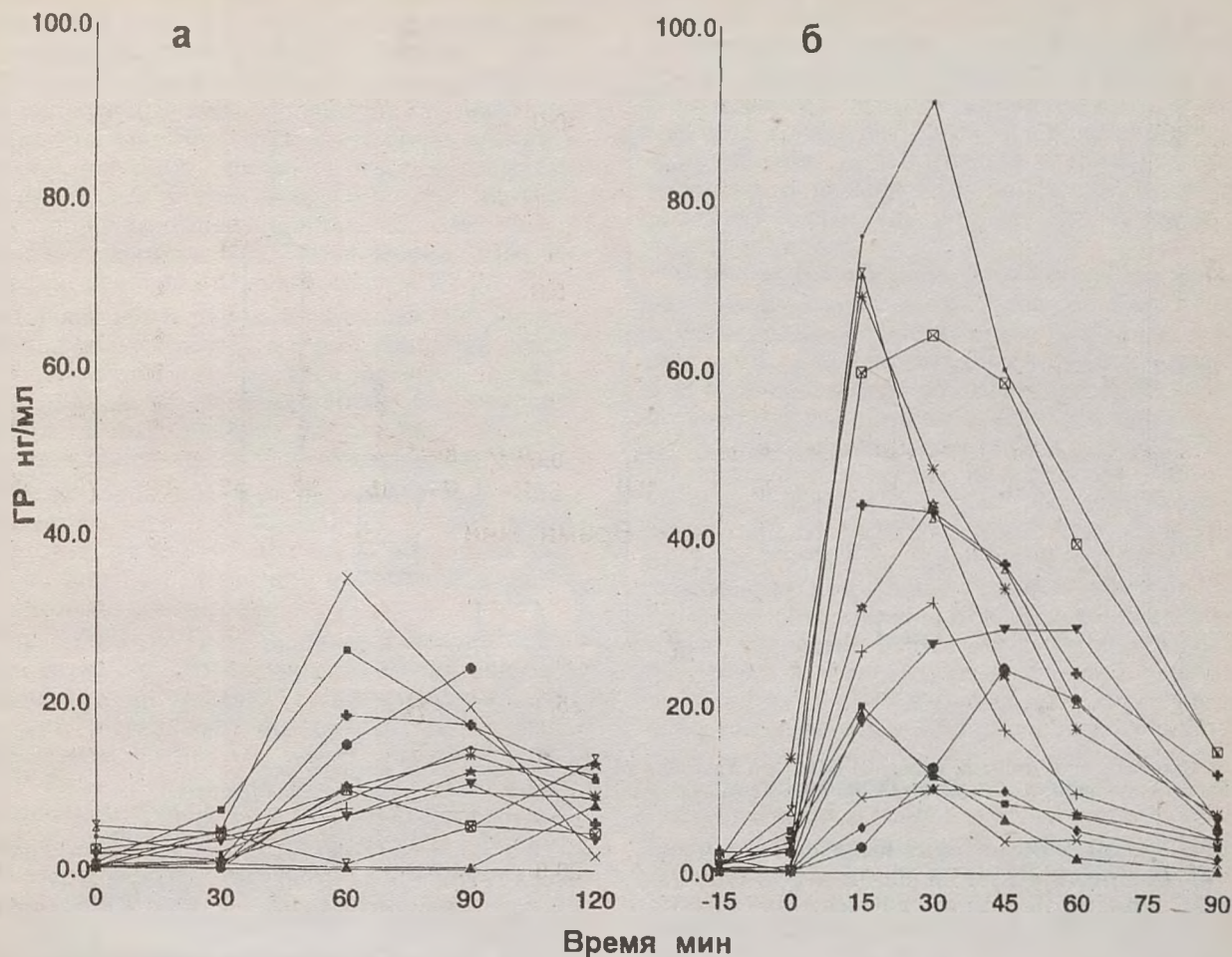


Рис. 2. Концентрация ГР в ответ на пероральное введение клофелина (а) и внутривенную инфузию ГР-РГ (б) у больных в группах А (I), Б (II) и В (III).

Клофелин вводили пер ос из расчета 0,15 мкг на 1 м² поверхности тела. Кровь брали до и через 30, 60, 90 и 120 мин после введения препарата. ГР-РГ вводили внутривенно струйно из расчета 1 мкг на 1 кг массы тела. Кровь брали до и через 15, 30, 45, 60 и 90 мин после введения препарата.

Концентрацию ГР в сыворотке крови измеряли радиоиммунологическим методом с помощью тест-системы, разработанной в лаборатории белковых гормонов ЭНЦ РАМН [1]. Чувствительность анализа составляет 0,2 нг/мл, а коэффициенты вариаций внутри анализа и между разными анализами — соответственно 8 и 10%. Принято считать, что в норме максимальный уровень ГР при стандартных стимуляционных пробах должен превышать 7 нг/мл.

Для интегрированной оценки секреции ГР при проведении стимуляционных проб рассчитывали площадь под кривой (ППК) и средневзвешенную концентрацию (ППК/продолжительность пробы). Данные представлены в виде средних $\pm$ стандартное отклонение (SD). Статистическую обработку проводили на IBM-совместимом персональном компьютере с использованием программы Systat for Windows 5.0.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от характера реакции ГР в ответ на стимуляцию клофелином и ГР-РГ больные были разделены на 3 группы. Группа А — низкий выброс ГР при обеих пробах; группа Б — сниженная реакция на клофелин при адекватном

ответе на стимуляцию ГР-РГ; группа В — адекватное повышение концентрации ГР в ответ на стимуляцию клофелином, так и на ГР-РГ (см. таблицу).

В группу А вошли 14 детей (9 мальчиков и 5 девочек) в возрасте от 6,2 до 15,4 года ($11,7 \pm 2,9$ года). SDS роста к хронологическому возрасту у этих детей колебался от -7,8 до -2,6 ($-4,4 \pm 1,66$) (рис. 1), костный возраст отставал от паспортного на $5,7 \pm 2,25$ года (от 2,6 до 9,7 года). Лишь у 2 из 14 больных в группе А максимальный уровень ГР при пробе с клофелином был выше 4 нг/мл (4,2 и 5,4 нг/мл), у остальных же детей концентрация ГР при этой пробе не превышала 2 нг/мл (рис. 2, I). Средний максимальный уровень ГР после введения клофелина составил в группе А $1,3 \pm 1,6$ нг/мл. При проведении у больных этой группы пробы с внутривенным введением ГР-РГ также не отмечалось адекватного повышения концентрации ГР, однако у 6 из 14 детей максимальные ее значения были выше 5 нг/мл (см. рис. 2, I). Средний пиковый уровень ГР при проведении этой пробы составил $3,5 \pm 2,51$ нг/мл, что было достоверно выше, чем при пробе с клофелином ($z = 2,65$, $p = 0,013$, ме-

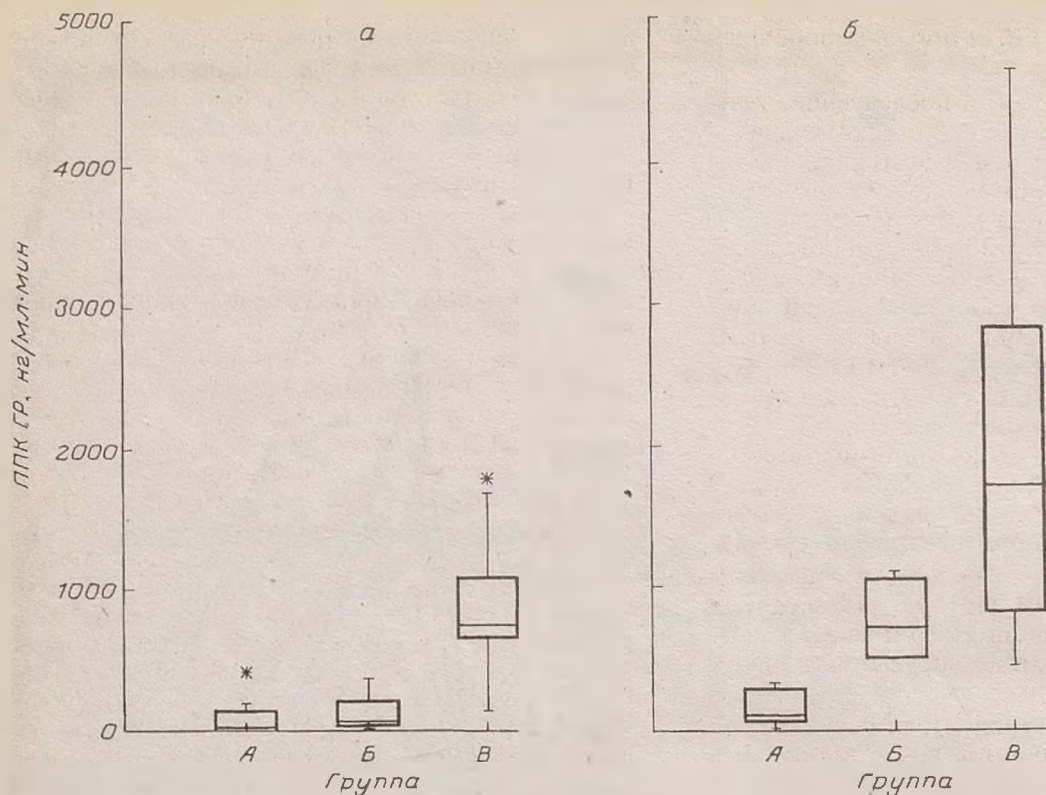


Рис. 3. Перцентильное распределение для ППК концентраций ГР после перорального введения клофелина (а) и внутривенной инфузии ГР-РГ (б) у больных в группах А, Б и В.

тод Вилкоксона). Было также выявлено различие при сравнении средневзвешенных концентраций ГР при пробах с клофелином и ГР-РГ ($0,8 \pm 0,35$ и $1,9 \pm 0,37$ нг/мл, $z = 2,3$, $p = 0,02$ соответственно).

В группу Б были включены 7 больных (4 мальчика и 3 девочки) в возрасте от 6 до 15,6 года ($12,0 \pm 4,4$ года). SDS роста к хронологическому возрасту у этих детей варьировал от $-5,6$ до $-2,5$ ($-4,0 \pm 1,3$) (см. таблицу, рис. 1) и достоверно не отличался от такового в группе А ($F = 0,2$, $p = 0,7$, ANOVA). Разница между костным возрастом и паспортным в группе Б составила в среднем $3,4 \pm 1,3$ года (от 1,8 до 5,6 года). Последний показатель был достоверно ниже, чем в группе А ($F = 6,3$, $p = 0,02$). В этой группе средний пиковый уровень ГР при пробе с клофелином составил $2,5 \pm 2,4$ нг/мл (рис. 2, II), что достоверно не отличалось от такового в группе А ($U = 28,5$, $p = 0,25$, метод Манна-Уитни). ППК для ГР при пробе с клофелином в группах А и Б также достоверно не различались ($97,6 \pm 133,4$ и $146,6 \pm 149,2$ нг/мл·мин соответственно, $U = 25,5$, $p = 0,35$) (рис. 3). Максимальный уровень ГР после введения ГР-РГ у этих детей варьировал от 10,0 до 24,7 нг/мл ($15,9 \pm 5,4$ нг/мл). У 5 из 7 больных в данной группе пиковые концентрации ГР отмечались через 30 мин после инфузии ГР-РГ, а у двух других больных — соответственно через 15 и 45 мин после введения препарата (рис. 2, II).

В группу В вошли 13 детей (9 мальчиков и 4 девочки) в возрасте от 2,4 до 16,2 года ($11,0 \pm 4,4$ года). SDS роста к хронологическому возрасту у этих больных колебался от $-4,3$ до $-2,3$

($-3,0 \pm 0,63$) (см. рис. 1) и был достоверно выше, чем в группах А ($F = 6,8$, $p = 0,015$) и Б ($F = 5,5$, $p = 0,03$). Костный возраст у этих детей отставал от паспортного на 2—5,2 года (в среднем на $3,3 \pm 1,04$ года), что было достоверно меньше, чем в группе А ($F = 8,6$, $p = 0,008$), но не отличалось от аналогичного показателя в группе Б ($F = 0,005$, $p = 0,9$). Максимальный уровень ГР после приема клофелина в группе В колебался от 7,3 до 34,9 нг/мл ($15,6 \pm 8,2$ нг/мл). У большинства больных эти пиковые концентрации наблюдались на 60-й или 90-й минуте пробы (рис. 2, III). На фоне внутривенной инфузии ГР-РГ отмечалась еще более выраженная реакция соматотрофов. Максимальное повышение уровня ГР у детей было зафиксировано на 15-й минуте, у 6 — на 30-й минуте и у 3 — на 60-й минуте после инфузии ГР-РГ (см. рис. 2, III). Пиковые концентрации ГР варьировали от 10,0 до 91,7 нг/мл и их средний уровень ($40,8 \pm 26,1$ нг/мл) был достоверно выше, чем в группе Б ($U = 16,5$, $p = 0,02$). ППК для ГР при пробе с ГР-РГ в группах Б и В также достоверно различались ($779,1 \pm 260,9$ и $1962,5 \pm 1333,0$ нг/мл·мин соответственно; $U = 16,0$, $p = 0,044$; см. рис. 3). При сопоставлении результатов проб с клофелином и ГР-РГ в группе В средневзвешенная концентрация ГР при первой пробе была достоверно ниже, чем при второй ($7,7 \pm 4,0$ и $21,8 \pm 14,8$ нг/мл соответственно, $z = 2,3$, $p = 0,02$).

При проведении пробы с клофелином практически во всех случаях наблюдались снижение артериального давления и выраженная сонливость. Указанные явления, как правило, сохранялись в течение 1—3 ч после завершения про-

бы. На фоне введения ГР-РГ никаких побочных эффектов не отмечалось.

Открытие ГР-РГ [11, 18] и последующие клинические исследования с синтетическими аналогами этого пептида позволили по-новому взглянуть на патогенез недостаточности ГР. Было показано, что часть больных могут иметь адекватную реакцию соматотрофов в ответ на стимуляцию ГР-РГ при низком выбросе ГР при стандартных провокационных пробах, что свидетельствовало о наличии гипоталамической, а не гипофизарной формы недостаточности ГР [9].

В нашем исследовании мы сопоставили результаты оценки резервных возможностей соматотрофов с помощью провокационных проб с клофелином и ГР-РГ. Такое сочетание этих двух препаратов было выбрано не случайно. Клофелин, являясь стимулятором центральных α_2 -адренорецепторов, действует на соматотрофы опосредованно через ГР-РГ [15], т.е. нормальный выброс ГР после введения этого препарата возможен лишь при отсутствии нарушений в системе гипоталамус—гипофиз.

Как видно из представленных результатов, среди детей с соматотропной недостаточностью (максимальный уровень ГР при пробе с клофелином < 7 нг/мл) нами были выделены две группы больных: группа А — с отсутствием реакции на ГР-РГ (гипофизарная форма) и группа Б — с повышением уровня ГР в ответ на ГР-РГ не менее чем до 10 нг/мл (гипоталамическая форма). При сопоставлении этих двух групп обращает на себя внимание, что они практически не различались по возрасту и степени задержки роста (*SDS* роста), однако больные в группе Б имели менее выраженную задержку костного возраста ($p = 0,02$), чем в группе А. Сравнение максимальных уровней ГР и ППК после введения клофелина в группах А и Б может свидетельствовать о том, что степень дефицита ГР по второй группе несколько менее выражена, чем в первой, однако различия данных показателей не были достоверны. Интересен также тот факт, что даже у детей с низким выбросом ГР в ответ на ГР-РГ (группа А) этот препарат был более активным стимулятором секреции ГР, чем клофелин. У детей с гипоталамической формой соматотропной недостаточности сниженная секреция ГР, по-видимому, обусловлена недостаточным стимулирующим воздействием ГР-РГ и, как следствие, гипоплазией соматотрофов. Как следует из приведенных данных, в ответ на однократную инфузию ГР-РГ у этих больных может быть получен выброс ГР, однако по сравнению с детьми, у которых отмечается адекватная реакция после введения клофелина, секреторные резервы соматотрофов являются ограниченными. ГР-РГ оказывает стимулирующее влияние как на экспрессию гена ГР, так и на секрецию этого гормона [3, 10]. Вполне вероятно, что в результате повторных введений ГР-РГ можно добиться нормализации секреторного "пула" соматотрофов, что было, в частности, продемонстрировано в эксперименте *in vitro* [19]. Обращает на себя внимание также тот факт, что у обследованных нами больных с соматотропной недостаточностью гипофизарная форма встречалась приблизительно

в 2 раза чаще, чем гипоталамическая. Это противоречит данным некоторых зарубежных исследований, в соответствии с которыми подавляющее большинство случаев недостаточности ГР (около 70%) имеет гипоталамическую причину [9]. По-видимому, это обусловлено тем, что пока еще в поле зрения детских эндокринологов у нас в стране чаще попадают дети с наиболее выраженными формами низкорослости, среди которых могут превалировать случаи гипофизарной недостаточности.

В группу В были включены дети, у которых по результатам проведенных проб была исключена соматотропная недостаточность. Случаи задержки роста, при которых определяются нормальные показатели проб со стимуляцией ГР, в соответствии с классификацией международной группы исследования роста "KIGS" предложено выделять в нозологическую единицу "идиопатическая низкорослость" [17]. Сопоставление результатов двух проб в группе В еще раз показывает, что ГР-РГ вызывает значительно более выраженную стимуляцию соматотрофов по сравнению с клофелином. Дети с "идиопатической низкорослостью" имели менее выраженный дефицит роста, чем больные в группах А и Б, между тем, как следует из представленного на графике распределения *SDS* роста в трех указанных группах (см. рис. 1), анализ только антропометрических показателей без проведения гормонального обследования в большинстве случаев не позволил бы провести дифференциальную диагностику. То же относится и к костному возрасту, который в группе В отставал от паспортного приблизительно в той же степени, как и в группе Б. Что касается патогенеза задержки роста при сохранной функции соматотрофов, то он еще до конца не ясен. Среди возможных факторов, которые могут играть роль в патогенезе низкорослости у таких больных, рассматриваются, в частности, так называемая "нейросекреторная дисфункция" соматотрофов (нормальная стимулированная, но низкая спонтанная секреция ГР) [2, 4], снижение уровня ГР-связывающего белка [8], а также скрытые формы хондродисплазии [7].

Таким образом, в ходе проведенной работы мы продемонстрировали возможность дифференциальной диагностики гипофизарной и гипоталамической форм соматотропной недостаточности. Как следует из результатов проб с ГР-РГ, при гипоталамической форме существует альтернативный способ заместительной терапии ГР — с помощью стимуляции его эндогенной секреции. В ряде клинических исследований была оценена эффективность терапевтического применения ГР-РГ у таких больных [16]. Было показано, что на фоне лечения ГР-РГ может быть достигнут такой же ростовой эффект, как и при терапии рекомбинантными аналогами ГР, однако неудобство введения ГР-РГ, заключающееся в необходимости использования 2 или 3 подкожных инъекций в течение суток, ограничивает широкое применение этого пептида в клинической практике. Между тем в последние годы такой альтернативный метод лечения недостаточности ГР вновь оказался в поле зрения исследователей благодаря клиническому внедрению

так называемых "ГР-высвобождающих пептидов" [6, 14]. Было показано, что эти синтетические гекса- или гептапептиды оказывают выраженное стимулирующее воздействие на соматотрофы, причем их активность сохраняется даже при энтеральном введении [5]. Вполне вероятно, что эти новые соединения могут быть с успехом использованы при лечении детей с гипоталамической формой соматотропной недостаточности. Не исключено также, что аналогичный метод может быть эффективен и у некоторых больных с "идиопатической низкорослостью", при которой в настоящее время обсуждается возможность терапии ГР [13].

Выводы

1. Оценка клинико-антропометрических параметров без проведения стимуляционных проб в большинстве случаев не позволяет исключить или подтвердить соматотропную недостаточность.

2. Проба с внутривенным введением ГР-РГ позволяет дифференцировать гипофизарную и гипоталамическую формы соматотропной недостаточности.

3. Приблизительно у 1/3 обследованных больных соматотропная недостаточность связана с гипоталамическими нарушениями.

4. ГР-стимулирующая активность ГР-РГ значительно превосходит таковую для клофелина как у больных с недостаточностью ГР, так и у низкорослых детей без соматотропной недостаточности (идиопатической низкорослостью).

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов А. А., Елизарова Г. И., Осипова Т. А., Киселева А. Г. // Гормон роста человека. — Пушкино, 1988. С. 64—68.
2. Albertsson-Wikland K., Rozberg S. // J. clin. Endocr. — 1988. — Vol. 67, N 4. — P. 493—500.
3. Barinaga M., Yamonoto G., Rivier C. et al. // Nature. — 1983. — Vol. 306. — P. 84—85.
4. Bercu B. B., Shulman D., Root A. W. et al. // J. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 63, N 4. — P. 709—716.
5. Bowers C. Y., Alster D. K., Frentz J. M. // Ibid. — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 292—298.
6. Bowers C. Y. // J. pediat. Endocr. — 1993. — Vol. 6, N 1. — P. 21—31.
7. Brook C. G. D. A Guide to the Practice of Paediatric Endocrinology. — Cambridge, 1993.
8. Carlsson L. M., Attie K., Compton P. G. et al. // J. clin. Endocr. — 1994. — Vol. 78. — P. 1325—1330.
9. Châtellain P., Alamercury Y., Blanchard J. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 65. — P. 387—394.
10. Fukata J., Diamond D. J., Martin J. B. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 117, N 4. — P. 457—467.
11. Guillemin R., Brazeau P., Bohlen P. et al. // Science. — 1982. — Vol. 218. — P. 585—587.
12. Hartman M. L., Veldhuis J. D., Thorner M. O. // Horm. Res. — 1993. — Vol. 40. — P. 37—47.
13. Hopwood N., Hintz R., Gertner J. et al. // J. Pediat. — 1993. — Vol. 123. — P. 215—222.
14. Momany F. A., Bowers C. Y., Reynolds G. A. et al. // Endocrinology. — 1980. — Vol. 108. — P. 31—39.
15. Muller E. E. // Physiol. Rev. — 1987. — Vol. 67, N 3. — P. 962—1053.
16. Neyzi O., Yordam N., Ocal G. et al. // Acta paediat. scand. — 1993. — Suppl. 388. — P. 16—21.
17. Ranke M. B. // Ibid. — 1991. — Suppl. 379. — P. 87—92.
18. Rivier J., Spiess J., Thorner M. et al. // Nature. — 1982. — Vol. 300. — P. 276—278.
19. Stefanescu L., Kivacs K., Cronin M. J. et al. // Effect of Growth Hormone-Releasing Hormone (GRN) Infusion on Morphology of Rat Pituitary Somatotrophs. — Nice, 1992. — P. 289.

Поступила 01.02.95

A. N. Tyulpakov, A. A. Bulatov, V. A. Peterkova, N. N. Volevodz, G. P. Yelizarova - GROWTH HORMONE RELEASING FACTOR AND ASSESSMENT OF GROWTH HORMONE RESERVE IN CHILDREN

Summary. Pituitary somatotrophic reserve was assessed in children with growth delay using clofelin and growth hormone releasing factor (GH-RH). Thirty-four children hospitalized with suspected insufficiency of growth hormone (GH) were examined (22 boys and 12 girls aged 5.3 to 16.2, mean age 11.6 ± 3.2). Bone age lagged behind the chronologic by 4.4 ± 2.1 years, and signs of puberty were absent by the moment of hospitalization in all the children. Clofelin was administered orally in a dose of $0.15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ body surface, GH-RH by intravenous jet in a dose of $1 \text{ mg}/\text{kg}$. The patients were divided into 3 groups with different response of GH to stimulation with clofelin and GH-RH: group A with a low GH output in both test (the pituitary form); group B with a low reaction to clofelin and normal response to GH-RH (the hypothalamic form); group C with increased level of response to both clofelin and GH-RH (idiopathic dwarfism). Group A included 14 children aged 11.7 ± 2.9 . Growth SDS in these children varied from -7.8 to -2.6 (-4.4 ± 1.66). The maximal GH level after clofelin intake was $1.3 \pm 1.6 \text{ ng}/\text{ml}$ and after GH-RH infusion $3.5 \pm 2.51 \text{ ng}/\text{ml}$ in group A. Group B consisted of 7 patients aged 12.0 ± 4.4 . Growth SDS in this group varied from -5.6 to 2.5 (-4.0 ± 1.3). The maximal level of GH in this group was $2.5 \pm 2.4 \text{ ng}/\text{ml}$ in clofelin test and $15.9 \pm 5.4 \text{ ng}/\text{ml}$ in GH-RH test. Group C included 13 children aged 11.0 ± 4.4 , with growth SDS varying from -4.3 to -2.3 (-3.0 ± 0.63). The maximal GH level after clofelin was 15.6 ± 8.2 and after GH-RH $40.8 \pm 26.1 \text{ ng}/\text{ml}$, this being reliably higher than in group B ($U=16.5$, $p=0.02$). Hence, somatotrophic insufficiency was caused by hypothalamic disorders in approximately one-third of our patients.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.831.41-008.6-072.7:577.175.722]

Е. И. Соколов, А. П. Заев, Т. П. Хованская, С. А. Жижина, С. В. Петрин, А. С. Разин, В. К. Филонов

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОВОЙ НАГРУЗКИ НА НЕКОТОРЫЕ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Московский медицинский стоматологический институт им. Н. А. Семашко

В проводимых нами в последние годы исследованиях особое внимание уделяется изучению роли гормонального дисбаланса и изменений гомеостаза глюкозы в развитии патологии различных органов и систем. Большой интерес в

этом плане представляют исследования нарушений регуляторной функции гипоталамуса, в частности при заболевании, известном под названием "гипоталамический синдром" (ГТС), характеризующемся эндокринными, обменными

Показатель	Больные ГТС			Здоровые люди		
	Этап исследования					
	I	II	III	I	II	III
ОК, мл/мин	435,4 ± 48,2	558,0 ± 32,9	620,3 ± 74,0	283,8 ± 26,25***	403,1 ± 28,3*,***	425,7 ± 31,2*,***
КП, мл/удар	4,775 ± 0,51	6,95 ± 0,55*	7,75 ± 0,92*	3,85 ± 0,7	5,67 ± 0,91	6,63 ± 1,11*
ОК/м, мл/(мин · кг)	4,571 ± 0,582	5,948 ± 0,37	6,464 ± 0,69	5,25 ± 0,53	7,35 ± 0,31*,**	7,76 ± 0,5*
ОУК, мл/мин	301,76 ± 28,56	334,0 ± 15,11	316,85 ± 42,3	183,4 ± 14,18***	225,2 ± 12,7*,***	209,1 ± 15,8***
МОД, л/мин	12,72 ± 2,04	18,36 ± 1,08*	20,11 ± 3,31	10,88 ± 0,92	14,75 ± 0,39*,***	15,14 ± 1,64*
ДК, ед.	0,64 ± 0,016	0,6 ± 0,031	0,51 ± 0,043*	0,646 ± 0,025	0,558 ± 0,021*	0,49 ± 0,01*,**
ЧД в I мин	20,7 ± 2,84	26,6 ± 2,78	20,98 ± 2,54	15,62 ± 1,19	16,63 ± 1,58***	15,28 ± 1,05
ЧСС в I мин	84,6 ± 3,41	81,7 ± 4,08	81,2 ± 4,68	69,43 ± 2,75***	69,03 ± 3,05***	61,8 ± 2,95***
ИРИ, мкЕД/мл	26,47 ± 3,31	80,1 ± 8,82*	30,5 ± 6,65**	14,282 ± 2,59***	57,12 ± 10,82*	17,01 ± 3,35**
Г, ммоль/л	5,516 ± 0,21	2,73 ± 0,3*	5,1 ± 0,28**	4,676 ± 0,09***	2,041 ± 0,24*	4,87 ± 0,23**
ПВК, мкмоль/л	138,11 ± 17,2	105,4 ± 18,9	71,31 ± 15,6*	82,2 ± 13,7***	99,78 ± 7,14	82,11 ± 8,81
МК, ммоль/л	0,601 ± 0,11	0,631 ± 0,164	0,643 ± 0,183	0,475 ± 0,07	0,582 ± 0,13	0,596 ± 0,08
А, нг/мин	13,64 ± 1,11	82,1 ± 18,5*	32,6 ± 4,19*,**	5,334 ± 1,4***	26,456 ± 4,32*,***	29,33 ± 2,7*
НА, нг/мин	18,5 ± 1,73	80,74 ± 13,26*	40,36 ± 7,58*,**	7,221 ± 2,05***	20,868 ± 2,48*,***	19,704 ± 4,0*,***
ДА, нг/мин	163,4 ± 11,31	546,6 ± 55,4*	333,7 ± 25,4*,**	269,5 ± 63,2	475,5 ± 64,9*	687,0 ± 109,1*,***
ДОФА, нг/мин	39,07 ± 2,68	137,1 ± 29,23*	64,6 ± 7,13*,**	9,658 ± 1,83***	32,846 ± 44,32*,***	24,62 ± 3,46*,***
АКТГ, пг/мл	24,72 ± 2,62	30,28 ± 7,13	25,84 ± 3,57	30,65 ± 4,51	59,75 ± 7,95*,***	38,0 ± 4,64*,***
СТГ, нг/мл	1,03 ± 0,13	11,487 ± 2,77*	2,854 ± 0,6*,**	1,372 ± 0,11	31,2 ± 6,38*,***	23,43 ± 4,19*,***
К, нмоль/л	788,4 ± 91,1	1032,8 ± 96,45	788,4 ± 85,6	815,4 ± 141,5	1426,1 ± 119,0*,***	1130,3 ± 118,2**

Примечание. Достоверность различий показателей: одна звездочка — от базального уровня, две — III этапа от II (внутри данной группы обследуемых), три — группы здоровых от группы больных ГТС на данном этапе исследования.

ми, трофическими и вегетативными расстройствами. Было показано, что у больных ГТС в покое имеют место метаболические изменения, свидетельствующие о снижении утилизации глюкозы и увеличении роли липидов в энергообеспечении организма, повышении потребления кислорода и уменьшении эффективности его использования, а при велоэргометрии отмечаются снижение толерантности к физической нагрузке, уменьшение коронарного резерва и максимального потребления миокардом кислорода [3, 6].

Материалы и методы

Для выяснения особенностей функционирования организма и резервных возможностей регуляторных систем у больных ГТС в условиях стресса мы провели инсулиновую пробу (внутривенное введение утром натощак 0,15 ЕД инсулина на 1 кг массы тела) — один из наиболее информативных тестов, используемых для характеристики активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем (соответственно ГГНС и САС). Исследование проводили в три этапа: до введения инсулина и через 30 и 120 мин после его введения. Обследовано 18 мужчин в возрасте 18—28 лет с ярко выраженными симптомами ГТС: ожирение, высокорослость, дистрофические полосы растяжения на коже, транзиторная гипертония. Контрольную группу составили 24 здоровых мужчин того же возраста.

Определяли объем потребленного кислорода (ОК) и выделенной углекислоты (ОУК) в 1 мин, дыхательный коэффициент (ДК) — отношение ОУК к ОК, кислородный пульс (КП), отношение ОК к массе тела (ОК/м), минутный объем дыхания (МОД), число дыханий (ЧД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в 1 мин — методом спирографии (аппарат "Эргооксискрин" фирмы "Эгер", Германия); уровень глюкозы (Г) в плазме — глюкозооксидазным методом; уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме, кортизола (К), соматотропного (СТГ) и адренокортикотропного (АКТГ) гормонов в крови — радиоиммунологическим методом; содержание в крови пировиноградной и молочной (ПВК и МК соответственно) кислот, экскрецию с мочой адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и диоксифенилаланина (ДОФА) — флюорометрическим методом.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, ГТС характеризовался повышенным газообменом в легких на всех этапах инсулиновой пробы: значительное увеличение по сравнению со здоровыми людьми ОК, ОУК, ЧСС свидетельствовало о состоянии гиперметаболизма. Состояние повышенного газообмена в покое у больных ГТС, с одной стороны, было связано с увеличенной массой тела: ОК у больных на I этапе в 1,5 раза превышал соответствующий показатель у здоровых людей, в то время как ОК/м был в пределах контрольных цифр. Также не различались в покое и показатели КП в обеих группах, из чего следует, что необходимый для жизнеобеспечения ОК у больных ГТС достигался тахикардией в результате существенного напряжения сердечной деятельности.

Реакция газообмена на экзогенный инсулин у здоровых лиц и больных ГТС была неодинакова. У здоровых чувствительность к инсулину очень высока — это проявилось повышением большинства исследуемых показателей через 30 мин после введения инсулина, многие из которых (ОК, КП, ОК/м, ОУК, МОД, ДК) не возвращались к исходному уровню и через 2 ч. У больных достоверно реагировали на введенный инсулин МОД (увеличением на II этапе), ДК (снижение которого по отношению к фоновому показателю проявлялось достоверно лишь на III этапе) и КП. В группе больных сохранялись значительно более высокими, чем у здоровых людей, показатели ОК, ОУК и ЧСС до конца исследования.

Данные спирографии свидетельствовали о нарастании гиперметаболизма в условиях стресса, создаваемого инсулиновой нагрузкой, что отражает усиление окислительных процессов для обеспечения более высоких энергетических затрат у больных ГТС. Однако отмеченное нами у

больных ГТС повышение до $79,6 \pm 16,0$ мг% содержания свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови (у здоровых людей $37,7 \pm 2,93$ мг%), оказывающих разобщающее действие на процессы окислительного фосфорилирования [8], может в определенной степени объяснить снижение эффективности использования кислорода для процессов энергообразования. Сниженные по сравнению со здоровыми людьми величины ДК в покое у больных ГТС и выявленные у данных больных изменения липидного спектра плазмы крови свидетельствуют о более активном использовании липидов (СЖК) в качестве энергетических субстратов [13]. После введения инсулина на фоне гипогликемии и на этапе восстановления отмечалось снижение ДК как у здоровых людей, так и у больных ГТС до одинакового уровня, что обусловлено усилением использования липидов для энергообеспечения у представителей обеих групп, определяемым, в частности, выраженным липолитическим эффектом активизированных гипогликемией контринсулярных гормонов.

Представление о характере обменных процессов при ГТС дополняет анализ биохимических исследований.

Известно, что при экспериментальном повреждении вентромедиальной области гипоталамуса обнаруживаются гипертрофия островков Лангерганса и гиперинсулинемия [9]. В наших исследованиях у больных ГТС выявлена относительная гиперинсулинемия в покое: уровень ИРИ почти вдвое превышал соответствующий показатель у здоровых людей. В дальнейших исследованиях абсолютные показатели содержания ИРИ у больных и здоровых лиц статистически не различались, однако интенсивность нарастания уровня ИРИ на фоне гипогликемии у больных ГТС достоверно меньше, чем у здоровых (в 3 и 4 раза соответственно). Подобное повышение базального уровня ИРИ и менее выраженное, чем у здоровых людей, изменение его в ходе нагрузочных проб выявлено при ишемической болезни сердца [1, 4, 7, 12, 14], ожирении [15, 16] и ряде других заболеваний, при которых инсулинорезистентность периферических тканей сочетается с нарушением углеводного обмена.

Как видно из таблицы, исходная концентрация Г у больных ГТС была достоверно выше, чем у здоровых людей. Гипогликемический эффект после введения инсулина был выражен как у здоровых, так и у больных ГТС. Известно, что при гипоталамической тучности по мере увеличения размеров адипоцитов снижается их чувствительность к инсулину и уменьшается число рецепторов инсулина не только в жировых клетках, но и в гепатоцитах, миоцитах, моноцитах и пр [2]. Нами отобраны только те больные ГТС, у которых при введении инсулина концентрация глюкозы снизилась более чем на 50%.

В ходе исследования выявлялись особенности функционирования регуляторных гормональных систем у больных ГТС. Базальный уровень А, НА и ДОФА у больных ГТС значительно превышал контрольные цифры, отражая гиперактивность САС в покое. Реакция САС на инсулиновую нагрузку в обеих группах характеризовалась

максимальной стимуляцией на II этапе исследования, но на III этапе в группе здоровых лиц экскреция катехоламинов поддерживалась на уровне предыдущего этапа, а у больных ГТС отмечено снижение функциональной активности всех звеньев САС вдвое. В целом нарушение деятельности САС у данных больных проявлялось как изменением уровня ее активности, так и нарушением функциональных возможностей, что вызвало расстройства вегетативного равновесия, а также способствовало недостаточности регуляторных и компенсаторных реакций.

Реакция ГГНС на инсулиновую нагрузку у больных ГТС также имела ряд особенностей. Исходный уровень АКГГ, К и СТГ у этих больных не отличался от такового у здоровых людей. На фоне гипогликемии у больных ГТС практически не наблюдалось увеличения выработки АКГГ и К, в то время как у здоровых лиц содержание этих гормонов резко возрастало и достоверно отличалось более высокой активностью ГГНС на II и III этапах исследования. У больных ГТС отмечалось также менее значимое по сравнению со здоровыми людьми увеличение концентрации СТГ на II этапе и достоверное снижение ее против предыдущего этапа через 2 ч. Следовательно, инсулиновая гипогликемия как провокационный тест на секреторный резерв СТГ [5, 11] выявила у больных ГТС снижение резервных возможностей секреции этого анаболического гормона, играющего важную роль в восстановительной стадии стрессорной реакции. Необходимо также учитывать и тот факт, что СТГ дает один из самых мощных липолитических эффектов, и выявленное у больных ГТС снижение секреторного резерва этого гормона может иметь определенное значение в преобладании у них процессов липогенеза.

Снижение активации ГГНС в условиях инсулинового стресса у больных ГТС следует оценивать с учетом большой роли этой системы в адаптационных процессах, а также пермиссивного эффекта глюкокортикоидов, которые резко меняют чувствительность многих тканей к β -адренергической стимуляции, увеличивают плотность рецепторов в некоторых тканях, повышают сопряжение рецептора с аденилатциклазой [10].

Резкое возрастание энергозатрат организма при ГТС сопровождалось снижением в 2 раза содержания ПВК через 120 мин после введения инсулина, что наряду с повышенным потреблением кислорода свидетельствует об усилении у этих больных процессов аэробного окисления. Значительное накопление ПВК (исходно достоверно превышающее показатель у здоровых людей) при высоком ОК указывает на торможение окислительного декарбоксилирования пирувата и последующих превращений метаболитов в цикле Кребса. Повышенное содержание ПВК может быть обусловлено как усилением процессов глюконеогенеза, включающим превращение лактата в ПВК с последующим образованием триозофосфатов, используемых для синтеза глюкозы, так и интенсивным протеканием реакций переаминирования, ведущих к образованию ПВК из аминокислот. Возможность протекания альтернативного метаболического превращения

триозофосфатов в липиды позволяет в определенной мере объяснить синдром тучности у больных с данной патологией, обусловленный повышением активности (особенно при наличии относительной гипергликемии и гиперинсулинемии) процессов липогенетического пути превращения триозофосфатов, образующихся как при распаде глюкозы, так и в реакциях глюконеогенеза из лактата и пирувата. Об уменьшении использования глюкозы с энергетической целью свидетельствуют изменения липидного спектра крови у этих больных, в частности повышение концентрации СЖК (глюкозожирно-кислотный цикл Рэндала). Последовательное снижение уровня ПВК у больных ГТС в ходе инсулиновой пробы может быть связано с антикатаболическим действием инсулина, тормозящим у данных больных изначально более активные процессы глюконеогенеза, а также с усилением утилизации ПВК по пути липогенеза через стадию триозофосфатов, достаточно интенсивного у больных ГТС в покое и особенно доминирующего в условиях инсулиновой нагрузки.

Выводы

1. Изменения показателей спирографии на этапах инсулиновой пробы у больных ГТС отражают состояние гиперметаболизма, связанного как с повышенными энергозатратами вследствие ожирения, так и с меньшей эффективностью использования кислорода.

2. У больных ГТС отмечался дисбаланс в важнейших адаптационных гормональных систем в ходе инсулиновой пробы — менее значимое по сравнению со здоровыми людьми повышение уровня АКТГ, К, СТГ в крови больных ГТС, свидетельствующее о сниженной активности ГГНС; гиперэкскреция с мочой катехоламинов и их предшественника ДОФА исходно и менее продолжительная реакция повышения их уровня в ответ на введение инсулина у больных ГТС свидетельствует о нарушении функциональных возможностей САС, ведущих к расстройству вегетативного равновесия, снижению регуляторных и компенсаторных реакций.

3. Динамика содержания Г, ИРИ и ПВК в крови больных ГТС при инсулиновой пробе указывает на нарушение процессов превращения

глюкозы по пути, связанному с энергообразованием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметова Б. С. // Вопросы патологии эндокринной системы. — Алма-Ата, 1984. — С. 88—91.
2. Дильман В. М. Четыре модели медицины. — Л., 1987.
3. Заев А. П., Жижина С. А. // Физиология человека. — 1988. — № 1. — С. 153—156.
4. Лазарева С. А., Симиренко Л. Л., Бондарь Т. Н. и др. // Научно-технический прогресс в кардиологии. — Харьков, 1986. — С. 143—144.
5. Марова Е. И., Арапова С. Д. // Пробл. эндокринол. — 1975. — № 6. — С. 36—42.
6. Мухомидинова Г. Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с гипоталамическим синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ташкент, 1982.
7. Пименов Л. Т., Лецинский Л. А., Трусов В. В. // Клини. мед. — 1986. — № 7. — С. 86—91.
8. Скулачев В. П. Биоэнергетика: Мембранные преобразователи энергии. — М., 1989.
9. Тенпермен Дж., Тенпермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс. — М., 1989.
10. Davies A. O., Lefkowitz P. J. // Ann. Rev. Physiol. — 1984 — Vol. 46. — P. 119.
11. Edwards C. R., Resser G. M. // Clin. Endocr. — 1974. — Vol. 3. — P. 475—505.
12. Fink R. J., Kolterman O. G., Griffin J., Obesky J. M. // J. clin. Invest. — 1983. — Vol. 71, N 6. — P. 1523—1535.
13. Golay A., Schutz Y., Meyer H. U. et al. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 1023—1028.
14. Minaker K. L., Rowe J. W., Young J. B. et al. // Metabolism. — 1982. — Vol. 31, N 12. — P. 1181—1184.
15. Nosadini R., Del Prato S., Tiengo A. et al. // J. clin. Endocr. — 1983. — Vol. 57, N 7. — P. 529—536.
16. Wajsbachberg B. L., Gianella-Neto D., Lerario A. C. et al. // Hormone Res. — 1988. — Vol. 29, N 1. — P. 7—13.

Поступила 20.04.95

Ye. I. Sokolov, A. P. Zayev, T. P. Khovanskaya, S. A. Zhizhina, S. V. Petrin, A. S. Razin, V. K. Filonov - INSULIN LOADING AND SOME HORMONAL METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH THE HYPOTHALAMIC SYNDROME

Summary. Thirty-two men aged 18 to 28 with the hypothalamic syndrome and 64 age-matched healthy men were examined. Insulin test was carried out in 3 steps: before and 30 and 120 min after intravenous infusion of 0.15 U insulin per kg b. w. At all stages of insulin test, spirography parameters reflected the status of hypermetabolism connected with increased energy consumption and with a lesser efficacy of oxygen utilization. Measurements of hormones: ACTH, STH, and hydrocortisone in the blood and of adrenaline, noradrenaline, dopamine, and DOPA in the urine indicated a reduced regulatory function of the hypothalamo-pituitary-adrenal and sympathoadrenal systems in patients with the hypothalamic syndrome. Time course of IRI, glucose, pyruvate, and lactate levels in the blood plasma of patients with the hypothalamic syndrome was indicative of reduced insulin and glucose tolerance and of impaired utilization of glucose as an energy substrate.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-07

А. А. Булатов, Е. Е. Макаровская, Е. И. Марова, Г. А. Мельниченко

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ИММУНОРЕАКТИВНОГО ПРОЛАКТИНА: РАЗЛИЧИЕ В РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ И МОНОМЕРНОЙ ФОРМ В КРОВИ¹

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

Одним из важных биохимических свойств гипофизарного белкового гормона пролактина,

¹ Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 94-04-13147.

вовлекающегося в регуляцию процессов репродукции, является его молекулярный полиморфизм [2]. При гель-фильтрации сыворотки крови людей иммунореактивный пролактин разделяется на три фракции или формы с различной мо-

Таблица 1

Соотношение молекулярных форм иммунореактивного пролактина (иПРЛ) в сыворотке крови обследованных женщин

№ обследуемой	Содержание форм иПРЛ, %		
	100К	50К	23К
1	53,2	4,7	42,1
2	73,5	11,5	15,0
3	81,6	12,8	5,6
4	85,2	9,9	4,9
5	87,1	4,1	8,8

лекулярной массой — ~ 23 кД (23К), ~ 50 кД (50К) и выше 100 кД (100К) [3, 8, 11]. 23К пролактин представляет собой физиологически наиболее активную мономерную молекулярную форму, которая у большинства людей составляет доминирующую часть иммунореактивного гормона в крови. У женщин репродуктивного возраста стойкое повышение уровня пролактина в крови главным образом за счет мономерной формы приводит, как правило, к развитию клинического синдрома персистирующей галактореи-аменореи, гипогонадизму, бесплодию [5, 6].

Две другие иммунореактивные формы пролактина — 50К и 100К — обычно выявляются в крови в небольших количествах. 50К пролактин включает в себя в основном димерные и возможно тримерные молекулярные структуры. Биохимическая природа высокомолекулярного пролактина, его происхождение, физиологическое и патофизиологическое значение до настоящего времени остаются неясными. Вместе с тем установлено [3, 11, 13], что в некоторых случаях гиперпролактинемии, а иногда и нормопролактинемии в крови может преобладать не мономерная, а высокомолекулярная форма пролактина. В таких случаях у женщин нередко отсутствуют или очень слабо выражены типичные проявления гиперпролактинемического синдрома — галакторея и нарушения менструального цикла. Нами показано [6], что примерно у 25% обследованных женщин с гиперпролактинемией различного генеза, а также с нормопролактинемической галактореей содержание высокомолекулярного пролактина в сыворотке крови может существенно превышать содержание низкомолекулярной формы.

В настоящей работе с целью выяснения взаимосвязей высокомолекулярной и мономерной иммунореактивных форм пролактина проведено сравнительное изучение влияния фармакологической стимуляции секреции пролактина на их уровень в крови при гиперпролактинемии с преобладанием высокомолекулярной формы. В качестве стимулятора секреции пролактина использовали рецепторный антагонист дофамина метоклопрамид [1, 7].

Материалы и методы

Исследования проводили у 5 женщин репродуктивного возраста с умеренной гиперпролактинемией неясного генеза без типичных клинических признаков заболевания. Все обследованные имели значительное содержание высокомолекулярной формы иммунореактивного пролактина в крови. Для стимуляции секреции пролактина женщинам вводили од-

нократно внутривенно утром натощак 10 мг метоклопрамида (Церукал, "Гермед", Германия). Кровь для определения общего иммунореактивного пролактина и его форм собирали до, через 15, 30, 60 и 120 мин после введения стимулятора. Относительное содержание форм пролактина с различной молекулярной массой исследовали методом гель-фильтрации [3]. Сыворотку крови, взятой до и в различные временные интервалы после введения метоклопрамида, подвергали хроматографии на сефадексе G-100 ("Pharmacia", Швеция) на колонке размером 1,6 × 100 см в 0,1 М аммоний-бикарбонатном буфере со скоростью 12 мл в час. Колонку предварительно калибровали с помощью соединений с известной молекулярной массой: голубой декстран, димерная и мономерная формы свиного пролактина, бихромат калия, меченный ¹²⁵I высокоочищенный пролактин человека. В зависимости от уровня общего иммунореактивного пролактина в крови на колонку наносили 2—3,5 мл сыворотки, при низкой концентрации гормона сыворотку большого объема лиофилизировали и для нанесения на колонку растворяли в 2—3 мл буфера хроматографии. С колонки собирали фракции объемом 1,7 мл. Содержание пролактина в сыворотке крови и фракциях, элюировавшихся с колонки, измеряли радиоиммунологическим методом с помощью реагентов, полученных в лаборатории и откалиброванных по тест-системе ВОЗ для определения пролактина. Результаты определения выражали в мкЕД/мл (3-й Международный стандарт 84/500). Чувствительность анализа составляла 40 мкЕД/мл, коэффициент вариации результатов был в пределах 8%. Фракции, содержащие иммунореактивный материал со сходной хроматографической подвижностью, объединяли, лиофилизировали и после растворения в небольшом объеме буфера определяли суммарное количество пролактина. Содержание отдельных форм гормона выражали в абсолютных цифрах и процентах от суммарного количества пролактина.

Результаты и их обсуждение

Секреция пролактина гипофизом находится под сложным контролем гипоталамуса, в котором принимают участие как пролактинстимулирующие, так и пролактинингибирующие факторы [8]. Важнейшим физиологическим механизмом регуляции секреции пролактина считается ее тоническое подавление дофамином. Для сравнительного изучения особенностей дофаминергической регуляции уровня высоко- и низкомолекулярных форм пролактина в крови была отобрана группа из 5 женщин с идиопатической гиперпролактинемией, относительное содержание высокомолекулярного пролактина в сыворотке крови которых составило более 50% (табл. 1). У одной из женщин (№ 1), имевшей в течение 5 лет наблюдения умеренно, но почти постоянно повышенный уровень общего иммунореактивного пролактина в крови, в момент исследования он был в пределах нормы. У всех женщин, несмотря на длительную гиперпролактинемию, таких типичных признаков гиперсекреции пролактина, как галакторея или явное нарушение менструального цикла, не наблюдалось, что весьма характерно для умеренной ги-

Таблица 2

Изменение уровня общего иммунореактивного пролактина (в мкЕД/мл) в ответ на введение метоклопрамида

№ обследуемой	Время после введения, мин				
	0	15	30	60	120
1	136	1845	1 478	1 088	944
2	1264	4393	5 200	4 721	3791
3	1062	5116	3 760	3 431	3590
4	432	-	-	4 478	2668
5	2107	7736	11 825	13 246	6430

перпролактинемии с преобладанием высокомолекулярного пролактина [3, 6].

У всех 5 женщин введение рецепторного антагониста дофамина метоклопрамида приводило к существенной стимуляции секреции пролактина. Как видно из табл. 2, уровень общего иммунореактивного пролактина в сыворотке крови обследуемых повышался на пике секреции в 4—13 раз. Такая величина ответа гипофиза на стимулирующее воздействие метоклопрамида вполне соответствует нормальному состоянию функции гипофиза.

Фракционирование сывороток крови для разделения форм пролактина по молекулярной массе показало, что у обследованных женщин прирост содержания иммунореактивного гормона в сыворотке крови происходит в основном за счет низкомолекулярной формы. На рис. 1 представлен профиль гель-фильтрации сывороток крови одной из женщин (№ 2) до воздействия стимулятора и во время максимального прироста уровня общего иммунореактивного пролактина крови — через 30 мин после введения метоклопрамида. Можно видеть изменение соотношения высоко- и низкомолекулярных форм в сыворотке крови. На пике стимуляции секреции пролактина доминирующей становится мономерная 23К форма и резко уменьшается доля высокомолекулярной формы, бывшей до введения метоклопрамида преобладающей. Похожее изменение в соотношении молекулярных форм

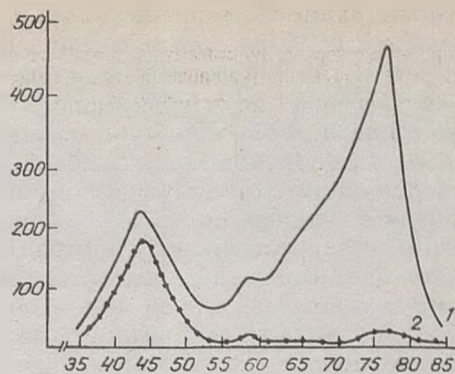


Рис. 1. Профиль гель-фильтрации сывороток крови до (1) и через 30 мин после (2) введения метоклопрамида.

На колонку с сефадексом наносили одинаковый (3,5 мл) объем сыворотки крови, взятой у обследуемой женщины № 2 до и после введения метоклопрамида. По оси ординат — содержание пролактина во фракциях (в мкЕД/мл); по оси абсцисс — номер фракций.

пролактина наблюдались у всех 5 обследованных женщин независимо от базального уровня суммарного иммунореактивного гормона и степени его повышения в ответ на стимулятор (рис. 2, столбики). С повышением общего содержания пролактина в сыворотке крови доля в нем высокомолекулярной иммунореактивной формы явно уменьшалась, а доля мономерной — увеличивалась, составляя через 15—30 мин после введения метоклопрамида в большинстве случаев 50—80% иммунореактивного гормона. При

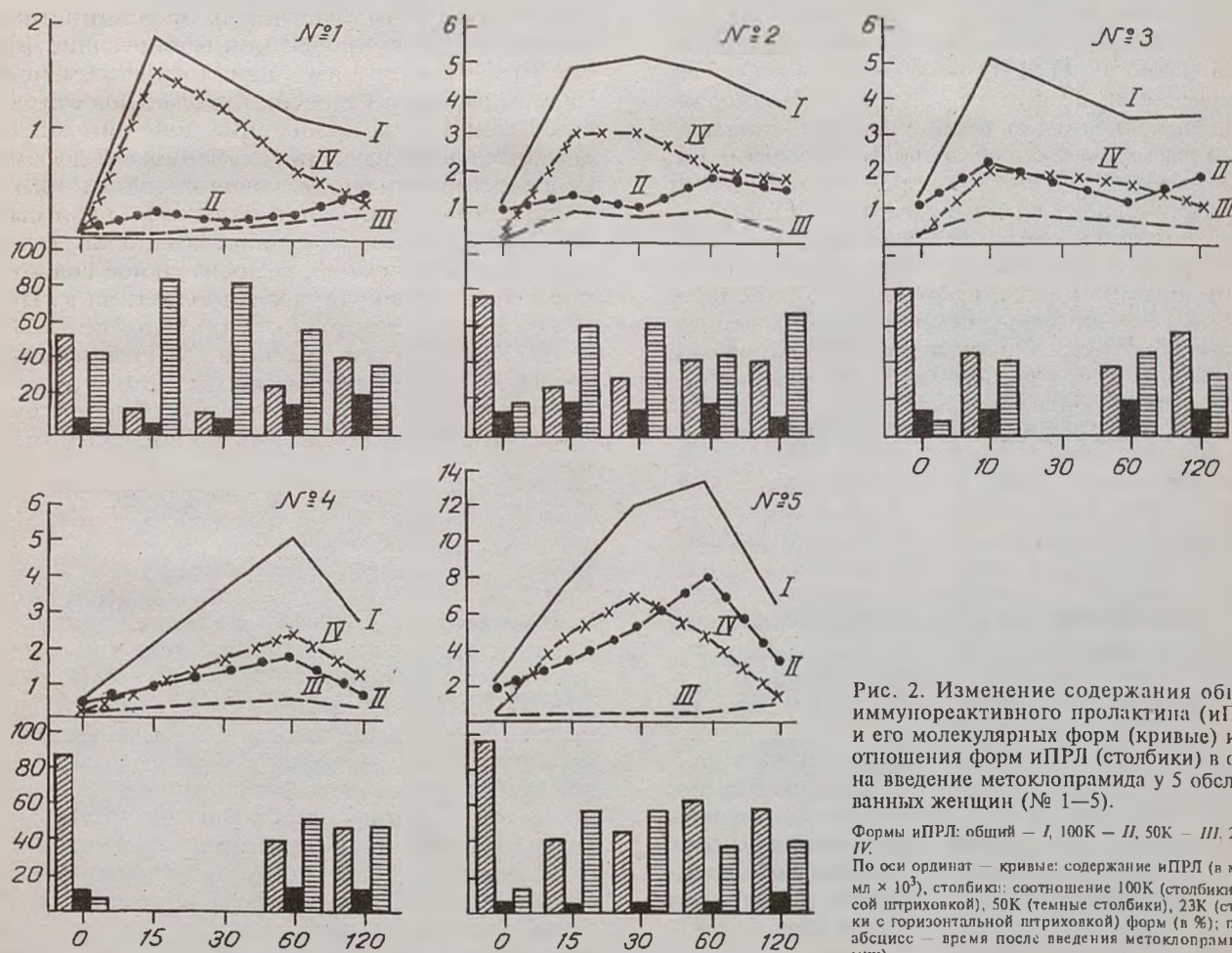


Рис. 2. Изменение содержания общего иммунореактивного пролактина (иПРЛ) и его молекулярных форм (кривые) и соотношения форм иПРЛ (столбики) в ответ на введение метоклопрамида у 5 обследованных женщин (№ 1—5).

Формы иПРЛ: общий — I, 100К — II, 50К — III, 23К — IV. По оси ординат — кривые: содержание иПРЛ (в мкЕД/мл $\times 10^3$), столбики: соотношение 100К (столбики с косой штриховкой), 50К (темные столбики), 23К (столбики с горизонтальной штриховкой) форм (в %); по оси абсцисс — время после введения метоклопрамида (в мин).

этом относительное содержание 50К формы значительно не изменялось и оставалось в сравнении с 23К и 100К формами небольшими — менее 20%. Обращает на себя внимание, что понижение общего уровня иммунореактивного пролактина в сыворотке крови к 60—120 мин после введения метоклопрамида сопровождалось сдвигом соотношения высоко- и низкомолекулярной форм в обратном направлении. Вновь заметно нарастала доля высокомолекулярной формы и уменьшалась доля мономерной.

Оценка абсолютного содержания каждой из форм пролактина (см. рис. 2, кривые) свидетельствует, что в результате снятия дофаминавого статуса в крови возрастает уровень всех трех форм гормона, но в очень разной степени. Прирост содержания 23К пролактина во много раз превосходит таковой 100К формы.

Динамика абсолютного содержания высоко- и низкомолекулярной форм в сыворотке крови после введения метоклопрамида, демонстрируемая кривыми на рис. 2, также оказалась различной. Динамика уровня 23К формы и общего иммунореактивного пролактина практически совпадала. Их содержание одновременно достигало максимума через 15—60 мин после введения стимулятора и к 60—120-й минуте значительно снижалось, хотя и оставалось несколько выше исходного. В то же время у 3 из 5 обследованных женщин содержание 100К формы в течение всего 120-минутного периода наблюдения продолжало нарастать (см. рис. 2, № 1—3), а у 2 женщин (см. рис. 2, № 4, 5), достигнув к 60-й минуте максимума, к 120-й минуте уменьшалось, но в значительно меньшей степени, чем содержание 23К формы. Следует отметить, что Т. Вјого и соавт. [9] также обнаружили после аналогичной фармакологической стимуляции у 4 обследованных ими женщин с гиперпролактинемией и избытком пролактина с высокой молекулярной массой подобные различия в динамике уровня высоко- и низкомолекулярной форм в сыворотке крови.

В механизмах гипоталамической регуляции секреции пролактина гипофизом наряду с ингибиторным влиянием дофамина предполагается участие ряда других соединений, продуцируемых нейросекреторными клетками гипоталамуса [8]. Одним из них является трипептид тиролиберин, способный усиливать секрецию пролактина клетками гипофиза *in vivo* и *in vitro* [4, 8]. I. Fraser и соавт. [11] проведено исследование влияния тиролиберина на содержание иммунореактивного пролактина с различной молекулярной массой в крови у 3 женщин с гиперпролактинемией при избыточном содержании высокомолекулярного гормона. Ими было установлено, что тиролиберин, существенно повышая общий уровень иммунореактивного пролактина и его низкомолекулярной фракции в момент их максимальной реакции на стимулятор, лишь слабо влиял на уровень высокомолекулярной формы. У тех же женщин агонист дофамина бромокриптин при однократном введении вызывал быстрое понижение уровня общего и низкомолекулярного иммунореактивного пролактина в крови, при этом значительно слабее влияя на уровень высокомолекулярного.

Таким образом, результаты, полученные нами в настоящей работе, а также приведенные данные литературы четко свидетельствуют о различии в регуляции уровня высокомолекулярной и мономерной форм иммунореактивного пролактина в крови при гиперпролактинемических состояниях с преобладанием формы с высокой молекулярной массой. Следует подчеркнуть, что высокомолекулярная форма, составляя основную часть иммунореактивного пролактина крови, реагирует значительно слабее, чем мономерная, на принципиально различные стимуляторные или ингибиторные фармакологические воздействия — введение метоклопрамида, тиролиберина или бромокриптина.

Выявленная нами слабая реакция на снижение дофаминергического тонуса со стороны высокомолекулярного пролактина при хорошо выраженной реакции со стороны мономерной формы, составляющей у обследованных женщин только сравнительно небольшую часть общего количества иммунореактивного гормона крови, позволяет предполагать, что в данном случае высокомолекулярный иммунореактивный пролактин или по крайней мере значительная часть его имеет негипофизарное происхождение. Это может означать, что мы имеем дело не с истинной гиперпролактинемией, а с феноменом "кажущейся" гиперпролактинемией, обусловленной присутствием в крови значительного количества некоего специфического крупномолекулярного белка, возможно иммуноглобулина, способного давать иммунохимический эффект присутствия пролактина. Подобный феномен, например, описан для гормона роста. Показано, что в циркулирующей крови человека может присутствовать специфический иммуноглобулин, взаимодействующий с антителами к гормону роста в тест-системе его иммунохимического анализа [10]. Интересно, что этот иммуноглобулин проявлял также способность связываться с рецепторами гормона роста адипоцитов.

Из данных, полученных нами, следует, что абсолютное содержание высокомолекулярного пролактина в сыворотке крови под воздействием метоклопрамида все-таки повышалось, хотя в значительно меньшей мере, чем мономера гормона. Это может свидетельствовать о неоднородности фракции пролактина с высокой молекулярной массой и наличии в ее составе определенного количества секретируемого гипофизом гормона. Анализ динамики отдельных молекулярных форм пролактина в сыворотке крови показывает, что содержание мономерной формы достигает своего максимума раньше, чем высокомолекулярной. Отставание в повышении уровня последней можно объяснить тем, что компонент высокомолекулярной фракции, реагирующей на изменение дофаминергического тонуса, может возникать в результате связывания мономера пролактина с каким-то белком сыворотки, что требует некоторого дополнительного времени. Такая связанная форма гормона может быть более стабильна в крови и исчезать из кровотока позже свободной. Хотя убедительных данных о присутствии белка, связывающего пролактин, в сыворотке крови пока нет: специфический иммуноглобулин, способный ковалентно связывать

гликолизированный пролактин, найден в амниотической жидкости [12]. Поэтому исключить такой механизм появления в крови высокомолекулярного иммунореактивного пролактина полностью нельзя. Возможно также, при резком возрастании концентрации мономера пролактина в крови под влиянием стимуляции могут активнее происходить процессы нековалентной или ковалентной (дисульфидной) агрегации его молекул с образованием высокомолекулярных форм.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что слабая реакция на воздействие метоклопрамида или других стимуляторов и ингибиторов секреции пролактина со стороны высокомолекулярной формы, обнаруживаемой в некоторых случаях в циркулирующей крови в качестве основной формы суммарного иммунореактивного гормона, говорит скорее всего против ее гипофизарного происхождения.

Выводы

1. Стимуляция секреции пролактина рецепторным антагонистом дофамина метоклопрамидом при идиопатической гиперпролактинемии с преобладанием высокомолекулярной иммунореактивной формы гормона сопровождается быстрым значительным повышением уровня общего иммунореактивного пролактина в сыворотке крови, главным образом за счет его низкомолекулярной (мономерной) формы.

2. Высокомолекулярный иммунореактивный пролактин, в отличие от мономерной формы, проявляет слабую реакцию на подавление дофаминергического тонуса.

3. Результаты изучения влияния фармакологической стимуляции секреции пролактина на уровень его высоко- и низкомолекулярных иммунореактивных форм в крови при гиперпролактинемии с преобладанием формы с высокомолекулярной массой позволяют предположить разную биохимическую природу этих двух форм и негипофизарное происхождение высокомолекулярной формы или ее основной части².

² Авторы выражают благодарность канд. биол. наук Н. Б. Смирновой за подготовку реагентов для радиоиммунологического анализа пролактина и канд. биол. наук Т. В. Горшковой за техническое содействие.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.45-089.87]-07:[616.154:577.175.53+616.154:577.175.62

Н. П. Гончаров, В. М. Трофимов, А. Г. Гаврилов, **В. И. Воронцов**, Г. С. Колесникова

УРОВЕНЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ АНДРОГЕНОВ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ АДРЕНАЛЭКТОМИИ

Лаборатория биохимической эндокринологии и гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва; кафедра общей хирургии (зав. — проф. В. М. Трофимов) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Радикальным методом лечения больных с синдромом Кушинга (СК) является односторонняя, а со стертой формой болезни Иценко-Кушинга (БИК) — двусторонняя тотальная адреналэктомия (АЭ). Последняя, как известно, ведет к хро-

ЛИТЕРАТУРА

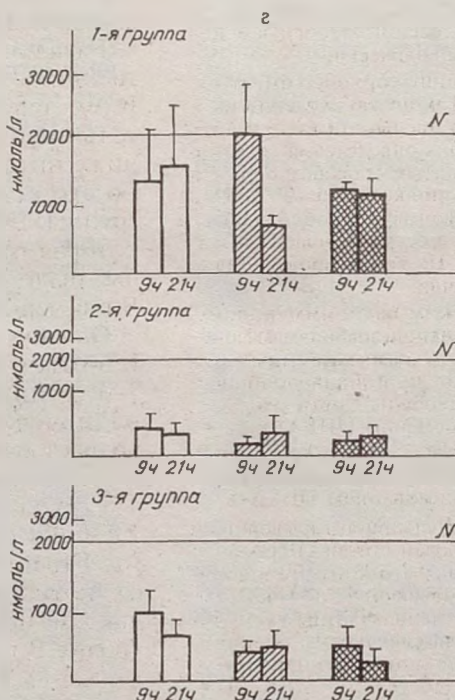
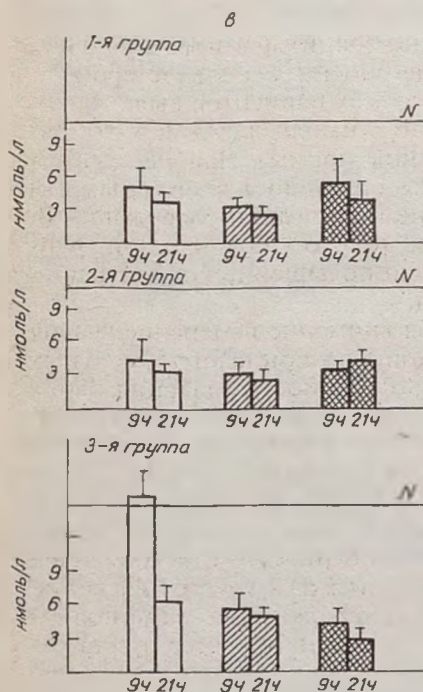
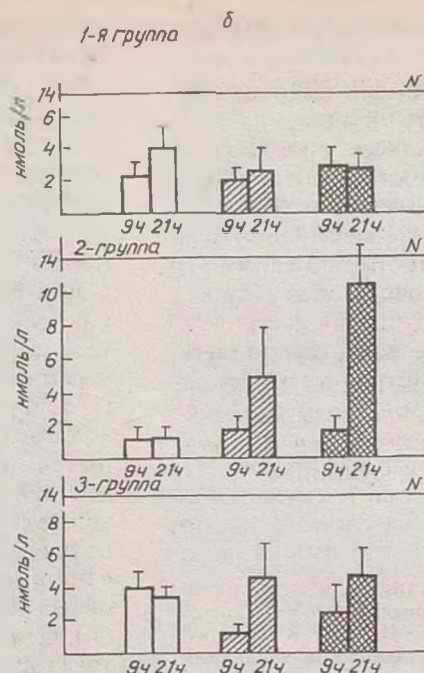
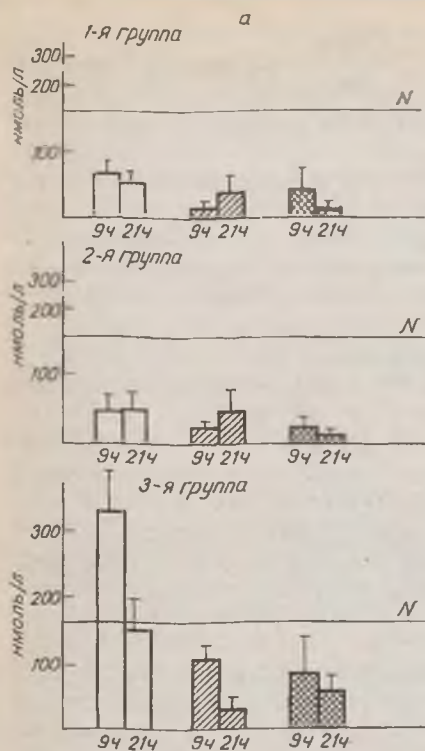
1. Балаболкин М. Н., Герасимов Г. А., Любимов А. В. // *Акуш. и гин.* — 1990. — № 9. — С. 54–57.
2. Булатов А. А. // *Пробл. эндокринолог.* — 1990. — № 4. — С. 30–35.
3. Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Дзеранова Л. К. и др. // *Там же.* — 1992. — № 6. С. 13–16.
4. Булатов А. А., Комолов И. С., Смирнова Н. Б. и др. // *Бюл. eksper. биол.* — 1992. — № 4. — С. 406–409.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея—амеорея: этиология, патогенез, клиника, лечение. — М., 1985.
6. Макаровская Е. Е., Иловайская Н. А., Мартынов А. В. и др. // *Пробл. эндокринолог.* — 1995. — № 1. — С. 19–22.
7. Ткаченко Н. Н., Потин В. В., Бескровный С. В. и др. // *Там же.* — 1990. — № 2. — С. 35–40.
8. Benker G., Jaspers C., Yfsler G. et al. // *Klin. Wochenschr.* — 1990. — Bd 68. — S. 1157–1167.
9. Bjoro T., Johansen E., Frey H. H. et al. // *Acta endocrinol.* — 1993. — Vol. 128. — P. 308–312.
10. Campino C., Szczowka J., Michelsen et al. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 70. N 3. — P. 601–605.
11. Fraser I. S., Zhuang Guang Lun, Tian Ping Zhou et al. // *Ibid.* — 1989. — Vol. 69. — P. 585–591.
12. Heffner L. J., Gramates L. S., Yuan B. W. // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 165. N 1. — P. 299–305.
13. Jackson R. D., Wortsman J., Malarkey W. B. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 61. — P. 258–264.

Поступила 09.06.95

A. A. Bulatov, Ye. Ye. Makarovskaya, Ye. I. Marova, G. A. Melnichenko - HYPERPROLACTINEMIA WITH THE PREDOMINANCE OF HIGH-MOLECULAR IMMUNOREACTIVE PROLACTIN: DIFFERENCES IN THE REGULATION OF THE LEVELS OF HIGH-MOLECULAR AND MONOMER FORMS IN THE BLOOD

Summary. The effect of drug stimulation of prolactin secretion on the level of its high-molecular (100 kD) and monomeric (23 kD) immunoreactive forms in the blood serum was studied in 5 women with idiopathic hyperprolactinemia with the predominance of the high-molecular form of the hormone. Metoclopramide, a dopamine receptor antagonist, was used for stimulation of prolactin secretion. Fractionation of blood serum immunoreactive prolactin was carried out using gel filtration. A single intravenous infusion of metoclopramide caused a rapid appreciable increase of the total level of immunoreactive hormone, mainly at the expense of its monomer fraction. In contrast to the monomer form, high-molecular prolactin poorly reacted to suppression of the dopaminergic tone. The time course of high- and low-molecular (monomer) forms' response to metoclopramide differed. The results indicate differences in the regulation of the levels of high- and low-molecular immunoreactive forms of prolactin in the blood of patients with hyperprolactinemia with the predominance of high-molecular hormone and, hence, permit a hypothesis on a different biochemical nature of these two forms and on other than hypophyseal origin of the high-molecular form or its bulk.

нической надпочечниковой недостаточности, в связи с чем требуется пожизненная заместительная терапия стероидными препаратами. Однако дозы стероидов, компенсирующих выпадение глюкокортикоидной и минералокортикоидной



Содержание F (а), В (б), DHEA (в) и DHEA-S (г) у больных до и после приема дексаметазона.

Светлые столбики — до приема дексаметазона, с косой штриховкой — после приема 2 мг дексаметазона, со штриховкой в клетку — после приема 8 мг дексаметазона. N — нижняя граница нормы.

функций, могут значительно варьировать у разных пациентов, особенно в отдаленные сроки после двусторонней АЭ. Индивидуальные различия можно объяснить двумя основными причинами: наличием активно функционирующей ткани, способной синтезировать стероиды коры надпочечников, и индивидуальными различиями в метаболическом клиренсе, фармакокинетике и фармакодинамике экзогенно вводимых стероидов. В этом случае имеет большое значение

функциональное состояние печени, где прежде всего происходят метаболические превращения стероидов и синтезируется специфический транспортный белок — транскортин, связывающий C_{21} -стероиды. Изменение емкости транскортина, как известно, может существенно изменять скорость метаболического клиренса вводимых стероидов.

В настоящей работе мы поставили перед собой задачу изучить содержание основных эндо-

генных глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов в периферической крови больных БИК и СК в отдаленные сроки после односторонней и двусторонней тотальной АЭ.

Определение в одних и тех же образцах сыроворотки больных глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов позволяет также ответить на вопрос о морфофункциональном строении "добавочной" ткани. Последняя в этом случае должна иметь секреторные клетки, характерные для пучковой и сетчатой зон, и продуцировать соответственно C_{21} - и C_{19} -стероиды. Использование в работе дексаметазоновой пробы у обследованных больных дало возможность охарактеризовать роль аденогипофиза в регуляции стероидсекретирующих образований.

Материалы и методы

Обследовано 18 больных (2 мужчин и 16 женщин) в возрасте 20—46 лет, которым была произведена АЭ по поводу гиперкортицизма, обусловленного БИК или СК. Из данной группы больных у 5 человек гормональный профиль был исследован через 3 года (1-я группа), а у 6 — через 10 лет (2-я группа) после двусторонней тотальной АЭ. 3-ю группу составили 7 больных, которые были обследованы спустя 3 года после удаления автономной кортизолпродуцирующей аденомы одного из надпочечников.

У больных 1-й и 2-й групп заместительную терапию проводили кортизоном (перорально в дозе 50 мг/сут); в 3-й группе больные получали кортизон периодически.

Кровь для исследования концентрации гормонов отбирали из локтевой вены больных в 9 и 21 ч при поступлении их в клинику. Заместительную терапию прерывали за 16 ч до взятия крови. Получение сыворотки для определения содержания гормонов проводили общепринятым способом с последующим хранением и транспортировкой при -20°C . У больных с АЭ проводили дексаметазоновую пробу по общепринятой схеме с дозами 2 и 8 мг в сутки. Кровь в этом случае брали на 3-й день в 9 и 21 ч. На время проведения пробы заместительную терапию отменяли.

Стероиды определяли классическим радиоиммунологическим (жидкофазным) методом с использованием высокоспецифических антисывороток, полученных нами ранее [2]. Для характеристики глюкокортикоидной и андрогенной активности определяли следующие стероиды: кортизол (F), кортикостерон (B), дегидроэпиандростерон (DHEA) и дегидроэпиандростерон-сульфат (DHEA-S).

Для определения DHEA-S мы разработали прямой радиоиммунологический метод с использованием DHEA-S- 7H^3 и высокоспецифической поликлональной антисыворотки. Для этой цели нами был синтезирован гаптен DHEA-S-7-карбоксиметил оксим. Последующая его конъюгация с бычьим сывороточным альбумином обеспечила получение иммуногена. Для иммунизации были использованы кролики. Полученная антисыворотка имела следующую специфичность (процент перекрестной реакции с различными стероидами): DHEA-S — 100, эпиандростерон — 22,5, андростерон — 5,5, андростендион — 4,8, дигидротестостерон — 1,5, тестостерон — 0,3, другие стероиды — менее 0,1. При сравнительном определении DHEA-S в одних и тех же образцах сыворотки нашим методом и коммерческими наборами фирмы RSL, Inc. (США) были получены практически одинаковые результаты (коэффициент корреляции $r = 0,89$, $p < 0,01$).

Хроматографическое разделение стероидов, которое предшествовало их последующему радиоиммунологическому определению, проводили на колонке с сефадексом LH-20 с использованием системы толуол—метанол (75:25).

Статистическая обработка результатов выполнена по методу Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты определения стероидов в плазме крови всех трех групп больных представлены на рисунке.

Как показано на рисунке а, у больных с удаленными обоими надпочечниками при отсутствии заместительной терапии уровень F (как утром, так и вечером и независимо от срока после операции) не превышал 60 нмоль/л, что в несколько раз меньше нижней границы нормы. Содержание F в сыворотке больных с удаленным одним надпочечником снижено по сравнению с нормой. Суточный ритм выброса F отсутствовал у всех больных с двусторонней АЭ и сохранялся у больных с одним надпочечником, о чем свидетельствуют выраженный перепад в его уровне в утренние и вечерние часы у больных 3-й группы и отсутствие такового у больных 1-й и 2-й групп.

Через 3 года после удаления обоих надпочечников динамика содержания F на введение дексаметазона имела следующие особенности: доза 2 мг приводила к снижению концентрации F в утренние часы, а доза 8 мг — только в вечерние часы. Спустя 10 лет после удаления обоих надпочечников отмечалось достоверное снижение уровня F на введение дексаметазона, тогда как доза 2 мг подавляла его выброс только утром. В отличие от этих двух групп у больных 3-й группы обнаружена нормальная реакция содержания F на дексаметазон: снижение и утреннего, и вечернего уровня гормона после приема любой дозы дексаметазона.

Базальная концентрация раннего предшественника в системе биосинтеза альдостерона — В (см. рисунок, б) у всех пациентов была значительно снижена (до 5 нмоль/л, что в 4—12 раз ниже нижней границы нормы). Наиболее заметно его содержание снижалось у больных 2-й группы. Для суточной динамики содержания В, которая отмечалась только у больных 1-й группы, было характерно повышение концентрации В в вечернее время.

Обращает на себя внимание изменение уровня В в ответ на введение дексаметазона у больных 2-й группы (через 10 лет после удаления обоих надпочечников): в вечернее время уровень В возрастал в 3—5 раз по сравнению с утренним независимо от дозы препарата: с $1,6 \pm 0,8$ до $4,7 \pm 2,9$ нмоль/л при введении 2 мг и с $1,7 \pm 0,8$ до $10,4 \pm 3,9$ нмоль/л при введении 8 мг. Утренний уровень В при этом не отличался от исходного. У больных 1-й группы введение дексаметазона не сопровождалось изменением уровня В в сыворотке крови. Характер ответа содержания В на дексаметазон у больных 3-й группы был таким же, как и во 2-й группе, однако выброс В в вечернее время возрастал лишь в 1,5—2,0 раза. "Парадоксальная" реакция — увеличение выброса гормона (в частности, АКГГ) у больных с двусторонней АЭ — при введении малых доз дексаметазона была описана и другими исследователями [3, 7].

Концентрация свободного DHEA (см. рисунок, в) была в 3 раза меньше нижней границы нормы у больных 1-й и 2-й групп; у больных 3-й группы базальный уровень DHEA был в пределах нормы ($15, \pm 3,6$ нмоль/л) с сохраненным суточным ритмом (перепад между утренним и вечерним уровнем более чем в 2 раза).

Подавление выброса DHEA в ответ на введение 2 или 8 мг дексаметазона наблюдалось только у больных 3-й группы. Снижение concentra-

Таблица 1

Соотношение DHEA-S/DHEA в плазме крови больных после АЭ

Время взятия крови	Группа больных		
	1-я	2-я	3-я
9 ч	205,1	82,5	66,0
21 ч	361,1	85,2	118,0

ции DHEA было тем больше, чем выше доза препарата. Достоверных различий содержания гормона до и после приема дексаметазона у больных 1-й и 2-й групп не обнаружено.

Результаты определения DHEA-S в плазме крови пациентов всех трех групп представлены на рисунке, г. Обращает на себя внимание достаточно высокий уровень этого гормона у больных с удаленными 3 года назад обоими надпочечниками. Хотя базальные показатели содержания (утром 1370 ± 810 нмоль/л, вечером 1607 ± 958 нмоль/л) и не достигали нормальных величин ($2100-8600$ нмоль/л), тем не менее они значительно превосходили уровень этого стероида у больных с удаленными надпочечниками спустя 10 лет после операции. Содержание DHEA-S у пациентов 3-й группы превышало его уровень у больных 2-й группы, но не достигало уровня гормона у больных 1-й группы. У больных всех трех групп не было обнаружено суточной динамики концентрации DHEA-S. Необходимо отметить, что в отличие от относительно высокого уровня свободного DHEA концентрация DHEA-S у больных с удаленной опухолью надпочечника (3-я группа) сохранялась на низком уровне. Иными словами, в этом случае оставшийся надпочечник утрачивал способность к оптимальному биосинтезу сульфатной формы гормона, что в свою очередь свидетельствует о наличии разных механизмов регуляции синтеза свободной и конъюгированной форм стероида.

В динамике содержания DHEA-S при введении дексаметазона у больных всех трех групп не обнаружены достоверные закономерности. Исключение составили больные 2-й группы, у которых введение дексаметазона в дозе 2 мг снижало выброс DHEA-S в вечернее время.

Обращает на себя внимание величина соотношения DHEA-S/DHEA, представленная в табл. 1.

Как видно из табл. 1, соотношение DHEA-S/DHEA у больных через 3 года после удаления обоих надпочечников достоверно выше, чем у больных через 10 лет после двусторонней АЭ. Так же достоверна разница между величиной этого соотношения у больных с удаленными обоими надпочечниками спустя 3 года после операции и у пациентов с удаленной опухолью одного надпочечника.

Чтобы исключить возможность методического артефакта, связанного с определением стероидов радиоиммунологическим методом, мы провели сравнительный анализ, определяя содержание стероидов в сыворотке крови, с одной стороны, после хроматографического разделения их на колонке с сефадексом LH-20 и, с другой стороны, после общепринятой процедуры с экстракцией стероидов из плазмы этиловым

эфиром. Результаты (на примере F и B) представлены в табл. 2. Отсутствие достоверных различий при определении содержания стероидов с помощью различных подходов однозначно свидетельствует об адекватности используемых в работе методов.

Таким образом, изложенные результаты убедительно свидетельствуют о наличии у больных с двусторонней АЭ функционально активных образований, которые способны секретировать как кортизол, так и надпочечниковые андрогены. Секреция стероидов "добавочной" тканью происходит на значительно более низком уровне, чем интактными надпочечниками. Как и в дооперационный период, у больных БИК после АЭ суточный ритм содержания стероидов отсутствует. Интересно, что группой В. М. Трофимова [1] было установлено наличие суточного ритма выброса АКГГ у больных через 3 и 5 лет после двусторонней тотальной АЭ, однако спустя 10 лет после операции он утрачивался. Абсолютный уровень АКГГ в плазме снижался по мере увеличения срока после удаления надпочечников.

Необходимо отметить характерную динамику в абсолютном содержании DHEA-S в зависимости и от времени, прошедшего после АЭ. Спустя 10 лет его уровень достоверно снижается по сравнению с таковым у больных, перенесших АЭ 3 года назад. В 1-й группе возраст больных достигал в среднем 32 лет, а во 2-й — 42 лет. Хорошо известно [6] строго закономерное снижение продукции DHEA с возрастом больных. Его концентрация в крови у больных с АЭ повторяет ту же закономерность.

Полученные нами данные согласуются с результатами Т. Worgul и соавт. [9], которые провели АЭ у 6 женщин по поводу рака молочной железы. Ими была показана возможность секреции у таких больных на низком уровне как DHEA-S, так и альдостерона.

Вопрос о природе функционирующих образований после тотальной АЭ остается сложным. Они могут быть микрофрагментами оставшейся надпочечниковой ткани, а могут быть и "добавочной" тканью. Более ранними работами [4] было показано наличие "добавочной" ткани надпочечников в подвздошной области при аутопсии в 33% случаев. Об этом же свидетельствуют описанные некоторыми авторами [5, 8] рецидивы БИК после двусторонней АЭ.

Выводы

1. В отдаленные сроки после радикальной двусторонней АЭ по поводу БИК в организме больных образуются как C_{21} -, так и C_{19} -стеро-

Таблица 2

Содержание стероидов в сыворотке больных до и после хроматографии

F, нмоль/л		B, нмоль/л	
РИА	+РИА	РИА	+РИА
$139,8 \pm 59,1$	$143,6 \pm 69,6$	$8,3 \pm 1,6$	$7,9 \pm 2,6$

иды. Концентрация их в крови значительно ниже нормальных значений.

2. Уровень стероидных гормонов в периферической крови, как правило, не подчиняется суточному ритму, а реакция на функциональную пробу с дексаметазоном отличается от таковой интактных надпочечников.

3. При односторонней адреналэктомии по поводу опухоли надпочечника оставшаяся железа продуцирует кортизол на уровне нижней границы нормы, тогда как секреция стероидов, образующихся преимущественно в клубочковой (В) и сетчатой (DHEA-S) зонах коры надпочечников, снижена значительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трофимов В. М., Вавилов А. Г. и др. // Физиология гипоталамико-адренокортикальной системы. — Л., 1990. — С. 191—192.
2. Fehm H. L. et al. // J. clin. Invest. — 1979. — Vol. 64. — P. 102—107.
3. Goncharov N., Aso T. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1976. — Vol. 82. — P. 396—412.
4. Graham L. S. // Cancer (Philad.). — 1953. — Vol. 6. — P. 149—153.
5. Kozak G. P. et al. // Ann. intern. Med. — 1966. — Vol. 64. — P. 778.

6. Parker J. N., Odell W. D. // Endocr. Rev. — 1980. — Vol. 1. — P. 392—410.
7. Refetoff S. et al. // J. clin. Endocr. — 1985. — Vol. 60. — P. 527—532.
8. Worgul T. J. // Endocrine Society. Annual Meeting, 61-st: Programme. — Anaheim, CA, 1979. — P. 297.
9. Worgul T. J. et al. // J. clin. Endocr. — 1982. — Vol. 54. — P. 22—26.

Поступила 15.11.94

N. P. Goncharov, V. M. Trofimov, A. G. Gavrillov, [V. I. Vorontsov], G. S. Kolesnikova - LEVELS OF GLUCOCORTICOIDS AND ADRENAL ANDROGENS IN REMOTE PERIODS AFTER ADRENALECTOMY

Summary. The levels of the major exogenous glucocorticoids, hydrocortisone and corticosterone, and adrenal androgens, dehydroepiandrosterone and its sulfate, were measured in the blood plasma of patients with Icenko-Cushing's disease and syndrome 3 and 10 years after uni- or bilateral adrenalectomy. Secretion of both C₂₁ and C₁₉ steroids, although lower than in health, was observed in all the patients. Daily rhythm of steroid release into the blood was as a rule impaired in patients after bilateral adrenalectomy, whereas in those after unilateral adrenalectomy a normal daily time course of the tested steroid levels in the blood was observed. Functional dexamethasone test showed differences in the time course of steroid response in patients subjected to bilateral adrenalectomy vs. that in normal subjects, whereas the adrenal left after unilateral adrenalectomy reacted to dexamethasone similarly as in health. These data reliably evidence the presence of functioning "extra" tissue in patients with Icenko-Cushing's disease after bilateral adrenalectomy.

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Т. Л. КУРАЕВА, О. В. РЕМИЗОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-053.2-06:616.153.455.623]-008.64

Т. Л. Кураева, О. В. Ремизов

ГИПОГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПРЕДНАМЕРЕННО ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИНСУЛИНОМ

Институт диабета (дир. — проф. М. И. Балаболкин) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Гипогликемические состояния являются одной из сложных проблем в современной медицине.

Первые сообщения о гипогликемиях, как связанных, так и не связанных с инсулинотерапией, опубликованы Seale Harris (University of Alabama) в 1924 г. Он же впервые ввел термин "гиперинсулинизм" [15].

Среди больных сахарным диабетом (СД) явные и бессимптомные гипогликемии, по данным разных авторов, регистрируются у 25—58% больных [7, 13, 14]. Бессимптомные гипогликемии чаще отмечаются в 3 ч [14]. Тяжелые гипогликемии как причина смерти встречаются в 0,25—0,05% случаев инсулинотерапии [7].

Факторами риска являются нарушение диеты, большие физические нагрузки, продолжительность заболевания, передозировка инсулина, а также наличие сопутствующих заболеваний, в частности желудочно-кишечного тракта, приводящих к нарушению всасывания углеводов [2, 7, 16]. Дискутируется вопрос о частоте легких и тяжелых гипогликемий при традиционном и интенсифицированном режимах инсулинотерапии. Сообщается как об отсутствии каких-либо различий [12], так и о снижении [3, 5, 22] или повышении [10, 11, 20] частоты введения инсулина при переходе на интенсифицированную инсулинотерапию.

Большинство исследователей высказывают мнение, что в качестве основного фактора, компенсирующего избыточный сахаропонижающий эффект инсулина, выступает секреторная реакция глюкагона [21].

Нарушение компенсаторных реакций организма на гипогликемию длительное время связывали только с автономной нейропатией, приводящей к снижению секреции глюкагона

вследствие качественных изменений α -адренергических структур [17, 19]. Однако клинические наблюдения "внезапных" гипогликемий (hypoglycemia unawareness), не ассоциированных с классической диабетической автономной нейропатией, явились одной из причин углубленных исследований по данному вопросу. В настоящее время выделены три синдрома, ассоциированных с гипогликемией: "внезапные" гипогликемии; дефект контринсулярной системы (синдром "контрегуляторной неудачи", по J. Boden, 1981); повышение гипогликемического порога [6, 9].

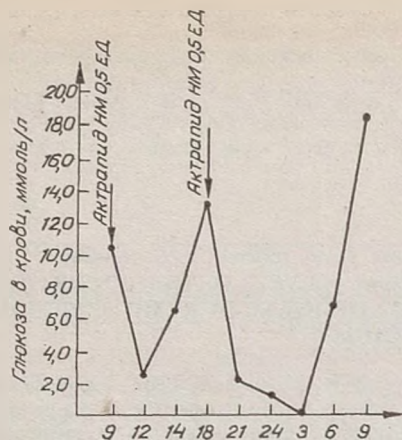
Патогенетические механизмы этих синдромов неизвестны [9, 21].

Р. Струер [8] высказал мнение, что сами гипогликемии могут ослаблять ответную реакцию организма на последующие гипогликемии — гипотеза гипогликемического порочного круга.

В литературе описаны наблюдения инсулином у больных инсулиннезависимым СД. В таких случаях по мере развития опухоли ослабевают проявления СД и, наконец, сменяются приступами гипогликемий [1].

О преднамеренно индуцированных гипогликемиях больными СД имеются единичные сообщения. Это чаще наблюдается у молодых девушек и рассматривается как один из вариантов синдрома Мюнхгаузена [18]. Мы не встречали описаний у детей с СД гипогликемий, преднамеренно индуцированных инсулином. В детской клинике ЭНЦ РАМН мы наблюдали трех таких больных. Приводим одно из наблюдений.

Больной Н., 10 лет, поступил в детское отделение Института диабета ЭНЦ РАМН 03.10.92 с жалобами на час-



Гликемический профиль больного Н.

тые гипогликемические состояния (гликемия до 2 ммоль/л), возникающие преимущественно в ночное время и нередко протекающие с потерей сознания, судорогами.

Акушерский, генеалогический, аллергологический анамнезы без особенностей. Перенесенные заболевания: аденовирусная инфекция с нейротоксикозом в 11 мес жизни, ветряная оспа в возрасте 3 лет.

Нарушение толерантности к углеводам выявлено в январе 1991 г. при обследовании по поводу экзогенно-конституционального ожирения II степени. В марте—апреле 1991 г. появились симптомы манифестации заболевания. Гликемия натощак 8,9 ммоль/л, глюкоза в моче до 3%, реакция на ацетон положительная. От проведения инсулинотерапии родители отказались. В течение последующих 3 мес находился на диетотерапии, принимал адебит. За это время резко похудел. В июле 1991 г. госпитализирован в состоянии кетоацидотической комы. Начата инсулинотерапия. При выписке доза инсулина 28 ЕД в сутки, в последующем она повысилась до 36 ЕД в сутки. С января 1992 г. отмечаются частые гипогликемические состояния. Проводилось постепенное снижение дозы инсулина до 4 ЕД в сутки. В мае 1992 г. госпитализирован в состоянии кетоацидоза. Суточная доза была увеличена до 32 ЕД в сутки. После выписки вновь появились гипогликемические состояния. Суточная доза инсулина к августу снижена до 4 ЕД в сутки, а к сентябрю — до 1—2 ЕД. Гликемия в течение 1992 г. варьировала от 2 до 22 ммоль/л, в моче глюкоза от 0 до 6%, диурез от 600 до 3000 мл, реакция на ацетон почти постоянно положительная. Первая гипогликемия с потерей сознания в феврале 1992 г. (в 22 ч), последние месяцы — 1—2 раза в неделю.

При поступлении в ЭНЦ РАМН получал в 9 ч Актрапид НМ 1—2 ЕД в сутки. Рост 151 см (95 перцентиль), масса 44 кг (95 перцентиль). Отмечается увеличение печени, выступающей на 5 см из-под края реберной дуги по срединно-ключичной линии. Край плотный, гладкий, заостренный, болезненный. Мальчик легко возбудимый. Брюшные рефлексы снижены. Положительный рефлекс Бабинского с обеих сторон.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови без патологических изменений. ЭКГ: умеренные метаболические изменения. ЭЭГ: умеренные диффузные изменения с признаками раздражения субкортикальных структур мозга (стволово-диэнцефальные отделы). Гипервентиляция усиливает проявления раздражения в теменно-затылочных отделах полушарий, по-видимому, стволового генеза. ЭхоЭГ: признаки внутрижелудочковой гипертензии. УЗИ: печень увеличена в размерах (правая доля — 13,5 см, левая — 5,4 см), эхогенность равномерно повышена. Неврологический статус: двусторонняя органическая патология. Осмотр окулиста: признаки повышения внутричерепного давления.

При поступлении гликемия 18—26 ммоль/л. Назначен дробно Актрапид НМ в суточной дозе до 9 ЕД. На 3-и сутки гликемия снизилась до 2,7—1,6 ммоль/л. Ребенок при этом вялый, заторможенный. В дальнейшем гипогликемические состояния — в течение суток — многократно. Для купирования приступов дополнительно получал по 4—6 ХЕ (хлебные единицы). За несколько дней прибавил в массе 3 кг. Гликемия от 0 до 9 ммоль/л с периодическим повышением до 16—26 ммоль/л. Доза вводимого медицинским персоналом инсулина составляла 0,5 ЕД при гликемии более 10 ммоль/л (см. рисунок). Уровень ИРИ при гликемии 5—6 ммоль/л состав-

лял 14 мкЕД/мл (тест-набор ИБОХ, Минск, норма 3—25 мкЕД/мл), при гипогликемии 1,5 ммоль/л равнялся 26 мкЕД/мл. Показатели С-пептида в обоих случаях 0 нмоль/л (тест-набор фирмы "Hoechst", норма 0,1—1,79 нмоль/л).

С учетом отсутствия С-пептида в крови был исключен предпологавшийся диагноз инсулиномы. Заподозрены самостоятельные, тайные инъекции инсулина больным.

В беседе с психотерапевтом мальчик сознался в этом. Для инъекций он пользовался Актрапидом НМ Penfill (для шприц-ручки). При этом в качестве поршня использовался карандаш. При таком способе введения доза инсулина была значительной и абсолютно неконтролируемой. Первоначально эти инъекции делались с целью снизить гипогликемию, вызванную приемом сладостей. Кажущееся снижение потребности в инсулине вызвало надежду у родителей на выздоровление и подтолкнуло мальчика к увеличению дозы скрыто вводимого инсулина. В дальнейшем ребенок стал получать удовольствие от гипогликемических состояний, проявляющееся в виде эйфории, заторможенности, снижения критики и пр.

Анализируя подобные наблюдения, можно выделить следующие закономерности, характерные для преднамеренно индуцированных гипогликемий:

- 1) значительные колебания уровня глюкозы в крови от гипогликемических показателей до 20 ммоль/л и выше;
- 2) введение очень малых доз инсулина "вызывало" резкое снижение уровня глюкозы в крови;
- 3) при тщательном наблюдении за больными с исключением возможности самостоятельных инъекций инсулина гипогликемические состояния прекращались, отмечалась стабильная гипергликемия;
- 4) при тщательном сборе анамнеза выяснилось, что у больных имелись случаи непонятно быстрого расхода инсулина или пропажи флаконов с этим препаратом;
- 5) низкий уровень или полное отсутствие С-пептида в крови.

Мотивы таких инъекций обусловлены характерологическими, социальными и ситуационными особенностями. В каждом случае требуется индивидуальный подход, нередко — консультация психотерапевта. Следует отметить большую изобретательность больных в изыскании методов введения инсулина при, казалось бы, полном исключении какой-либо возможности этого.

По мнению R. Sherwin, Ph. Felig, особенно трудную проблему представляют искусственно вызванные гипогликемии у больных инсулинозависимым СД в первые годы заболевания, когда связанный с антителами проинсулин может обусловить ложное впечатление о повышении уровня С-пептида [4]. В связи с этим описанный нами комплекс клинических проявлений искусственно вызванных гипогликемий может быть полезным практическим врачам для диагностики этих состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генес С. Г. Гипогликемия. Гипогликемический симптомокомплекс. — М., 1970. — С. 108.
2. Касаткина Э. П., Волкова Т. Н., Матковская А. И. // Вопр. охр. мат. — 1982. — № 4. — С. 42—45.
3. Старостина Е. Г., Перельгина А. А., Магомедова А. К. и др. // Сов. мед. — 1991. — № 2. — С. 82—84.
4. Эндокринология и метаболизм / Под ред. Ф. Фелига, Дж. Д. Бакстера, А. Е. Бродука, Л. А. Фромена: Пер. с англ. — М., 1985. — Т. 2. — С. 244—246.
5. Bending J., Pickup J., Kun H. // Amer. J. Med. — 1985. — Vol. 79, N 7. — P. 685—691.
6. Boden J., Reichard G. A., Hoeldtke R. D. Jr. et al. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305, N 14. — P. 1200—1205.
7. Caduff F., Vonesch H. S., Klopffstein M., Berger W. // Schweiz. med. Wochenschr. — 1989. — Bd 119, N 1. — S. 9—15.
8. Cryer P. E. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41, N 2. — P. 255—260.
9. Cryer P. E. // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16, Suppl. 3. — P. 40—48.
10. DCCT Research Group: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study // Ibid. — 1987. — Vol. 10, N 1. — P. 1—19.
11. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the DCCT // Amer. J. Med. — 1991. — Vol. 90, N 4. — P. 450—459.
12. Editorial Hypoglycemia and diabetes control // Lancet. — 1991. — Vol. 338, N 8771. — P. 853—855.
13. Goldgewicht C., Slama G., Papoz L., Tchobroutsky G. // Diabetologia. — 1983. — Vol. 24, N 1. — P. 95—99.

14. Kump A., Staht M., Chduff F., Berger W. // Dtsch. med. Wochenschr. — 1987. — Bd 112, N 6. — S. 28—29.
15. Kushi M. Diabetes and Hypoglycemia. — Tokyo, 1985. — P. 67—68.
16. Nilsson A., Tideholm B., Kalen J., Katzman P. // Acta med. scand. — 1988. — Vol. 3, N 2. — P. 257—262.
17. Reynolds C., Molnar G., Horwitz D. et al. // Diabetes. — 1977. — Vol. 21, N 1. — P. 36—45.
18. Scarlett J. A., Mako M., Rubinstein A. H. et al. // New Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 297, N 14. — P. 1029—1031.

19. Shima R., Tanaka R., Morishita S. et al. // Diabetes. — 1977. — Vol. 26, N 8. — P. 717—725.
20. Thorsteinsson B., Pramming S., Lauritzen T. et al. // Diabet. Med. — 1986. — Vol. 3, N 1. — P. 147—151.
21. Unger R. H. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32, N 6. — Pt 1. — P. 575—583.
22. Ziegler D. // Klin. Wochenschr. — 1988. — Bd 66, N 3. — S. 388—396.

Поступила 06.12.94

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© А. В. ДРЕВАЛЬ, 1995

УДК 616.13-004.6-06:616.379-008.64-085+84

А. В. Древаль

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКРОАНГИОПАТИИ (ЛЕКЦИЯ)

Отделение терапевтической эндокринологии Московского областного клинического института

Одним из основных осложнений, ведущих к высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом, является атеросклеротическое поражение сосудов (диабетическая макроангиопатия). При этом на частоту атеросклероза среди больных сахарным диабетом существенно влияют так называемые факторы риска атеросклероза¹. В частности, частота атеросклероза как среди населения в целом, так и среди больных сахарным диабетом возрастает с повышением уровня холестерина (ХС) в крови, артериального давления, у курящих и при ожирении. Однако у больных сахарным диабетом смертность, например, от ишемической болезни сердца (ИБС) возрастает в 3 раза на фоне любого из известных факторов ее риска. Но и без факторов риска частота атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом намного выше, чем у не страдающих диабетом, т.е. сахарный диабет сам по себе является фактором риска атеросклероза. Способствуют развитию атеросклероза такие специфические для сахарного диабета нарушения, как гиперинсулинемия, гипергликемия, изменения со стороны свертывающей системы крови, особенно фибриногена, повышение активности тромбоцитов и диабетическая нефропатия.

Особенности патогенеза атеросклероза при сахарном диабете

Повышенный уровень липидов в плазме и высокое артериальное давление — два основных фактора, вызывающих атеросклеротическое поражение. При этом первоочередное значение придается соотношению ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также общему ХС плазмы: атеросклероз редко развивается у лиц, имеющих уровень общего ХС ниже 4 ммоль/л. В этой связи предложены оптимальные уровни липидов и липопротеинов, достижение которых составляет одну из ведущих целей профилактики атеросклероза при сахарном диабете:

Общий ХС плазмы < 5,2 ммоль/л
ХС ЛПНП < 3,5 ммоль/л
Общие триглицериды (ТГ) плазмы < 2,3 ммоль/л
ХС ЛПВП > 0,9 ммоль/л

Атеросклероз проявляется изменениями во внутреннем слое артерий, где локально накапливаются липиды, другие компоненты крови и развивается фиброзная ткань. Вследствие прямого влияния гиперхолестеринемии на моноциты и эндотелиальные клетки стимулируется прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию артерий, что составляет

пусковой механизм развития атеросклероза. Модифицированные эндотелиальными клетками в перекисном окислении ЛПНП захватываются моноцитами, превращаясь в пенные клетки. Очевидно, что этот процесс блокируется антиоксидантами. Скопление макрофагов в стенке сосудов ведет к разрушению эндотелия, что сопровождается адгезией и агрегацией тромбоцитов с образованием белых тромбов, высвобождением прокоагулянтов, синтезом и высвобождением различных метаболитов арахидоновой кислоты. Один из них, тромбоксан, является активным сосудосуживающим стимулятором агрегации тромбоцитов. В месте повреждения происходит взаимодействие тромбоцитов, циркулирующих липопротеинов, иммунных комплексов и других субстратов. У больных сахарным диабетом в месте повреждения накапливаются также гликированные белки плазмы и сосудистой стенки. Высвобождаемый в участке повреждения моноцитами, тромбоцитами и эпителиальными клетками фактор роста стимулирует клеточную пролиферацию гладкомышечных клеток и продукцию соединительной ткани. В результате липидная полоска превращается в пролиферирующую атеросклеротическую бляшку, состоящую из покрышки (включающей гладкомышечные клетки и фиброзную ткань под слоем эндотелия) и ядра, содержащего желтоватые жиры.

Частицы ЛПВП способны забирать свободный ХС из других липопротеинов и различных тканей, препятствуя развитию атеросклероза. В целом поток ХС внутрь сосудистой стенки и из нее определяется соотношением частиц ЛПНП и ЛПВП, а потому чем выше уровень ЛПВП, тем риск развития атеросклероза ниже.

Хотя роль ТГ в развитии атеросклеротического поражения сосудов пока остается спорной, однако у больных сахарным диабетом показана прямая связь между уровнем ТГ в плазме и развитием диабетической макроангиопатии. По крайней мере уровень ТГ может рассматриваться как показатель нарушения липидного обмена, требующий терапевтической коррекции.

У больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) нарушения со стороны липидов и липопротеинов существенно коррелируют с уровнем инсулиновой недостаточности: когда гликемия приближается к норме параметры липидного обмена также нормализуются. Однако при декомпенсации сахарного диабета уровень ТГ крови повышается за счет как стимулированной их продукции, так и сниженного клиренса липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В этом случае уровень ЛПНП также повышается за счет как повышенного образования из ЛПОНП, так и сниженного клиренса ЛПНП, поскольку гликирование липопротеина В в ЛПНП нарушает связывание ЛПНП с рецепторами клеток. Кроме того, инсулиновая недостаточность нарушает экспрессию клеточных рецепторов к ЛПНП. Вместе с тем содержание ЛПВП у больных ИЗСД обычно нормальное или даже слегка повышенное.

Дислипидемия чаще наблюдается при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНСД) и обусловлена инсулинорезистентностью тканей, что ведет к повышению уровня сво-

¹ Фактором риска называют клинический или биохимический признак, наличие которого значительно повышает вероятность развития определенной болезни.

Тип	ХС плазмы	ХС ЛПНП	ТГ плазмы	Нарушения липопротеинов	Причина (заболевания)
I	↑	↔	↑	ХМ ↑	Дефицит липопротеинлипазы или Апо С-II
IIa	↑→	↑	→	ЛПНП ↑	Семейная гиперхолестеринемия
IIb	↑	↑	↑	ЛПНП ↑ и ЛПОНП ↑	Комбинированная семейная гиперхолестеринемия
III	↑	↔	↑	ХМ ↑ и ЛПНП ↑	Семейная ГЛП III типа
IV	↑→	→	↑	ЛПОНП	Комбинированная семейная ГЛП, семейная гипертриглицеридемия
V	↑	→	↑	ХМ ↑ и ЛПОНП ↑	Семейная гипертриглицеридемия, дефицит Апо С-II

Примечание. Здесь и в табл. 2: ↓, →, ↑ — понижен, нормален, повышен соответственно; ХМ — хиломикроны.

бодных жирных кислот в крови, а это в свою очередь повышает продукцию ТГ в составе ЛПВП и ЛПОНП. Выявленная взаимосвязь инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии отражает и нарушение антилипидного действия инсулина. Компенсация обмена даже на фоне интенсивной инсулинотерапии нормализует липидный обмен у больных ИНСД. Кроме гипертриглицеридемии, особенно характерен для ИНСД и низкий уровень ЛПВП, обусловленный пониженным катаболизмом хиломикронов, ЛПОНП и ЛПНП. Важную роль в развитии атеросклероза играет уровень липидов, который существенно повышен при диабете.

Поскольку среди множества факторов, неблагоприятно влияющих на прогрессирование атеросклероза при сахарном диабете, нарушения со стороны липидов и липопротеинов поддаются терапевтической коррекции, то преимущественно этому вопросу и посвящена следующая глава.

Скрининг нарушений липидного обмена

Нарушения липидного обмена столь характерны для сахарного диабета, что исследование липидов крови желательно включать в плановое ежегодное обследование каждого больного диабетом, особенно инсулиннезависимого типа. В общеклинической сети достаточно исследовать значения ТГ, общего ХС и ХС ЛПВП натошак. Уровень ХС ЛПВП, являясь важным диагностическим показателем, используется также для вычисления содержания ХС в ЛПНП по формуле Фридвальда (когда уровень ТГ не превышает 4,5 ммоль/л):

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{Общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,19).$$

Когда уровень липидов не выходит за пределы границ, указанных в табл. 1, то достаточно ежегодного регулярного контроля за этими показателями. В противном случае исключаются возможные причины вторичной гиперлипидемии (ГЛП), не связанной с сахарным диабетом, и первичная ГЛП (см. табл. 1, 2). Алгоритм диагностики и лечения ГЛП при сахарном диабете представлен на схеме.

Принципы лечения гиперлипидемии

Лечение дислипидемии у больных сахарным диабетом должно быть частью терапевтической стратегии, направленной на устранение факторов риска атеросклероза, в частности ИБС. Она включает борьбу с курением, снижение массы тела при ожирении, лечение артериальной гипертензии и адекватное возмещение большого расширения физической активности. Факторы риска явно ухудшают проявления метаболической гиперлипидемии, вызванной инсулиновой не-

достаточностью. Ожирение предрасполагает к развитию дислипидемии, в частности гипертриглицеридемии и низкому уровню ЛПВП. Следует также заметить, что некоторые лекарственные препараты, используемые в лечении артериальной гипертензии, особенно неселективные β-блокаторы и тиазидовые мочегонные, могут сами по себе неблагоприятно влиять на уровень липидов и липопротеинов. На фоне курения уровень ЛПВП снижается. Однако максимальные терапевтические усилия при сахарном диабете должны быть направлены на компенсацию инсулиновой недостаточности, поскольку при успешной сахаропонижающей терапии существенно улучшаются, а часто и нормализуются показатели липидного обмена.

Диетотерапия дислипидемии

Краеугольным камнем лечения дислипидемии при сахарном диабете является диетотерапия. Тучным больным следует назначать гипокалорийную диету под контролем или при консультативной помощи диетолога. Целесообразно при этом избрать программу постепенного, а не быстрого снижения массы тела, так как в последнем случае значительное ограничение калорийности в диете ведет к снижению массы не только жировой, но и мышечной (тощей) тканей, что нежелательно, особенно у больных сахарным диабетом. В гипокалорийной диете ограничивают, главным образом, жиры, особенно насыщенные. Гипокалорийная диета должна сочетаться с расширением объема физических нагрузок, что ведет к большему снижению массы тела при менее строгих ограничениях в диете, а также благоприятно сказывается на уровне липидов и липопротеинов. При выборе объема и вида физических нагрузок следует учитывать ограничения, диктуемые сопутствующими заболеваниями и осложнениями сахарного диабета.

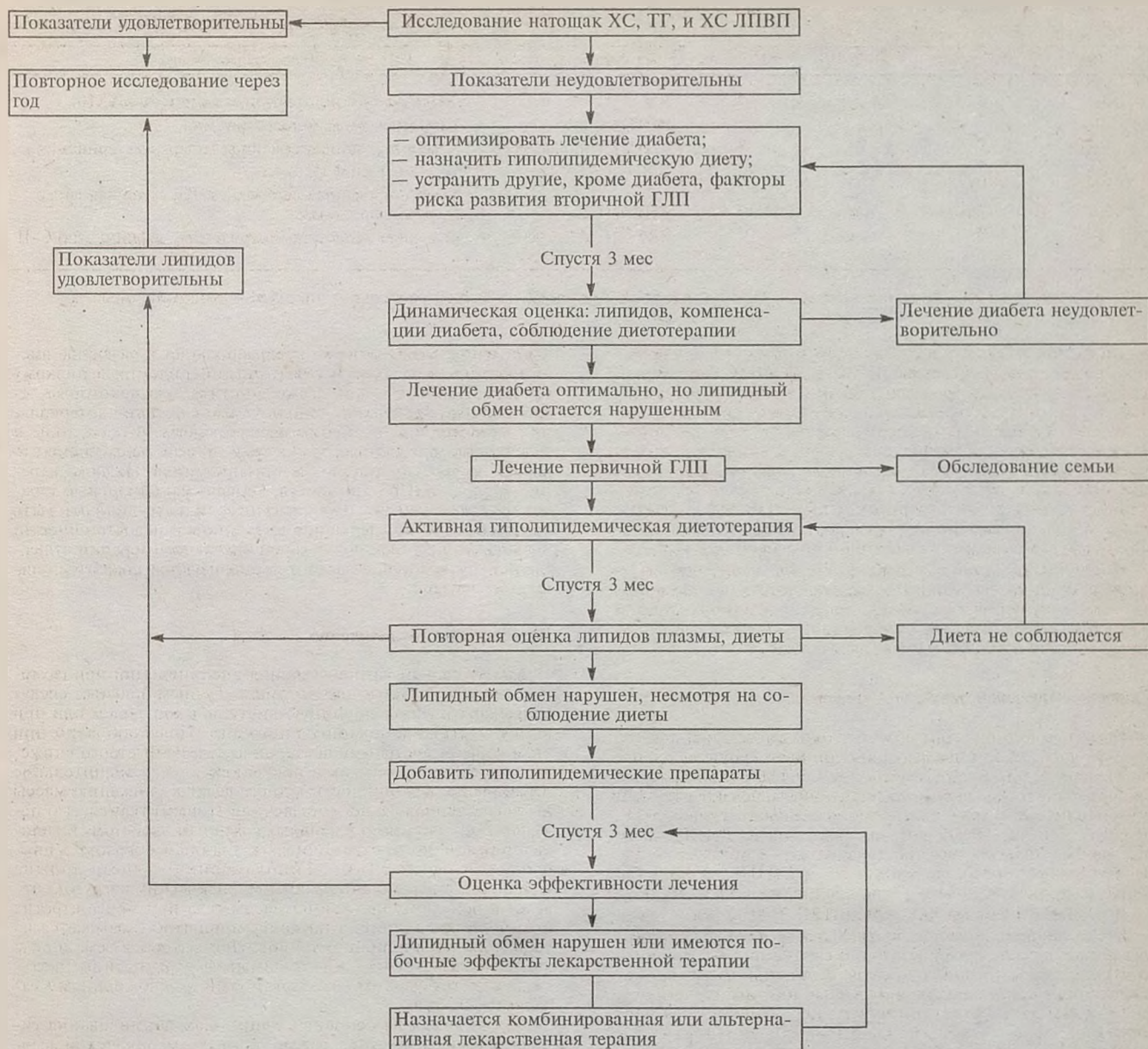
Остановимся на основных принципах формирования гиполлипидемических диет, разработанных Американской ассоциацией сердца (табл. 3—5). Во всех этих диетах соотношение между ненасыщенными, мононенасыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами составляет 1 : 1 : 1. Лицам с умеренной гиперхолестеринемией, а также всем больным сахарным диабетом, особенно ИНСД, рекомендуется придерживаться диеты № 1 (см. табл. 3). Если гиполлипидемический эффект этой диеты выражен слабо или помимо ГЛП имеются и другие факторы риска атеросклероза, то назначается диета № 2 (см. табл. 4). При неэффективности диеты № 2 и больным с тяжелой гиперхолестеринемией назначается диета № 3 (см. табл. 5). Умеренной, средней и тяжелой степеням гиперхолестеринемии соответствуют кон-

Таблица 2

Основные причины и лабораторные признаки вторичных ГЛ

Причина	Липиды крови	ХС ЛПНП	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	Тип
ИНСД	ТГ ↑ и ХС ↑	↑	→	↑	↑	↑→	IIb
ИНСД	ТГ ↑ и ХС ↑	→	→	↑	→	↓	IV
Злоупотребление алкоголем	ТГ ↑ и ХС ↑	→	↑	↑	→	↑→	V
Гипотиреоз	ХС ↑→	↑	→	↑	↑	→	III
ХПН	ТГ ↑	→	→	↑	↑→	→	IV
Нефротический синдром	ТГ ↑ и ХС ↑	→	→	↑	↑→	→	IIb
Холестаз	ХС ↑	↑	→	→	↑	↓	IIa

Примечание. ХПН — хроническая почечная недостаточность.



центрации сывороточного холестерина (по Гранди): 5,2—6,5, 6,5—7,8 и более 7,8 ммоль/л соответственно. На фоне гиполипидемической диеты можно ожидать снижения концентрации сывороточного холестерина на 0,5—1,5 ммоль/л, примерно в течение 3 мес. Только при отсутствии эффекта по крайней мере в течение полугода диетотерапия дополняется назначением гиполипидемических лекарственных средств. Исключение составляют лишь больные с семейной гиперхолестеринемией или тяжелой степенью гиперхолестеринемии (более 7,8 ммоль/л): в обоих случаях лекарственная терапия назначается с момента установления диагноза.

Жир морских рыб

Особое место в лечении и профилактике атеросклероза занимает жир морских рыб, действующее начало которого связано с длинноцепочными омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) — эйкозопентаеновой и докозгексаеновой. Омега-3 ПНЖК получают, в частности, из макрели, которая питается фитопланктоном и зоопланктоном, содержащими эйкозопентаеновую кислоту. Заметим, что в отличие от "рыбьего жира", ранее широко использовавшегося в лечении и профилактике рахита, жир морских рыб для лечения дислипидемий получают не из печени, а из тушек рыб, и поэтому эти два типа "рыбьего жира" представляют собой совершенно различные по механизму действия вещества и ни в коем случае не взаимозаменяемы.

Предложено несколько возможных объяснений антиатеросклеротического действия жира морских рыб. Омега-3 ПНЖК снижают уровень ТГ в плазме и ХС ЛПОНП, но вместе с тем не всегда оказывают устойчивое положительное влияние на ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Омега-3 ПНЖК подавляют взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками или проявляют прямое протективное действие на сосудистую стенку.

Эйкозопентаеновая кислота является как субстратом, так и ингибитором циклоксигеназного пути обмена, в котором метаболизируется арахидоновая кислота до простагландинов и тромбоксана А₂. Поэтому она снижает продукцию тромбоксана А₂, способствующего агрегации тромбоцитов, и усиливает продукцию сосудорасширяющего простагландина. В результате гемодинамический баланс смещается в сторону вазодилатации и сниженной агрегации тромбоцитов. Взаимодействие этих эффектов снижает вязкость крови, сосудосуживающее действие катехоламинов и ангиотензина, а также повышает активность эндотелиального фактора релаксации, чем можно объяснить антигипертензивный эффект рыбьего жира.

Омега-3 ПНЖК входят также в состав фосфолипидов мембран, изменяя функционирование рецепторов, механизмов трансмембранного транспорта и ферментов, связанных с мембраной.

Назначение рыбьего жира больным ИЗСД по 15—20 г/сут в течение 6 нед сопровождается повышением уровня ХС ЛПНП (вероятно, вследствие ускорения конверсии ХС

Таблица 3

Гиполипидемическая диета № 1

Параметры диеты	Ограничения в диете
Жиры	Менее 30% общей калорийности
ХС	Менее 300 мг в день
Белковые продукты	Потребление мяса не более 200 г в день, исключая с жировыми прослойками и потроха Допустимы только постные сорта телятины, говядины, свинины или молочной баранины Предпочтительно потребление рыбы и мяса домашней птицы (курятина, индюшатина), причем без кожи Допустимо потребление лососевых и других сортов жирной рыбы, но не рыбьей икры
Жировые продукты	Потребление яиц не более двух в неделю, включая и те, что используются для приготовления блюд Употреблять 1% молоко, избегая цельного Йогурт, сыр и творог с пониженным содержанием жира Исключаются "твердые" жиры (сливочное масло), плавленные сырки, кокосовое, пальмовое масло, шоколад Используются только растительные масла, оливковое масло или мягкие маргарины
Углеводные продукты	Хлеб, продукты из злаков, картофеля, риса и сдобного теста, приготовленные без яичных желтков Избегать употребления кондитерских изделий, в приготовлении которых используются твердые жиры и желтки, и обильных десертов

ЛПОНП в ХС ЛПНП), ХС ЛПВП и снижением уровня ХС ЛПОНП, ТГ, продукции тромбоксана тромбоцитами, а также снижением артериального давления и нормализацией сосудистой проницаемости у больных альбуминурией. При этом уровень гликированного гемоглобина, скорость клубочковой фильтрации и степень альбуминурии не изменяются под действием рыбного жира.

У больных ИНСД прием рыбного жира в дозе 8–18 г/сут сопровождается снижением уровня ТГ и ХС в плазме. Однако было обнаружено неблагоприятное повышение уровня апопротеина В, величина которого, как известно, положительно коррелирует с частотой развития ИБС, а также повышение продукции глюкозы печенкой натощак и ухудшение утилизации глюкозы тканями. При этом наилучший гиполипидемический эффект рыбного жира наблюдался при сочетании ИНСД и гиперлипидемии любого генеза.

Таблица 4

Гиполипидемическая диета № 2

Параметры диеты	Ограничения в диете
Жир	Менее 25% калорийности
ХС	Менее 250 мг в день
Белковые продукты	Потребление мяса не более 150 г в день, исключая с жировыми прослойками и потроха Допустимы только постные сорта мяса, а из птицы только индюшатина и курятина, но без кожи
Жировые продукты	Исключается яичный желток Употребляется 0,5% молоко, избегают цельного Исключаются кокосовые орехи, оливки и авокадо Остальные ограничения по жирам, как в диете № 1 (см. табл. 3)
Углеводные продукты	Допустимы все фрукты и овощи, кроме указанных выше, среди жировых продуктов Ограничивается богатая крахмалом пища для предотвращения прибавки в массе Остальные ограничения по углеводам, как в диете № 1 (см. табл. 3)

Таблица 5

Гиполипидемическая диета № 3

Параметры диеты	Ограничения в диете
Жир	Менее 20% общей калорийности
ХС	Менее 150 мг в день
Белковые продукты	Потребление мяса не более 85 г в день, исключая с жировыми прослойками, заменяя рыбой или мясом домашней птицы, но без кожи
Жировые продукты	Потребляется снятое молоко, а йогурт и сыр с содержанием жира менее 1% Используются только растительные масла, оливковое масло и мягкие маргарины в небольшом количестве Остальные ограничения, как в диете № 2 (см. табл. 4)
Углеводные продукты	Ограничения, как в диете № 2 (см. табл. 4)

Таким образом, у больных ИЗСД назначение рыбного жира сопровождается целым рядом положительных эффектов, и он особенно полезен при диабетической нефропатии, оказывая комплексное положительное действие не только на липиды плазмы, но и на проницаемость сосудов, артериальную гипертензию. У больных ИНСД его применение оправдано при первичной и вторичной ГЛП, а в остальном необходимы дополнительные исследования, тем более что наибольшее число побочных эффектов рыбного жира обнаружено при ИНСД.

Следует заметить, что в России налажено промышленное производство жира морских рыб в капсулах (фирменное название "Эйконол") и производится ряд рыбных консервов с включением в них значительной доли рыбного жира, а также выпускаются специализированные диетические продукты, приготовленные на основе жира морских рыб.

Исследования последних лет показали, что не только ПНЖК, но и некоторые насыщенные жирные кислоты положительно влияют на обмен липидов. Так, стеариновая и олеиновая кислоты снижают уровень ХС в плазме и ХС ЛПНП у здоровых лиц. Поскольку приятные вкусовые качества пищи определяются насыщенными жирными кислотами, то их включение в диету может способствовать созданию в будущем приятных на вкус гиполипидемических диет.

Таким образом, хотя в последние годы достигнут существенный прогресс в разработке оптимальных гиполипидемических диет для больных сахарным диабетом, эта проблема еще далека от полного разрешения.

Лекарственная терапия ГЛП

Когда при сахарном диабете компенсация обменных нарушений, снижение массы тела у тучных и гиполипидемическая диета не нормализуют уровень липидов и липопротеинов, только тогда целесообразно назначать гиполипидемические препараты, поскольку большинство из них оказывает побочное действие, особенно нежелательное у больных сахарным диабетом. Более того, лекарственная терапия ГЛП не исключает, а предусматривает соблюдение метаболической диеты.

Производные фибровой кислоты (фибраты)

Фибраты влияют на разные стороны обмена липопротеинов. Во первых, они снижают печеночный синтез ЛПОНП и стимулируют активность липопротеиновой липазы, что в итоге повышает клиренс богатых ТГ частиц. Во-вторых, они снижают синтез ХС благодаря неспецифическому подавлению гидроксиметил-глутарил козизим А (ГМГ-КоА) редуктазы — фермента, лимитирующего скорость синтеза ХС. В результате всех этих воздействий на обмен липопротеинов снижается уровень ЛПОНП и ЛПНП, а соответственно и уровень ХС и ТГ в плазме. С другой стороны, на фоне лечения фибратами повышается содержание ХС ЛПВП, возможно, вследствие их влияния на клиренс богатых ТГ частиц. У больных сахарным диабетом эти препараты, кроме того, способствуют улучшению показателей углеводного обмена, а также снижают уровень фибриногена — одного из факторов риска атеросклеротического поражения сосудов.

Из производных фиброевой кислоты наиболее широко используются в лечении больных диабетом безафибрат и гемфиброзил.

Безафибрат (Bezafibrate), син. безамидин, безалин; таблетки по 200 мг. Рекомендуется принимать 3 раза в день по 200 мг. Препарат пролонгированного действия безалип-моно эффективен в суточной дозе 400 мг.

Гемфиброзил (Gemfibrozil), син. гевилол; капсулы по 300 мг или таблетки, покрытые оболочкой, по 450 мг. Назначают по 300–450 мг 2 раза в день (за 30 мин до завтрака и ужина).

Фенофибрат (Phenofibrate), син. липантил; капсулы по 100 мг. Назначают по 100 мг 2 раза в день до или во время еды.

На фоне лечения фибратами можно ожидать снижения уровня общего ХС в сыворотке на 20%, а общих сывороточных ТГ — на 50%. Когда уровень ЛПВП исходно снижен, то ожидаемое его повышение может составить до 15%. Производные фиброевой кислоты эффективны у больных диабетом при смешанной гиперлипидемии — метаболической и первичной. Резистентная к лечению фибратом изолированная гипертриглицеридемия может быть связана с повышенным уровнем ЛПНП, что требует специального исследования и контроля.

Среди фибратов наиболее активен фенофибрат. Производные фиброевой кислоты обычно хорошо переносятся и дают мало побочных эффектов, которые, в частности, проявляются диспепсией, обратимой миопатией и импотенцией, а также повышают литогенность желчи.

Когда лечение фибратами не снижает уровень ХС в сыворотке, тогда они комбинируются с препаратами анионообменных смол. Не рекомендуется назначать производные фиброевой кислоты вместе с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, что может вызвать тяжелый миозит.

Анионообменные смолы

Препараты этой группы, в частности коlestипол и холестирамин, снижают на 30% уровень ХС ЛПНП. Связывая в кишечнике желчные кислоты, они тем самым разрывают их enteroпеченочную циркуляцию. В результате стимулируется синтез желчи из ХС, что сопровождается повышенной экспрессией печеночных рецепторов ЛПНП и соответственно ускорением катаболизма ЛПНП. Однако у больных сахарным диабетом эти препараты могут повышать уровень ТГ в плазме, устраняя ингибирующее действие желчных солей на синтез ТГ печенью. Это действие смол особенно неблагоприятно для больных ИНСД, у которых ведущий механизм развития ГЛП связан с повышенной продукцией ЛПОНП. Кроме того, смолы, неспецифически связывая в кишечнике таблетированные сахаропонижающие препараты, нарушают их действие. В этой связи не следует принимать одновременно с ними и в первые 4 ч после приема другие лекарственные средства. С учетом сказанного препараты смол показаны ограниченной группе больных сахарным диабетом с изолированной гиперхолестеринемией и нормальным уровнем ТГ, особенно в случаях семейной гиперхолестеринемии.

Поскольку смолы не всасываются из желудочно-кишечного тракта, они не оказывают системного токсического действия, в чем их существенное преимущество перед другими препаратами. Но вместе с тем их прием часто сопровождается диспепсическими явлениями: вздутием живота, тошнотой и запорами. Частота и интенсивность побочных эффектов уменьшаются, когда лечение начинают с малых доз препарата.

Холестирамин (Cholestyraminum), син. квестран, ипокол — является препаратом выбора у мужчин с гиперхолестеринемией, поскольку существует риск развития ИБС. Причем показано, что длительное и непрерывное лечение этим препаратом безопасно. Препарат выпускают в виде порошка в полиэтиленовых мешочках по 500 г. Его растворяют перед употреблением, смешивая для улучшения вкуса с фруктовым соком. Холестирамин назначают по 8–12 г в день, обычно в 2–3 приема.

Кolestипол гидрохлорид по механизму действия и активности близок к холестирамину. Он назначается по 10 г 2 раза в день.

Пробукол

Препарат вызывает умеренное снижение уровня общего ХС в плазме. Он снижает уровень не только ХС ЛПНП, но и ХС ЛПВП, в связи с чем он не относится к первым и даже вторым по значимости средствам в лечении изолированной

гиперхолестеринемии. Он не влияет на уровень ТГ в плазме. Механизм его действия до конца еще не раскрыт, но очевидно, что снижение уровня ХС ЛПНП связано с повышением элиминации печенью ЛПНП, причем без влияния на рецепторы ЛПНП. Пробукол способствует выведению ХС из тканей и сухожилий и обладает антиоксидантной активностью. Итак, хотя пробукол не может рассматриваться как первое средство в лечении дислипидемии при сахарном диабете, его назначение может способствовать профилактике и лечению диабетической макроангиопатии у тех больных, у которых другие средства оказались неэффективными.

Пробукол (Probucol), син. липомал, бифенабит, феибутол; таблетки по 0,25 г. Назначают по 0,25 г 2 раза в день по время завтрака и ужина. Лечебный эффект развивается обычно в течение первых 2 мес.

Никотиновая кислота и ее производные

В больших дозах никотиновая кислота существенно снижает в плазме уровень ЛПНП и повышает уровень ЛПВП, причем это не связано с ее ролью витамина в организме. Никотиновая кислота одновременно действует на разные этапы обмена липидов и липопротеинов. Она подавляет высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани, лишая печень субстрата для синтеза ТГ. Продукция печенью ЛПОНП снижается и соответственно снижается в плазме уровень ЛПНП. Кроме того, никотиновая кислота снижает продукцию апопротеина В в печени, а также эстерификацию ТГ. Лечение ГЛП никотиновой кислотой особенно популярно в США и при хорошей переносимости может снизить уровень ХС ЛПНП на 40% с одновременным увеличением уровня ХС ЛПВП на 20%. Однако для достижения такого эффекта необходимо назначение высокой дозы никотиновой кислоты (3–6 г/сут), на фоне которой часто развиваются побочные реакции в виде покраснения кожи и диспепсии. Покраснение кожи связано в определенной степени с тахифилаксией и может быть предотвращено приемом аспирина, который снимает покраснение через простагландиновые механизмы и назначается перед приемом никотиновой кислоты. Кроме того, иногда нарушается функция печени, повышается уровень мочевой кислоты, наблюдается зобогенный эффект. Она может вызывать обострение язвенной болезни.

Несмотря на высокую эффективность лечения ГЛП, никотиновая кислота не может рассматриваться как первое средство лечения у больных сахарным диабетом. Назначение никотиновой кислоты больным ИНСД ведет к явному ухудшению углеводного обмена, поскольку она тормозит остаточную секрецию инсулина. Таким образом, лечение никотиновой кислотой ограничивается использованием ее у больных с абсолютной инсулиновой недостаточностью, в частности ИНСД, и у тех больных ИНСД, у которых произошло полное истощение эндогенных резервов инсулина ("инсулин-потребный" тип ИНСД).

Кислота никотиновая (Acidum nicotinicum), или витамин РР, син. витамин В₃, ниацин, никодан; порошок или таблетки по 0,05 г. Дозу увеличивают постепенно: первоначально назначают по 0,25 г 1–3 раза в день, медленно повышая дозу до максимальной — 1–2 г 3 раза в день. Никотиновая кислота принимается во время или после еды.

Производное никотиновой кислоты — аципимокс, не оказывает отрицательного действия на углеводный обмен у больных ИНСД и потому может использоваться у этих больных для лечения ГЛП в суточной дозе 750–1200 мг.

Ингибиторы гидроксиметил-глутарил-коэнзим-А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы)

Это совершенно новый класс гиполлипидемических средств. Первый представитель этого класса, ловастатин, применяется в клинике уже более 5 лет и недавно предложены другие типы этих препаратов — симвастатин и ларвастатин. Препараты этого класса специфически конкурентно ингибируют ГМГ-КоА редуктазу, которая является ключевым ферментом, лимитирующим скорость синтеза ХС. Когда снижается скорость синтеза ХС, то увеличивается экспрессия рецепторов ЛПНП, что повышает катаболизм ЛПНП в печени. Наблюдаются также незначительное повышение уровня ХС ЛПВП, механизм которого пока неясен, и заметное снижение уровня ТГ в плазме. Эти препараты обладают несомненной высокой эффективностью, при этом уровень ХС ЛПНП снижается обычно на 40%. Рекомендуется их принимать вечером, чтобы подавить ночное увеличение активности ГМГ-КоА редуктазы и скорости синтеза ХС. Как

Нарушение функции тромбоцитов у больных сахарным диабетом

In vitro	In vivo
↑ Адгезивность	↑ Период полужизни
↑ Агрегация	↓ Выживаемость
↑ Высвобождение тромбоксана	↑ β-Тромбоглобулин
Взаимодействие тромбоцитов с компонентами плазмы:	↑ Факторы плазмы 4
иммунными комплексами	↑ Фактор роста тромбоцитов
гликозилированными ЛПНП	↑ Агрегаты циркулирующих тромбоцитов

правило, препараты хорошо переносятся и редко отмечаются минимально выраженные побочные эффекты в виде диспепсических расстройств, умеренного и обратимого изменения печеночных тестов, нарушения сна, головной боли и кожных высыпаний. Редкое, но наиболее серьезное осложнение лечения ингибиторами редуктазы приводит к миопатии, сопровождаемой иногда рабдомиолизом, миоглобинурией и острой почечной недостаточностью. Тяжелая миопатия развивается обычно при одновременном приеме с ингибитором редуктазы циклоsporина, сепфифиброзила или никотиновой кислоты, а также у больных с нарушенной функцией печени.

Эти препараты высокоэффективны при сахарном диабете, особенно ИНСД — они оказывают положительное и существенное воздействие на уровень ХС ЛПНП, апопротеина В ЛПНП и ХС ЛПОНП, хотя уровень ХС ЛПВП при этом не изменяется. Особое место ингибиторов редуктазы в лечении ИНСД обусловлено тем, что они снижают уровень липопротеинов промежуточной плотности или так называемых ремнантных частиц. Заметим, что ингибиторы редуктазы не влияют на уровень гликемии.

Когда гиперлипидемия сочетается с нарушенной в той или иной степени функцией почек, ингибиторы редуктазы имеют особые преимущества. Применение фибратов у таких больных относительно противопоказано, поскольку они экскретируются почками, в то время как ингибиторы редуктазы выделяются только печенью. Применение ингибиторов редуктазы безопасно и дает хороший эффект у больных с нефротическим синдромом на фоне умеренно выраженной почечной недостаточности. Следовательно, эти препараты могут использоваться при указанных состояниях и у больных сахарным диабетом, когда риск раннего и быстро прогрессирующего развития диабетической макроангиопатии особенно велик.

Ловастатин (Lovastatin), син. мевакор; таблетки по 0,1, 0,2 и 0,4 г. Назначается в суточной дозе 20—80 мг, разделенной на 1 или 2 приема в сутки.

Симвастатин назначается по 10—40 мг/сут. Суточная доза парвастатина составляет 10—20 мг.

Лечение тромбоцитоактивными препаратами

У больных как ИНСД, так и ИЗСД функция тромбоцитов нарушена (см. табл. 4, 6), особенно у больных диабетической макроангиопатией, и ведущую роль в этом играют метаболические нарушения, свойственные декомпенсированному сахарному диабету.

Аспирин

Препаратом выбора в антитромбоцитарной терапии диабетической макроангиопатии является аспирин, который ингибирует функцию тромбоцитов. Аспирин вызывает необратимое ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы, фермента, который катализирует превращение тромбоцитами арахидоновой кислоты эндопероксидаз в тромбоксан. Однократная доза (325 мг) аспирина или длительный прием очень малых доз аспирина (например, 20 мг/сут) подавляет синтез тромбоксана на 90%. Таким образом, ввиду низкой терапевтической дозы аспирин оказывается весьма привлека-

тельным в клинике средством, предотвращающим развитие тромбоза.

Показано, что у больных сахарным диабетом аспирин, назначаемый по 325 мг 3 раза в день в виде постоянной терапии, предотвращает развитие инсульта и снижает частоту обострения ИБС. Но такое лечение оказалось неэффективным у больных с диабетической макроангиопатией нижних конечностей и при далеко зашедших стадиях атеросклеротического поражения сосудов.

Как средство первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, аспирин показан лишь тем больным сахарным диабетом, у которых он сочетается с факторами риска атеросклероза, и назначается в дозе 325 мг в день однократно. В других случаях сахарного диабета эффективность и целесообразность лечения пока не доказаны, и поэтому он не может быть рекомендован как обязательное средство лечения и профилактики макроангиопатии. Следует также заметить, что лечение аспирином в комбинации с дигидрадиолом не имеет преимуществ перед монотерапией аспирином.

Такие побочные эффекты терапии аспирином, как желудочно-кишечное кровотечение, лекарственный гастрит, кожные высыпания и др., наблюдаются гораздо реже на фоне дозы 325 мг/сут в сравнении с дозой 1500 мг/сут. У больных с начальной стадией пролиферативной ретинопатии даже относительно большие дозы аспирина (650—975 мг/сут) не оказывали отрицательного действия на состояние глазного дна.

В заключение этого раздела следует отметить, что при нормализации обмена у больного сахарным диабетом нормализуется и функция тромбоцитов. Следовательно, ведущим методом восстановления функции тромбоцитов является компенсация обменных нарушений, и если она достигнута, то антитромбоцитарная терапия не проводится, особенно когда кроме диабета нет других факторов риска атеросклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, РЕКОМЕНДУЕМОЙ ПО ДАННОМУ ВОПРОСУ

- Богацкая Л. Н., Киряков А., Коркушко О. В. и др. // *Вопр. геронтол.* — 1990. — № 12. — С. 22—27.
- Качарова А. Г., Тертов В. В., Жукова И. М., Орехова А. Н. // *Кардиология.* — 1992. — № 6. — С. 21—23.
- Кухарчук В. В., Кошечкин В. А. и др. // *Там же.* — 1990. — № 12. — С. 16—18.
- Локишина Л. И., Тананова Г. В., Майоров В. Н. и др. // *Сов. мед.* — 1986. — № 5. — С. 67—69.
- Betteridge D. J. // *Diabet. Med.* — 1989. — Vol. 6. — P. 195—218.
- Canner P. L., Berge K. G., Wenger N. K. et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1986. — Vol. 8. — P. 1245—1255.
- Carew T. E., Schwenke D. C., Steiberg D. // *Prog. nat. Acad. Sci. USA.* — 1987. — Vol. 84. — P. 7725—7729.
- Frick M. N., Elo O., Haara K. et al. // *New Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317. — P. 1237—1245.
- Garg A., Grundy S. M. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 364—372.
- Grundy S. M. // *Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. Pathogenesis and Prevention* / Eds D. Steinberg, J. M. Olefsky. — New York, 1987. — P. 169—193.
- Hirsch J., Salzman E. W., Harker L. et al. // *Chest.* — 1989. — Vol. 95. — P. 12S—18S.
- Leaf A., Weber P. C. // *New Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318. — P. 549—557.
- Lipid Research Clinics Programme. The Research Coronary Primary Prevention Trial. Results I and II // *J. Amer. med. Assoc.* — 1984. — Vol. 1251. — P. 351—374.
- Pyorala K., Laakso M., Uusitupa M. // *Diabetes / Metabol. Rev.* — 1987. — Vol. 3. — P. 463—524.
- Stamler J. // *Diabet. Care.* — 1989. — Vol. 12. — P. 573—579.
- Study group of the European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease, a policy statement of the European Atherosclerosis Society // *Europ. Heart J.* — 1987. — Vol. 8. — P. 77—88.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.831-008.1-092.9-02-07

О. В. Фиделина, О. С. Горбатюк, И. Б. Краснов, И. Г. Акмаев

РЕАКЦИЯ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА И ДОРСАЛЬНОГО ЯДРА ВАГУСА КРЫС НА ИЗМЕНЕНИЯ ГРАВИТАЦИОННОЙ СРЕДЫ

Институт экспериментальной эндокринологии ЭНЦ РАМН, Институт медико-биологических проблем ГНЦ РФ, Москва

Исследование функционального состояния структур мозга, участвующих в организации и реализации вегетативных реакций у млекопитающих при изменении гравитационной среды, представляется необходимым как для понимания механизмов регуляции гомеостатических функций организма, так и для разработки средств поддержания гомеостаза организма в условиях длительной смены гравитационной среды обитания. Существенная роль в регуляции вегетативных реакций, осуществляемых через автономную нервную систему, принадлежит, как известно, гипоталамусу. Реализация вегетативных реакций в значительной мере определяется дорсальным ядром вагуса, которое выполняет роль постсинаптического эфферентного выхода медуллярного центра вагуса. Снижение содержания инсулина в плазме крови, обнаруженное у человека во время космического полета [9], а также гипопункция β -клеток поджелудочной железы, выявленная в морфологическом исследовании у крыс, находившихся в условиях невесомости [2], позволяют предположить возникновение в невесомости перехода на иной (по сравнению с условиями силы тяжести Земли) уровень функционирования механизмов, регулирующих инсулинсинтезирующую и инсулинсекретирующую функции островкового аппарата поджелудочной железы. Согласно концепции И. Г. Акмаева [1], одним из путей регуляции функции β -клеток поджелудочной железы является нисходящий гипоталамический нервный путь, начинающийся в паравентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса и оканчивающийся в продолговатом мозгу в дорсальном ядре вагуса (ДЯВ), холинергически преганглионарные нейроны которого оказывают стимулирующее влияние на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [11, 14, 15] и активируются с аллоксановым диабетом [6]. Сведения о состоянии структуры и функции нейронов в ПВЯ гипоталамуса и ДЯВ продолговатого мозга у млекопитающих, находившихся в условиях измененной гравитации, в литературе отсутствуют. Все вышесказанное определило наш интерес к реакции ДЯВ и ПВЯ гипоталамуса на изменения гравитационной среды.

Материалы и методы

Использовали крыс-самцов линии Вистар-СПФ массой 320—360 г полетной группы и группы виварного контроля. Животные, составившие полетную группу, находились 14 сут в невесомости в космическом полете на биоспутнике "Космос-2044" и 8—11 ч в условиях силы тяжести Земли пос-

ле приземления. Через 5—6 мин после декапитации животных из головного мозга вырезали левую половину гипоталамуса и продолговатого мозга у 5 крыс в каждой экспериментальной группе и замораживали во фреоне-12, охлажденном жидким азотом. В криостате при температуре $-18-20^{\circ}\text{C}$ изготавливали фронтальные срезы толщиной 12 мкм. Помещенные на предметные стекла и подсушенные срезы гипоталамуса и продолговатого мозга окрашивали растворами нитрата серебра и метиленового синего для выявления ядрышек и цитоплазмы нейронов. В каждом 5-м срезе продолговатого мозга на уровне ДЯВ гистохимическими методами [8] выявляли эффективность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ). Все срезы после проведения гистохимической реакции докрашивали квасцовым кармином для облегчения идентификации нейронов, в которых реакция не обнаруживалась или была очень низкой. Согласно классификации Е. И. Гоуфмана [5], ПВЯ гипоталамуса у крыс представлено 10 субъядрами. Для исследования были выбраны 3 субъядра (рис. 1): ЗС — заднее средноклеточное, нейроны которого имеют прямые эфферентные связи с ДЯВ, ММ — медиальное мелкоклеточное (содержит нейроны, синтезирующие кортиколиберин и тиролиберин), ЛК — латеральное крупноклеточное субъядро (содержит нейроны, синтезирующие вазопрессин) [10, 13, 16, 17]. Исследование нейронов ДЯВ проводили отдельно в роstralном, среднем и каудальном отделах. Площадь ядрышка в нейронах измеряли с помощью телевизионного анализатора изображения и выражали в мкм^2 . Уровень активности ферментов в нервных клетках оценивали визуально по интенсивности гистохимической реакции в световом микроскопе ($\times 500$). Подсчитывали количество нейронов с высокой, умеренной, низкой активностью ферментов и с отсутствием ферментативной активности. Полученные результаты выражали в процентах от общего числа нейронов в исследуемом отделе ДЯВ. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В ПВЯ гипоталамуса у крыс полетной группы по сравнению с крысами виварного контроля обнаружено достоверное уменьшение площади ядрышка в нервных клетках ММ, а также выяв-

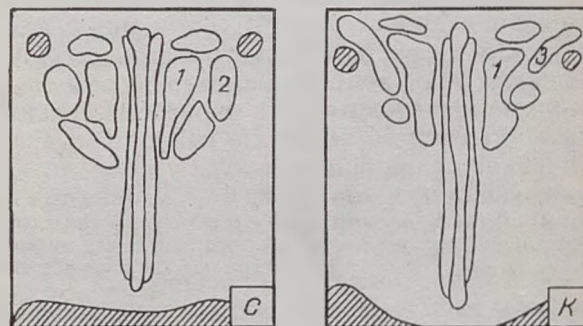


Рис. 1. Схема расположения субъядер в средней (С) и каудальной (К) протяженности ПВЯ гипоталамуса крысы.

1 — ММ, 2 — ЛК, 3 — ЗС.

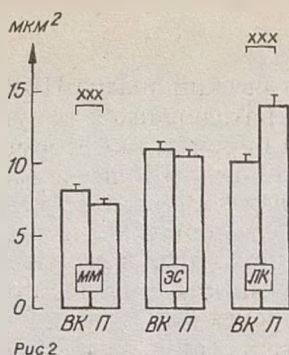


Рис. 2. Площадь ядрышек нейронов в ММ, ЗС и ЛК субъядрах ПВЯ гипоталамуса крыс.

Здесь и на рис. 3 и 4: ВК — виварный контроль; П — полетная группа. Три звездочки — $p < 0,001$, две — $p < 0,01$.

лена тенденция к уменьшению площади ядрышка в нейронах ЗС. Площадь ядрышка в нейронах ЛК у крыс полетной группы была увеличена по сравнению с крысами виварного контроля (рис. 2). В ДЯВ продолговатого мозга после космического полета по сравнению с группой виварного контроля площадь ядрышка нейронов оставалась без изменений в среднем и каудальном отделах и достоверно уменьшалась в ростральном отделе (рис. 3).

Поскольку объем или площадь ядрышка являются интегративными показателями интенсивности биосинтетических процессов в клетке [7], указывающими на уровень функциональной активности клетки в целом, обнаруженное нами в результате морфометрического исследования снижение площади ядрышка в нейронах рострального отдела ДЯВ у крыс, пребывавших 14 сут в космическом полете, свидетельствует о снижении биосинтетических процессов в нервных клетках, т. е. о гипофункции этих нейронов в невесомости. Морфометрическое исследование ядрышек нейронов ПВЯ гипоталамуса выявило неоднородную реакцию изученных субъядер на микрогравитацию, что является отражением их функциональных различий. Уменьшение площади ядрышек в нейронах ММ, которые участвуют в продукции гипоталамических тиролиберина и кортиколиберина, свидетельствует о гипофункции центральных механизмов, участвующих как в реализации стрессорной реакции животных, так и в регуляции функции соматотрофов и тиреотрофов гипофиза. Резкое увеличение у крыс полетной группы площади ядрышка в нейронах ЛК ПВЯ, очевидно, связано с резким возрастанием синтеза вазопрессина в условиях силы тяжести Земли в течение 8—11 ч после приземления — с процессом, аналогичным описанному ранее для нейронов супраоптического ядра гипоталамуса у крыс после космических полетов [3, 4, 12]. Тенденция к уменьшению площади ядрышек в нейронах ЗС ПВЯ гипоталамуса, дающих проекции в ДЯВ, свидетельствует о некоторой, возникшей в космическом полете, гипофункции этих клеток, сочетание которой с описанной выше гипофункцией нейронов рострального отдела ДЯВ свидетельствует об определенном снижении в невесомости функциональной активности системы

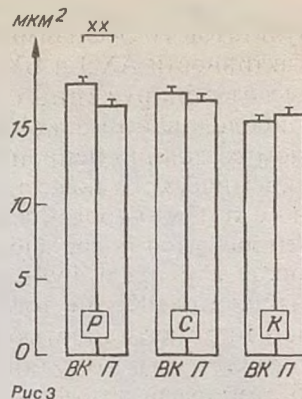


Рис. 3. Площадь ядрышек нейронов в ростральном (Р), среднем (С) и каудальном (К) отделах ДЯВ крыс.

нейрон заднего субъядра ПВЯ — нейрон рострального отдела ДЯВ.

Гистоэнзимологическое исследование ДЯВ показало, что у крыс полетной группы количество нервных клеток с высокой и умеренной активностью АХЭ достоверно выше в ростральном отделе и достоверно ниже в среднем отделе по сравнению с крысами группы виварного контроля (рис. 4, а). В каудальном отделе достоверных изменений числа нервных клеток с высокой и умеренной активностью АХЭ после полета не отмечено. У крыс после полета имело место достоверное увеличение числа нервных клеток, проявляющих высокую и умеренную активность БХЭ только в ростральном отделе ДЯВ. В других его отделах отличий от крыс группы виварного контроля не выявлено (рис. 4, б). Из вышеизложенного следует, что гистохимическое выявление АХЭ и БХЭ позволяет маркировать в ДЯВ разные популяции нейронов, реакция которых на изменения гравитационного поля Земли неодинакова. Помимо этого, исследование БХЭ в нервных клетках ДЯВ показало, что как у крыс виварного контроля, так и у животных полетной группы в ростральном отделе ядра популяция нейронов с высокой и умеренной активностью фермента превышает по численности популяцию клеток с высокой и умеренной активностью АХЭ.

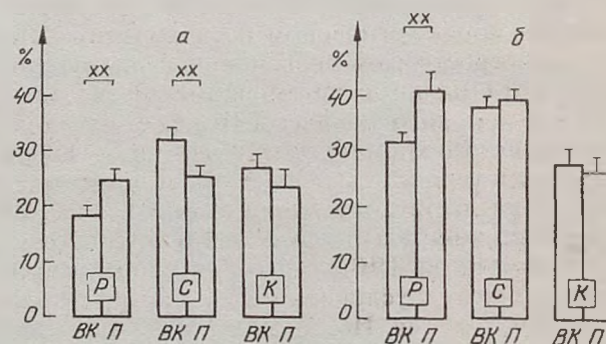


Рис. 4. Процентное содержание нервных клеток, проявляющих высокую (а) и умеренную (б) активность АХЭ и БХЭ в ростральном (Р), среднем (С) и каудальном (К) отделах ДЯВ крыс.

Анализ результатов гистоэнзимологического исследования активности АХЭ и БХЭ в ДЯВ выявил отличные от обнаруженных при морфометрическом исследовании закономерности в функциональном состоянии нейронов этого ядра у крыс после космического полета. По-видимому, это связано с тем, что уровень ферментативной активности является более лабильным, чем размер ядрышка, маркером функционального статуса нервных клеток. Кроме того, нейроны с высокой и умеренной активностью АХЭ и БХЭ составляют только часть популяции нервных клеток ДЯВ. В этой связи возрастание активности АХЭ в части нейронов рострального отдела ДЯВ у крыс полетной группы можно расценивать как свидетельство повышения их функциональной активности после полета, в условиях силы тяжести Земли. В то же время снижение активности АХЭ в нейронах среднего отдела ДЯВ у крыс полетной группы в сравнении с крысами виварного контроля свидетельствует об усилении торможения холинергических нейронов в среднем отделе после приземления. Полученные данные отражают избирательность усиления афферентного входа в различных отделах ДЯВ в условиях силы тяжести Земли после невесомости. В каудальном отделе ДЯВ не было выявлено существенных изменений ни в биосинтетической активности нервных клеток, ни в активности ацетилхолинергической популяции нейронов.

Таким образом, результаты морфологического анализа ПВЯ гипоталамуса мозга крыс, находившихся 14 сут в космическом полете на биоспутнике "Космос-2044" и 8—11 ч в гравитационном поле Земли после приземления, указывают на возникновение в невесомости тенденции к снижению влияния нейронов этого ядра на нейроны ДЯВ, на гипофункцию в невесомости нейронов, синтезирующих тиролиберин и кортиколиберин, а также резкое возрастание после приземления активности нейронов, синтезирующих вазопрессин. В ходе исследования получены свидетельства функциональной гетерогенности ДЯВ, в котором в отличие от ПВЯ до сих пор не обнаружено четкого топографического представительства контролируемых им функций. Результаты проведенной работы позволяют также считать, что использование стереологического подхода при морфологическом исследовании ДЯВ может способствовать прояснению его структурно-функциональной организации. Результаты морфологического анализа ДЯВ крыс, находившихся 14 сут в космическом полете и 8—11 ч в гравитационном поле Земли после приземления, свидетельствуют, с одной стороны, о развитии в невесомости гипофункции нейронов рострального отдела ДЯВ, с другой — об активации этих нейронов в условиях силы тяжести Земли после приземления. Исследованием установлено, что на изменения гравитационной среды в ДЯВ реагируют нейроны рострального и среднего отделов ядра, тогда как в каудальном отделе ДЯВ морфометрические и гистоэнзимологические показатели активности нейронов у крыс полетной и виварной групп были сходными.

Выводы

1. Морфологический анализ ПВЯ гипоталамуса мозга крыс, находившихся 14 сут в космическом полете на биоспутнике "Космос-2044" и 8—11 ч в гравитационном поле Земли после приземления, выявил достоверное уменьшение площади ядрышка в нервных клетках ММ и увеличение этого показателя в нервных клетках ЛК, а также тенденцию к уменьшению площади ядрышка в нейронах ЗС.

2. Морфологический анализ ДЯВ у тех же животных выявил достоверное уменьшение площади ядрышка в нейронах рострального отдела ДЯВ, увеличение числа нейронов с высокой и умеренной активностью АХЭ и БХЭ в ростральном отделе ДЯВ и снижение числа нейронов с высокой и умеренной активностью АХЭ в среднем отделе ДЯВ. В каудальном отделе ДЯВ достоверных изменений изученных показателей функциональной активности нейронов не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. // Успехи соврем. биол. — 1987. — Т. 103. № 1. — С. 109—123.
2. Алексеев Е. И., Краснов И. Б. // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 10-я конф.: Тезисы докладов. — М., 1994. — С. 159.
3. Газенко О. Г., Демин Н. Н., Панов А. И. и др. // Косм. биол. — 1979. — Т. 10, № 4. — С. 14—19.
4. Савина Е. А., Алексеев Е. И. // Влияние динамических факторов космического полета на организм животных. — М., 1979. — С. 79—82.
5. Akmayev I. G., Goufman E. I. // Biomed. Sci. — 1990. — Vol. 1. — P. 193—198.
6. Akmayev I. G., Rabkina A. E., Fidelina O. V. // Endocrinologie. — 1978. — Vol. 71, № 2. — P. 169—174.
7. Hadjiolov A. A. The Nucleolus and Ribosome Biogenesis. — New York, 1985.
8. Karnovsky M. T., Roots I. // Histochem. Cytochem. — 1964. — Vol. 12, N 3. — P. 219—221.
9. Leach C. S., Rambault P. S. // Biomedical Results from Skylab. / Eds. R. S. Johnston, L. F. Dietlein. — Washington, 1977. — P. 204—216.
10. Lechan R. M., Jacobson I. M. D. // Endocrinology. — 1982. — Vol. 111, N 1. — P. 55—65.
11. Rohner-Jeanrenaud F., Ionescu E., Jeanrenaud B. // J. Auton. Nerv. Syst. — 1983. — Vol. 9, № 1. — P. 173—184.
12. Savina E. A., Pankova A. S., Alekseev E. I., Podymov V. K. // Aviat. Space Environ. Med. — 1976. — Vol. 47, № 8. — P. 853—855.
13. Sawchenko P. E., Swanson L. W. // J. Comp. Neurol. — 1982. — Vol. 205, № 3. — P. 260—272.
14. Sjaud P., Puech R., Assenmacher I., Alonso G. // Cell Tiss. Res. — 1990. — Vol. 259, № 3. — P. 535—542.
15. Smith P. H., Davis B. J. // J. Auton. Nerv. Syst. — 1983. — Vol. 9. — P. 53—66.
16. Swanson L. W., Sawchenko P. E., Wiegand S. J., Price J. L. // Brain Res. — 1980. — Vol. 198, № 1. — P. 190—195.
17. Swanson L. W., Sawchenko P. E., River J., Vale W. W. // Neuroendocrinology. — 1983. — Vol. 36, № 3. — P. 165—186.

Поступила 16.02.95

O. I. Fidelina, O. S. Gorbatyuk, I. B. Krasnov, I. G. Akmayev - REACTIONS OF THE PARAVENTRICULAR HYPOTHALAMIC NUCLEUS AND DORSAL MOTOR NUCLEUS OF VAGUS OF RATS TO CHANGES OF THE GRAVITATIONAL ENVIRONMENT

Summary. Morphologic study of the paraventricular hypothalamic nucleus (PVN) and of the dorsal nucleus of the vagus (DNV) in the brain of Wistar-SPF rats exposed to weightlessness during a 14-day mission on Cosmos-2044 biosatellite and to Earth gravitation during 8-11 h after landing showed a reliable reduction of the cross-sectional area of the nucleolus in the neurons of the

median parvicellular subnucleus, an increase of this parameter in the neurons of the lateral magnocellular subnucleus, and a trend to its decrease in the neurons of the posterior parvicellular subnucleus. As for the DNV, a reliable decrease in the cross-sectional area of the nucleolus in the neurons and an increased number of neurons

with high and moderate acetylcholinesterase (ACE) and butyrylcholinesterase activities of its rostral portion were revealed, as well as a reduction of the number of neurons with high and moderate ACE activity in the median portion of DNV. In the caudal portion of DNV no reliable changes in the studied parameters were detected.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-02:614.7-084-092.9

И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, О. Л. Колесников, Ю. К. Костин, А. А. Колесникова,
Н. А. Скобелева, И. А. Вязовский, Р. И. Лифшиц

ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кафедра биологической химии (зав. — член-корр. АЕН РФ Р. И. Лифшиц) Челябинского медицинского института

Острое воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды на организм теплокровных животных и человека вызывает стереотипную метаболическую реакцию, проявляющуюся гипергликемией, накоплением кетонных тел в крови, вторичной гиперлипидемией, усилением липолиза, гликогенолиза, глюконеогенеза и повышением потребления кислорода [5, 8]. Описанные сдвиги принято рассматривать как отражение резистентной (гиперкатаболической, калоригенной) стратегии адаптации или стрессорного диабета напряжения. Данный вариант адаптационной стратегии во многом реализуется через активацию β -адренорецепторов и усиление продукции глюкокортикоидов надпочечниками [5, 8], что сопровождается развитием инсулинорезистентности [1, 12]. Последнее обстоятельство наряду с характером вышеописанных метаболических сдвигов позволяет говорить о гомологичности стрессорного диабета напряжения и diabetes mellitus как нозологической формы. Вместе с тем известно, что 1-часовой иммобилизационный стресс, воспроизводимый после суточной депривации пищи, дает инсулинсенсibiliзирующий эффект и приводит к развитию гипогликемии [1]. Установлено также, что хронический холодовой стресс вызывает стойкую гипогликемию и формирование резистентности к диабетогенному действию аллоксана [8, 11]. Очевидная противоречивость приведенных данных литературы не позволяет высказать однозначного суждения о роли стресса в патогенезе сахарного диабета. При этом профилактика diabetes mellitus II типа, развивающегося на фоне непрерывного нарастания проявлений стресса в онтогенезе (гиперадаптоза), рассматривается как один из путей предупреждения гериатрической патологии вообще [2].

Настоящая работа посвящена изучению гипогликемизирующего эффекта разнородных стрессовых воздействий и рассмотрению возможности использования этого эффекта для профилактики экспериментального сахарного диабета.

Материалы и методы

Использовали 303 белые беспородные крысы массой 180—220 г. Животных подвергали острому и хроническому стрессу. В качестве острого стрессорного воздействия применяли

1- и 9-часовую иммобилизацию. Для моделирования хронического стресса использовали 3-кратную иммобилизацию (по 60 мин в сутки) и 3-кратное подкожное введение нейтрофилокина (НК)¹ (абсолютная разовая доза $7 \cdot 10^{-7}$ мг). Указанное вещество является секреторным продуктом активированных нейтрофилов [3], обладает прооксидантной активностью и вызывает развитие стресс-синдрома [4].

В отдельных сериях эксперимента иммобилизационный стресс модулировали предварительной 24-часовой депривацией пищи и/или подкожным введением обзидана (пропранолола гидрохлорида, Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия) в дозе 0,45 мг/кг.

В качестве диабетогенных воздействий применяли внутрибрюшинное введение аллоксана тригидрата ("Lachema", Чехословакия) в дозе 200 мг/кг [9] и подкожное введение пролонгированного глюкокортикоидного препарата каналога ("VEB Berlin-Chemie", Германия) в дозе 2 мг/кг. Индукторы экспериментального диабета вводили натощак через сутки после завершения хронического стресса. Проявления диабета исследовали через 3 сут после его моделирования с помощью аллоксана и через 4 сут после введения каналога.

Эффекты изучаемых воздействий оценивали по уровню гликемии, содержанию холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), иммунореактивного инсулина (ИРИ) и кортизола в сыворотке крови, а также по изменению массы тела, выраженному в процентах от исходного уровня. Дополнительно определяли тяжесть аллоксаниндуцированного повреждения печени, о котором судили по активности аланин- и аспартат-аминотрансфераз (АЛТ и АСТ соответственно), активности γ -глутамилтранспептидазы (ГТП) и коэффициенту де Ритиса (АСТ/АЛТ). Инсулиночувствительность животных оценивали по латентности развития комы после внутривенного введения экзогенного гормона ("Инсулрап SPP", Плива, Югославия) в дозе 40 ЕД/кг [1].

В отдельной серии экспериментов изучали влияние хронического стресса на гипергликемизирующее и антилиполитическое действие α_2 -адреномиметика клофелина (сернокислая соль отечественного производства), который вводили подкожно натощак за 30 мин до забора в дозе 0,009 мг/кг. Содержание глюкозы в сыворотке и плазме крови определяли глюкозооксидазным методом при помощи стандартных наборов реактивов ("Lachema", Чехословакия), концентрацию свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови регистрировали колориметрически [13], содержание гликогена в печени — нефелометрически [14], остальные биохимические параметры определяли на анализаторе фирмы KONE (Финляндия). Уровень ИРИ и кортизола исследовали радиоиммунологически с применением наборов РИО-ИНС-П¹²⁵I и РИО-КОРТ-I-³H соответственно. Результаты обработаны статистически, о достоверности различий судили по критерию Стьюдента, а также по трем критериям непара-

¹ Гомогенный препарат НК, выделенный совместно с Институтом иммунологии Минмедпрома СССР и Институтом биоорганической химии им. М. М. Шемякина (Москва), был любезно предоставлен профессорами И. И. Долгушиным и А. В. Зурочкой (кафедра микробиологии Челябинского медицинского института).

Влияние хронического стресса на чувствительность крыс к диабетогенному действию аллоксана

Показатель	Интактный контроль (n = 5)	Аллоксановый диабет (n = 7)	Аллоксановый диабет на фоне предварительного стресса		
			3-кратная иммобилизация (n = 8)	3-кратная иммобилизация с введением обзидана (n = 8)	3-кратное введение НК (n = 8)
Масса тела, % от исходной	101,01 ± 0,53	84,86 ± 2,21*	93,21 ± 1,02**	93,89 ± 1,94**	89,56 ± 2,26
Гликемия, ммоль/л	4,47 ± 0,42	29,13 ± 6,01*	24,49 ± 9,48	6,12 ± 0,43**	17,20 ± 5,47**
ТГ, ммоль/л	0,35 ± 0,05	2,01 ± 0,67*	1,90 ± 0,74	0,73 ± 0,11**	1,21 ± 0,34
ХС, ммоль/л	1,36 ± 0,09	0,76 ± 0,10*	1,11 ± 0,14**	1,29 ± 0,07**	1,28 ± 0,10**
АСТ, ед/л	174,2 ± 15,05	277,57 ± 65,36	276,13 ± 98,54	205,75 ± 9,27	208,50 ± 14,66
АЛТ, ед/л	33,60 ± 3,22	77,86 ± 20,02*	59,88 ± 23,46	42,38 ± 3,40**	50,88 ± 9,98
АСТ/АЛТ	5,26 ± 0,38	3,85 ± 0,43*	4,83 ± 0,32**	4,98 ± 0,28**	4,83 ± 0,60
ГТП, ед/л	7,00 ± 1,52	16,43 ± 2,49*	13,63 ± 1,76	8,50 ± 0,73**	13,00 ± 1,73

Примечание. Одна звездочка — достоверные различия интактный контроль — аллоксановый диабет, две — аллоксановый диабет — аллоксановый диабет на фоне предварительного стресса.

метрической статистики: Вилкоксона—Манна—Уитни (U), Розенбаума (Q) и точному методу Фишера (ТМФ).

Результаты и обсуждение

Анализируя возможные причины гипогликемизирующего действия острого стресса, мы обратили внимание на различия в изменениях уровня глюкозы крови животных, подвергнутых иммобилизации натощак, и без предварительной депривации пищи. Как уже отмечалось ранее, 1-часовая иммобилизация крыс, не получавших пищи в течение суток, вызывает снижение уровня гликемии на 32% [1], в то же время аналогичное стресс-воздействие у неголодавших крыс приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови на 12% [с $7,72 \pm 0,41$ ммоль/л в интактном контроле до $8,65 \pm 0,71$ ммоль/л через 60 мин после стресса; в обеих группах $n = 15$, $p = 0,05$ (Q)]. При этом стрессорная гипергликемия у сытых животных реализуется на фоне исходно большего уровня сахара крови, чем у крыс после суточного голодания ($6,36 \pm 0,29$ ммоль/л против $4,64 \pm 0,34$ ммоль/л, $n = 5$, в обоих случаях $p < 0,01$). Таким образом, изначальная гипергликемия усугубляется в ответ на стрессорное воздействие, тогда как относительно низкая концентрация глюкозы в крови претерпевает дальнейшее уменьшение. Описанная закономерность является исключением из правила "исходного фона" Вильдера—Лейтеса и позволяет связать постстрессорную гипогликемию с предшествующим голоданием.

Стрессирование сытых крыс нивелирует гипогликемический эффект последующего стресса натощак. Так, 1-часовая иммобилизация крыс на фоне суточного голодания после аналогичного воздействия без депривации пищи не вызывала значимых изменений уровня сахара в крови ($3,65 \pm 0,22$ ммоль/л у интактных крыс и $3,76 \pm 0,32$ ммоль/л у стрессированных; $n = 7$, $p > 0,5$). Более того, стрессирование сытых крыс в этом же режиме на протяжении 2 дней (по 1 разу в сутки) и последующая 60-минутная иммобилизация натощак вызывали достоверный прирост уровня гликемии [$5,00 \pm 0,38$ ммоль/л ($n = 6$) против $3,37 \pm 0,32$ ммоль/л ($n = 7$) в контроле; $p = 0,01$ (U)]. Подобная инверсия гипогликемического эффекта иммобилизации го-

лодных животных может быть связана со своеобразным перераспределением запасов гликогена из поперечнополосатой мускулатуры в печень во время предварительного стрессирования крыс. Действительно, 1-часовая иммобилизация сытых крыс наряду со снижением содержания гликогена в скелетной мускулатуре на 26,4% [1] вызывала тенденцию к накоплению этого полисахарида в печени [$6,56 \pm 1,06$ г на 100 г ткани ($n = 18$) в контроле против $7,57 \pm 0,91$ г на 100 г ткани ($n = 16$); $p > 0,25$]. Данный феномен считается следствием трансформации лактата, выделившегося при гликогенолизе и последующем гликолизе в мышечной ткани, в гликоген печени [12]. В связи с изложенным интересно отметить, что введение β -адреноблокатора обзидана сытым крысам непосредственно перед иммобилизацией препятствует стрессиндуцированному снижению содержания гликогена в скелетной мускулатуре [1] и одновременно снижает его уровень в печени [$5,88 \pm 0,83$ г на 100 г ткани ($n = 11$) у крыс, стрессированных на фоне введения 0,9% NaCl, против $3,69 \pm 0,88$ г на 100 г ткани ($n = 14$) у животных, получавших перед иммобилизацией обзидан; $p < 0,05$ (U)]. Опираясь на приведенные экспериментальные факты и данные литературы, можно предположить, что введение обзидана перед каждой из повторных иммобилизаций способно предотвратить отсроченный гипергликемический эффект хронического стресса за счет уменьшения печеночного пула гликогена, который в отличие от мышечного пула является непосредственным источником сахара крови [10]. Справедливость этого предположения иллюстрируется более низким уровнем гликемии при вышеописанном трехкратном режиме стрессирования на фоне введения обзидана по сравнению с аналогичным воздействием на животных, не получавших адреноблокатора [$3,04 \pm 0,33$ ммоль/л ($n = 7$) против $5,0 \pm 0,38$ ммоль/л ($n = 6$); $p < 0,01$].

Характер влияния трехкратного предварительного стрессирования крыс на проявления аллоксанового диабета также зависит от введения обзидана, как и уровень гликемии у животных, не получавших аллоксана после завершения серии иммобилизаций. Очевидно (табл. 1), что повторный иммобилизационный стресс в сочетании с введением β -адреноблокатора дает выраженный

Влияние хронического стресса на чувствительность крыс к инсулину, кеналогу и клофелину

Фармакологическое воздействие	Показатель	Интактный контроль	Фармакологические воздействия	Фармакологические воздействия на фоне предварительного стресса		
				3-кратная иммобилизация	3-кратная иммобилизация с последующим обзиданом	3-кратное введение НК
Инсулин 40 ЕД/кг	Латентность комы, мин	-	215,33 ± 13,42 (n = 6)	115,29 ± 7,37** (n = 7)	170,60 ± 6,90** (n = 6)	173,13 ± 5,08** (n = 8)
Кеналог, 2 мг/кг	Масса тела, % от исходной	95,32 ± 1,19 (n = 6)	89,50 ± 1,43* (n = 7)	91,80 ± 1,24 (n = 5)	85,34 ± 2,61 (n = 6)	93,58 ± 0,49** (n = 6)
	Гликемия, ммоль/л	3,70 ± 0,28 (n = 6)	5,96 ± 1,13* (n = 7)	5,10 ± 0,57 (n = 5)	6,33 ± 1,13 (n = 6)	3,80 ± 0,46** (n = 6)
Клофелин 0,009 мг/кг	СЖК, мэкв/л	0,37 ± 0,03 (n = 6)	0,22 ± 0,01* (n = 6)	0,16 ± 0,02** (n = 8)	0,15 ± 0,01** (n = 7)	0,26 ± 0,02** (n = 8)
	Гликемия, ммоль/л	4,15 ± 0,40 (n = 6)	5,12 ± 0,21* (n = 8)	4,63 ± 0,35 (n = 8)	5,56 ± 0,59 (n = 7)	4,40 ± 0,26** (n = 8)

Примечание. Статистическая обработка данных проведена с использованием критериев Вилкоксона—Манна—Уитни и Стьюдента. Одна звездочка — достоверные различия интактный контроль — фармакологическое воздействие, две — фармакологическое воздействие — фармакологическое воздействие на фоне предшествующего стресса.

профилактический эффект, а именно: почти в 5 раз снижает уровень аллоксаниндуцированной гипергликемии, уменьшает прирост содержания циркулирующих ТГ у больных животных более чем на 60%, достоверно ограничивает гиперферментемию, уменьшение концентрации ХС в сыворотке крови и потерю массы тела. В то же время трехкратный стресс без введения обзидана препятствует лишь уменьшению соотношения АСТ/АЛТ, развитию гипохолестеринемии и снижению массы тела.

Полученные результаты согласуются с представлениями об адаптации к стрессу, сопровождающейся развитием перекрестной резистентности к разнородным повреждающим воздействиям [7]. Так, диабетогенное действие аллоксана реализуется как частное следствие его прооксидантного эффекта, затрагивающего, наряду с панкреатическими β-эндокриноцитами почки и печень [9, 12]. Поражение последнего органа при введении аллоксана вызывает прирост сывороточной активности ГТП, АЛТ, уменьшение коэффициента АСТ/АЛТ и, по-видимому, нарушение холестеринсинтезирующей функции печени, что проявляется гипохолестеринемией (см. табл. 1). Отсюда профилактическое, диабетпредупреждающее действие повторных иммобилизаций вполне можно объяснить известным фактом усиления антиокислительного потенциала при хроническом стрессе [7, 11]. Сочетание стресса с введением обзидана может привести к более выраженной активации свободнорадикального окисления (СРО), поскольку исследованный β-адреноблокатор усиливает продукцию оксидантов макрофагами [6]. Вполне возможно, что большая продукция интермедиатов СРО вызывает дополнительное усиление мобилизации факторов антирадикальной защиты и обуславливает таким образом максимальную резистентность к аллоксану у крыс, стрессированных на фоне введения обзидана.

В связи с последним предположением интересно заметить, что 3-кратное введение крысам биогенного прооксиданта (НК) вызывает гипогликемию натощак через сутки после заключительной инъекции $2,73 \pm 0,23$ ммоль/л

(n = 14) против $3,56 \pm 0,25$ ммоль/л (n = 15) в контроле; $p < 0,05$], а также смягчает проявления аллоксанового диабета, уменьшает гипергликемию и потерю массы тела, индуцированные кеналогом (см. табл. 1). При этом следует подчеркнуть, что наряду с неспецифическим прооксидантным действием, считающимся основой стрессогенной активности НК [4], это вещество так же, как обзидан, усиливает продукцию кислородных радикалов мононуклеарными фагоцитами [3].

Рассматривая вероятные механизмы гипогликемизирующего и диабетпредупреждающего эффектов изученных воздействий, мы опирались на предположение о β-адренозависимой гиперинсулинемии при остром стрессе [1]. Прямая экспериментальная проверка показала несостоятельность этого предположения. Так, стрессирование крыс 9-часовой иммобилизацией натощак снижает уровень гликемии с $3,56 \pm 0,25$ ммоль/л (n = 15) (в контроле) до $1,63 \pm 0,29$ ммоль/л (n = 12) ($p < 0,001$), причем уровень ИРИ остается неизменным $15,97 \pm 2,35$ мкЕД/мл (n = 11) против $13,91 \pm 1,82$ мкЕД/мл (n = 12); $p > 0,05$]. В то же время содержание кортизола достоверно увеличивается $121,92 \pm 15,31$ нмоль/л (n = 12) против $69,0 \pm 13,91$ нмоль/л (n = 11); $p < 0,05$ (U). Трехкратный 1-часовой иммобилизационный стресс вообще не сопровождается значимыми изменениями сывороточной концентрации обоих гормонов, а 3-разовое введение НК приводит к гипоинсулинемии $11,58 \pm 1,18$ мкЕД/мл (n = 12) против $13,91 \pm 1,82$ мкЕД/мл (n = 12) в контроле; $p < 0,05$ (ТМФ)] на фоне прироста уровня кортизола $102,63 \pm 12,43$ нмоль/л (n = 12) против $69,0 \pm 13,91$ нмоль/л (n = 11); $p < 0,05$ (U). Описанные эндокринные сдвиги не могут быть причиной снижения уровня сахара в крови и, скорее всего, являются вторичными по отношению к стрессорной гипогликемии, которая сдерживается, в частности, контринсулярными эффектами кортизола. При этом все изученные варианты хронического стресса оказывают инсулинсенсбилизирующее действие, т. е. снижают латентность развития комы при введении экзогенного гормона (табл. 2). Таким

образом, полученные данные позволяют предположить, что гипогликемизирующий и антидиабетический эффекты разнородных экстремальных воздействий реализуются вследствие угнетения контринсулярных систем, а не прироста циркулирующего инсулина. Данному предположению хорошо соответствует вышеизложенный факт антистероидного действия НК в тесте с кеналогиндуцированной гипергликемией.

Важно отметить усугубление антилиполитического действия клофелина на фоне предварительного иммобилизационного стресса (см. табл. 2). Этот факт может быть причастен к ограничению снижения массы тела при неизменной выраженности гипергликемии у крыс, получавших аллоксан после 3-кратной иммобилизации без введения обзидана (см. табл. 1). Последнее предположение обусловлено сочетанием антилиполитического эффекта α_2 -адреностимуляции с ее глюкагонлибераторным действием и способностью тормозить секрецию инсулина [10, 15], что проявляется гипергликемизирующим эффектом клофелина (см. табл. 2). Известно, что накопление циркулирующих ТГ у больных диабетом является вторичным по отношению к приросту уровня СЖК крови, которые утилизируются на синтез ТГ в печени [10]. Поэтому сенсibilизация α_2 -адренореактивных структур может быть причастна и к ограничению триацилглицеридемии при аллоксановом диабете у крыс, перенесших 3-кратную иммобилизацию с введением обзидана (см. табл. 1).

Факт усиления СЖК-снижающего действия клофелина при хроническом стрессе интересно сопоставить с представлениями о повышенной мобилизации жирных кислот в патогенезе diabetes mellitus [10]. Как видно (см. табл. 1 и 2), не всегда сенсibilизация стрессированных животных к антилиполитическому эффекту α_2 -адреностимулятора сопровождается гипогликемией и диабетпрофилактическим действием. Более того, 3-кратное введение НК, уменьшающее уровень сахара в крови натошак и при обоих диабетогенных воздействиях, не только не потенцирует антилиполитический эффект клофелина, но и, напротив, препятствует уменьшению уровня СЖК, вызванному α_2 -адреномиметиком (см. табл. 2). Необходимо добавить, что стрессирование крыс 3-кратным введением НК не только препятствует клофелин-индуцированному уменьшению концентрации СЖК в крови, но и ограничивает вызванную клофелином гипергликемию (см. табл. 2).

Таким образом, несмотря на известный вклад циркулирующих СЖК в развитие инсулинорезистентности и поддержание гипергликемии, сенсibilизация организма к антилиполитическому действию α_2 -адреностимулятора не играет решающей роли в развитии диабетпротекторного эффекта хронического стресса. По-видимому, ведущее значение в антидиабетических механизмах стресса принадлежит его гипогликемизирующему эффекту, наличие которого, даже в случае параллельной блокады α_2 -адренозависимого контроля уровня СЖК в крови, предупреждает развитие diabetes mellitus в эксперименте.

Выводы

1. Направленность изменений гликемии при остром стрессе определяется предшествующим режимом приема пищи. Стрессирование животных после 24-часового голодания ведет к гипогликемии, аналогичное стресс-воздействие у сытых животных вызывает гипергликемию.

2. Предварительное стрессирование сытых животных отменяет гипогликемизирующий эффект стресса натошак. При 2-кратном воспроизведении данного предварительного воздействия последующий стресс натошак вызывает гипергликемию, которая нивелируется в случае сочетания стрессорных воздействий с фармакологической блокадой β -адренорецепторов.

3. Хронический стресс, предшествующий введению аллоксана, уменьшает потерю массы тела и гипохолестеринемия, но не корректирует гипергликемию при экспериментальном сахарном диабете. Блокада β -адренорецепторов обзиданом оптимизирует профилактическое действие стресса, что проявляется сопутствующим уменьшением гипергликемии и гипертриглицеридемии.

4. Стрессиндуцированная сенсibilизация α_2 -адренозависимого антилиполитического механизма ведет к уменьшению потери массы тела и смягчению триглицеридемии, но не влияет на уровень гликемии у животных, больных диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И. А., Костин Ю. К., Скобелева Н. А., Лифшиц Р. И. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 4. — С. 36—40.
2. Дильман В. М. Четыре модели медицины. — Л., 1987.
3. Изучение кооперации нейтрофилов с клетками иммунной системы в норме и при патологии / Долгушин И. И., Зурочка А. В., Эберт Л. Я. и др. — Челябинск, 1992.
4. Колесников О. Л., Волчегорский И. А., Цейликман В. Э. и др. // Бюл. exper. биол. — 1994. — № 3. — С. 257—258.
5. Кулинский В. И., Ольховский И. А. // Успехи соврем. биол. — 1992. — Т. 112, № 5—6. — С. 697—714.
6. Медведев Ю. А., Алехин Е. К., Ярмухамедова А. Г. // Антибиотики. — 1984. — № 11. — С. 848—851.
7. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. — М., 1993.
8. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск, 1983.
9. Саркисов Д. С., Ремезов П. И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. — М., 1960.
10. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989.
11. Шорин Ю. П., Селятицкая В. Г., Непомнящих Г. И. и др. // Бюл. exper. биол. — 1984. — № 8. — С. 240—242.
12. Экспериментальный сахарный диабет / Баранов В. Г., Соколова И. М., Гаспарян Э. Г. и др. — Л., 1983.
13. Duncombe W. G. // Clin. chim. Acta. — 1964. — Vol. 9. — P. 122—125.
14. Hansen R. G., Rutter W. J., Craine E. M. // J. biol. Chem. — 1952. — Vol. 195. — P. 127—132.
15. Knudtzon J. // Acta physiol. scand. — 1984. — Vol. 120. — P. 353—361.

Поступила 30.11.94

I. A. Volchegorsky, V. E. Tselikman, O. L. Kolesnikov, Yu. K. Kostin, A. A. Kolesnikova, N. A. Skobeleva, I. A. Vyazovsky, R. I. Lifshits - HYPOGLYCEMIC EFFECT OF STRESS EXPOSURES AND THEIR USE FOR EXPERIMENTAL PREVENTION OF DIABETES MELLITUS

Summary. The effects of acute and chronic immobilization stress and of a biogenic stressor, prooxidant (neutrophilokine) on

the level of glycemia and resistance to diabetogenic exposures were studied in rats. A relationship between the poststress changes in glycemia and the regime of food intake has been revealed: acute stress on an empty stomach led to hypoglycemia, whereas stress without alimentary deprivation caused hyperglycemia. Pre-stress of fed animals abolished the hypoglycemic effect of stress on an empty stomach and transformed it into a hyperglycemic reaction which could be prevented by obsidan. Stress-induced hy-

poglycemia was realized against the background of reduced sensitivity to glucocorticoids and increased insulin sensitivity, with the concentration of the circulating hormone unchanged. The detected regularities are regarded as the mechanism of diabetes-preventing action of chronic stress upon alloxan challenge. Repeated immobilization stresses in parallel with obsidan injections are characterized by the highest preventive effect.

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-006.6-092-07(048.8)

Е. А. Трошина, Г. А. Герасимов, Г. Ф. Александрова

МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Рак щитовидной железы составляет 1—1,5% всех злокачественных новообразований [19, 44]. В последние годы отмечается тенденция к росту распространенности этого заболевания. С одной стороны, частота выявления рака щитовидной железы связана с внедрением в практику ряда современных методов обследования больных и с повышенной онкологической настороженностью врачей. С другой стороны, имеются данные о возрастании заболеваемости раком щитовидной железы, связанной с неблагоприятной экологической ситуацией [1—3, 11, 48]. Примером тому является возрастание частоты поражения щитовидной железы у людей, подвергшихся радиационному воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС [16]. Имеются данные о том, что в Японии рак щитовидной железы выявляется в 10 раз чаще среди населения, которое подверглось ядерной бомбардировке, чем среди остальных жителей страны [43, 58]. Отмечается, что эффект лучевого воздействия более выражен у детей и подростков, у которых щитовидная железа является более восприимчивой к облучению [5]. К экзогенным факторам риска относится и наружное рентгеновское облучение, проводимое ранее в медицинских целях по поводу различных доброкачественных и неопухолевых заболеваний головы и шеи [6, 7, 16]. На развитие рака щитовидной железы влияют и такие факторы, как уровень потребления йода, пол, возраст, наличие предшествующих заболеваний щитовидной железы [4, 21, 22]. Так, хроническая тяжелая йодная недостаточность приводит к значительной тиреоидной гиперплазии и злоообразованию [5, 13]. Причем в этой ситуации частота возникновения рака щитовидной железы не возрастает, но у больных из регионов с недостатком йода, как правило, выявляется фолликулярный и анапластический рак, тогда как у лиц из регионов с достаточным обеспечением йодом чаще встречается папиллярный рак щитовидной железы, имеющий более благоприятный прогноз [13, 34, 45, 48]. Таким образом, наличие или отсутствие йодного дефицита не влияет на частоту возникнове-

ния рака щитовидной железы, но может определять его гистологический тип. Кроме того, есть данные и о том, что длительная повышенная продукция тиреотропного гормона (ТТГ) в условиях йодного дефицита, влияя на щитовидную железу, может приводить к возникновению анапластического рака и усиливать скорость его инвазии [40, 41]. Показано, что при йодной профилактике наглядно изменяется соотношение между фолликулярным и папиллярным раком в сторону последнего, и частота папиллярного рака становится в 6 раз больше, чем частота фолликулярного рака [5].

Существует мнение, что экзогенные факторы способны в большей или меньшей степени оказывать влияние на щитовидную железу и вызывать в ней ряд молекулярных изменений, приводящих к развитию рака. Целью этого обзора являлось обобщение накопленных к настоящему времени сведений о молекулярных аспектах рака щитовидной железы.

Опухоли из фолликулярных клеток щитовидной железы представляют собой уникальную модель для изучения эпителиальной клеточной трансформации и позволяют исследовать весь широкий спектр неопластического фенотипа: непрогрессирующие макрофолликулярные аденомы, микрофолликулярные аденомы, хорошо дифференцированные фолликулярный и папиллярный рак, анапластический рак и др. [46, 67]. Причем эти новообразования не являются стадиями единого процесса, которые последовательно возникают одна за другой, а могут быть связаны с наличием в тиреоидных фолликулах клеток с высоким ростовым потенциалом, формирующих локально-доминантные очаги, что и является прелюдией к формированию узлов [12, 48, 49]. Подобные локально-доминантные очаги могут иметь папиллярную структуру и оставаться бессимптомными в течение всей жизни человека. Факторы, вызывающие их рост и трансформацию, до конца не выяснены, но есть предположение о том, что это может быть йодный дефицит, радиационное облучение и др. [5, 17, 59]. Спорным до настоящего времени остается

вопрос и о возможности перерождения доброкачественных новообразований щитовидной железы в рак, что подтверждается диаметрально противоположными данными литературы [2, 14, 21, 24, 27, 31].

Формирование рака — многоступенчатый комплексный процесс. Исходя из этого, обсуждение тиреоидного канцерогенеза предполагает ряд вопросов.

1. Какие цитологические изменения играют роль в трансформации нормального тиреоидного эпителия в раковый?

2. Как эти изменения могут быть объяснены для рака с различной морфологической картиной?

3. Какова роль ТТГ и ряда ростовых факторов в тиреоидном канцерогенезе?

4. Что представляют собой онкогены, включенные в тиреоидный канцерогенез, и какова их роль при различных типах рака щитовидной железы?

5. Почему происходит срыв или ослабление супрессорной активности генов-супрессоров роста опухоли?

Мы предприняли попытку суммировать те имеющиеся сведения, которые позволяют в большей или меньшей степени приблизиться к ответам на эти вопросы.

Факторы, влияющие на ростовую активность тиреоидных клеток. ТТГ индуцирует рост тиреоидных клеток в концентрации более высокой, нежели это требуется для нормального функционирования щитовидной железы [32, 48]. ТТГ опосредует эту ростовую стимуляцию через аденилатцикласный путь. Синергистами ТТГ в индуцировании роста тиреоидной ткани являются инсулин и инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I). ТТГ оказывает влияние на усиление инсулининдуцированного аутофосфорилирования как инсулиновых, так и ИФР-I-рецепторов тиреоцитов [32, 47]. Помимо аденилатцикласного пути, ТТГ воздействует на фосфорилазный С путь, активируя его. Активация фосфорилазы С приводит к образованию диацилглицерина и инозитол-1,4,5-трифосфата. В свою очередь диацилглицерин активирует протеинкиназу С и инозитолтрифосфат, приводя в конечном итоге к повышению концентрации интрацеллюлярного кальция и клеточной пролиферации [48]. Йодный дефицит усиливает воздействие ТТГ на фосфорилазный путь [30, 32]. Следует отметить, что концентрация ТТГ, необходимая для активации фосфорилазы С, должна быть значительно выше, чем уровень ТТГ, приводящий к активированию аденилатцикласного пути [30]. Этот факт в некоторой мере может объяснить наличие узловой зоба на фоне нормального уровня ТТГ. Предположено, что циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) стимулирует диацилглицеринсинтетазу в щитовидной железе, создавая таким образом субстрат для протеинкиназы С и активируя этот путь при нормальной концентрации ТТГ [48].

Факторы роста, интерлейкины, йодид. При анализе ткани щитовидной железы, полученной в результате операции у больных с узловым зобом, было выявлено, что в узлах ИФР-I присут-

ствует в больших количествах, чем в окружающей ткани. Содержание ИФР-I в ткани рака щитовидной железы всегда выше, чем в нормальной ткани [59, 60]. Получены данные о том, что эпителиальные клетки аденом щитовидной железы человека содержат и секретируют ИФР-I, и эта аутокринная продукция может играть ключевую роль в возникновении и развитии этих опухолей [60].

Определенную роль в ростовом контроле щитовидной железы играет и эпидермальный фактор роста (ЭФР). Показано, что специфическое связывание этого фактора фракцией цитоплазматических мембран из тиреоидной ткани, окружающей "узлы", в наибольшей степени (67%) наблюдается при недифференцированных раках щитовидной железы [43]. Обнаружены два класса рецепторов ЭФР: с высоким и низким сродством. Число рецепторов первого класса при раке щитовидной железы повышается [9, 61].

Фактор роста фибробластов также участвует в регуляции роста тиреоидной ткани и может оказывать действие через аденилатцикласный путь, увеличивая концентрацию ионизированного кальция в тиреоцитах [18, 48].

Тиреоциты способны вырабатывать цитокины, которые представлены интерлейкином-1 (ИЛ-1), росттрансформирующим фактором β (РТФ- β) и интерлейкином-8 (ИЛ-8). Эти цитокины способны усиливать синергизм тиреоцитов с прочими ростовыми факторами [26].

Обсуждается и роль йодида в регулировании тиреоидного роста. Считается, что йодид через ряд интермедиаторов может снижать уровень аденилатциклазы и внутриклеточного кальция в тиреоидных клетках, снижая тем самым их чувствительность к ТТГ-сигналам [20, 53]. Йодный дефицит, напротив, усугубляет влияние ТТГ на щитовидную железу [8].

Таким образом, в ростовом контроле щитовидной железы принимает участие целый ряд факторов, действие которых может осуществляться по трем путям:

1) рецептор — аденилатциклаза — протеинкиназа;

2) рецептор — тирозинкиназа;

3) рецептор — фосфорилаза С [48].

Возникновение неконтролируемого клеточного роста с множественной трансформацией приводит к малигнизации. К этому может привести повышенный синтез факторов роста и (или) усиление чувствительности их рецепторов [57]. В этой связи наиболее изучены ЭФР и его рецепторы. Так, ЭФР и ЭФР-рецептор определяются иммуногистохимически в раковых тиреоидных опухолях и отсутствуют в нормальной ткани щитовидной железы и в ткани ее доброкачественных новообразований [43].

На основании этого можно предположить, что роль автономной регуляции роста щитовидной железы достаточно значима и может быть определяющей в сочетании с наличием интра-тиреоидного йодного дефицита. Показано, что концентрация стабильного интратиреоидного йода различна при разных видах опухолей щитовидной железы и снижается до минимальных значений (50—70 мкг/г) в случаях рака [12, 53].

Существование таких заболеваний, как болезнь Ковдена (гамартомы), синдром Гарднера (аденоматозный полипоз), синдром Сиппла (медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома) и других патологических состояний, сочетающихся с раком щитовидной железы и носящих семейный характер, позволяет обсуждать наличие их генетических маркеров. При изучении генетически гомогенной популяции было выявлено 3,8% больных раком щитовидной железы папиллярного строения, имеющих семейный анамнез. В случае папиллярного рака определялись антигены HLA Bw62, DR5, B15, B22 [15, 48]. При изучении фолликулярного рака были выявлены антигены DRw6 [15, 48].

Онкогены, участвующие в тиреоидном канцерогенезе

1. ras. Как было показано выше, ростовой контроль тиреоидных клеток осуществляется по трем путям. В одном из них основную роль играет тирозинкиназа. При изучении механизмов, посредством которых тирозинкиназа стимулирует специфические внутриклеточные взаимодействия, было установлено, что существуют особые протеины, содержащие SH2-область — *gas*-протоонкогены. Выявлены три группы *gas*-протоонкогенов: H-*gas*, Ki-*gas*, N-*gas* [10, 45, 56], каждая из которых локализована в определенном хромосомном участке. Все три группы данных протоонкогенов могут мутировать [45, 48, 56, 62]. Считается, что только *gas*-мутаций недостаточно для раковой трансформации, и они играют роль только во взаимосвязи с ростовыми факторами [36, 52]. Мутации *gas*-протоонкогенов очень variabelны, что зависит от йодной обеспеченности, наличия воздействий канцерогенных химических веществ, радиации [24, 48, 50]. Примечательно, что опухоли щитовидной железы, индуцированные химическими канцерогенами у крыс, имеют активацию мутаций H-*gas*, тогда как мутации Ki-*gas*-протоонкогенов активируются только при радиационно стимулированных опухолях [45, 61].

Наличие мутаций *gas*-протоонкогенов определяется при помощи целной реакции полимеризации-амплификации и олигонуклеотидной пробы. Частота встречаемости мутаций *gas*-протоонкогенов составляет 33% при аденомах щитовидной железы, 50% при микрофолликулярных опухолях, 60% при недифференцированных раках [45]. Мутации начинаются на ранних стадиях туморогенеза [33, 50]. В дифференцированных раках происходит замена глутамина на аргинин в позиции 61 при N-*gas* или Ki-*gas*, но этот тип мутации нехарактерен для недифференцированных опухолей [54, 56]. При тиреоидных аденомах микрофолликулярного строения часто наблюдается замена глутамина на аргинин в положении 61 при N-*gas* [42, 48]. При недифференцированных раках часты замены глутамина на тирозин в кодоне 12 при H-*gas* или Ki-*gas*. Следует отметить, что мутации *gas*-протоонкогенов часто наблюдаются в микрофолликулярных аденомах и

практически отсутствуют в макрофолликулярных. При раке щитовидной железы мутации *gas*-протоонкогенов выявляются в 80% случаев при фолликулярном типе и в 20% случаев при папиллярном [25, 37].

2. C-myc, C-fos, C-jun. C-мус-ядерные протеины представляют собой транскрипторные факторы. Они образуют димеры с фрагментом тах-протеина, в результате чего активизируются и принимают участие в процессе транскрипции. Различные нарушения в C-мус обнаруживаются при разных опухолях и, в частности, при раке щитовидной железы [28]. Так 5'-делеции в C-мус характерны для новообразований щитовидной железы [50]. Протоонкогены C-*fos*, C-*jun* являются генами быстрого реагирования в регуляции экспрессии специфических генов-мишеней [48, 50]. Частота выявления C-*fos*, C-*jun* составляет 60% при раке щитовидной железы и 90% при доброкачественных опухолях [48].

3. PTC/RET. PTC/RET-онкоген — результат слияния области протоонкогена *ret* с функционально неизвестной областью при помощи тирозинкиназы. Слияние представляет собой хромосомную перестройку — перекрест двух областей [27]. Наиболее часто подобный перекрест происходит в локусе D₁₀S₁₇₀ хромосомы 10. Активация протоонкогена PTC/RET выявляется в 25% случаев папиллярного рака [35, 36, 61].

4. TRK-T₁. TRK-T₁ играет интрахромосомную роль, связывая область тирозинкиназы с TRK-протоонкогеном в 5'-регионе TRP-гена хромосомы Ig 23—g24 [35]. TRK-T₁-протоонкоген имеет поверхностный рецептор для ростового фактора нервов. Механизм TRK-T₁-активации не изучен [48]. Однако TRK-T₁-протоонкоген обнаруживается в 50% папиллярных раков щитовидной железы [48].

5. Met. Met-протоонкоген — гетеродимер массой ~190 кД, состоящий из двух связанных дисульфидными мостиками субъединиц α и β . Активация met-протоонкогенов обнаруживается в 70% случаев при папиллярном раке щитовидной железы и в 25% при фолликулярном, а при анапластических раках не определяется [51].

6. Gsa. Gsa-протеины — подвид протеинов, который включает в себя *gas*-подобные белки. Gsa-протеины — гетеродимеры, состоящие из субъединиц α , β , γ , каждая из которых закодирована как отдельный ген [55, 57]. Мутации Gsa имеют место в 25% случаев при фолликулярном раке щитовидной железы и могут преобладать над *gas*-мутациями в условиях йодного дефицита [48].

Гены-супрессоры опухолевой прогрессии

1. Rb (ген ретинобластомы). Rb расположен на хромосоме 13q14 и имеет массу 110 кД. Этот ядерный белок функционирует как ростовой супрессор и фосфорилируется во время специфических фаз клеточного цикла, служа субстратом для 6DC₂(p34)-протеинкиназы, которая регулирует эукариотический клеточный цикл [29, 31]. Rb может также связываться с двумя клеточными транскрипторными факторами: E₂ и C-

Онкогены, гены-супрессоры роста	Тип опухоли	Частота, %	Вид мутации	Экзогенный фактор
ras	Аденомы	80	Точечные мутации H-ras	Дефицит йода
	Фолликулярный рак	50	То же	То же
	Аденомы	17	» »	Достаточно йода
	Фолликулярный рак	10	» »	То же
	Анапластический рак	60	Точечные мутации?	?
	Тиреоидные опухоли	60	Точечные мутации Ki-ras	Радияция
PTC/RET	Папиллярный рак	25	Перестройка	?
TRK	» »	10	»	?
met	Фолликулярный рак	27	Увеличение экспрессии	?
	Папиллярный рак	74	То же	
	Низкодифференцированный рак	75	» »	
p-53	Дифференцированные раки	25	Точечные мутации или делеции	?
	Анапластический рак	86		
Rb	Дифференцированные раки	54,5	Делеции или мутации	?
	Анапластический рак	60		

Примечание. Тиреоидные опухоли — папиллярный, фолликулярный, анапластический рак и аденомы; дифференцированные раки — папиллярный и фолликулярный рак.

продуктом, выполняя роль ростового супрессора путем снижения активности ядерных белков [31]. Принимая во внимание этот механизм, можно считать, что снижение уровня Rb и (или) его исчезновение ведут к развитию опухолей и вносят в ДНК-код ряд изменений. Зависимость между снижением уровня Rb и наличием рака щитовидной железы определяется при помощи специфических реакций с использованием стрептавидин-биотин-пероксидазы, в результате которых определяется уровень иммунореактивного Rb (iRb) [31]. Выявление экспрессии iRb с помощью иммуногистохимических реакций применяется на самых ранних стадиях опухоленеза. Ошибки метода могут быть связаны с тем, что iRb — нестабильный белок [23]. Повышенное количество iRb определяется при аденомах щитовидной железы, однако в случаях фолликулярного рака отмечается значительное снижение его уровня [39].

Инактивация iRb происходит в результате делеций или точечных мутаций 13–17 экзонов [48]. Мутантный Rb обнаруживается в 55% случаев при тиреоидном раке, но никогда не выявляется при доброкачественных опухолях [38]. В 12% злокачественных опухолей щитовидной железы определяются мутации как Rb, так и p-53 [68].

2. p-53. Ген p-53 — нуклеарный фосфопротеин, закодированный на хромосоме 17p13 и имеющий 11 экзонов [26, 29, 58]. p-53 играет одну из ведущих ролей в регуляторном контроле нормальной клеточной пролиферации. Мутации p-53 особенно часто встречаются при опухолях щитовидной железы, остром лейкозе, раке желудка и кишечника [58, 65]. Около 98% мутаций p-53 связано с участками между кодонами 126–306, зафиксированными на экзонах 5–8 [26, 64]. В нормальной тиреоидной ткани и при фолликулярных аденомах щитовидной железы мутаций p-53 практически не выявляется, тогда как все анапластические раки характеризуются мутациями p-53 в кодоне 273 (замена глутамина на аргинин). При дифференцированных папилляр-

ных раках мутации очень редки и выражаются заменой глутамина на аргинин в кодоне 173 [29, 48].

Для определения мутаций p-53 используют реакцию цепной полимеризации-амплификации и олигонуклеотидную пробу. Нормальные тиреоидные клетки при воздействии на них ионизирующей радиации, УФ-облучения и других факторов отвечают увеличением экспрессии p-53 и, таким образом, не происходит патологической клеточной пролиферации [62, 63, 66]. Напротив, клетки, несущие мутантный p-53, при воздействии определенных влияний отвечают усиленным делением и способны к аккумуляции генетических дефектов, характерных для опухоленеза [62].

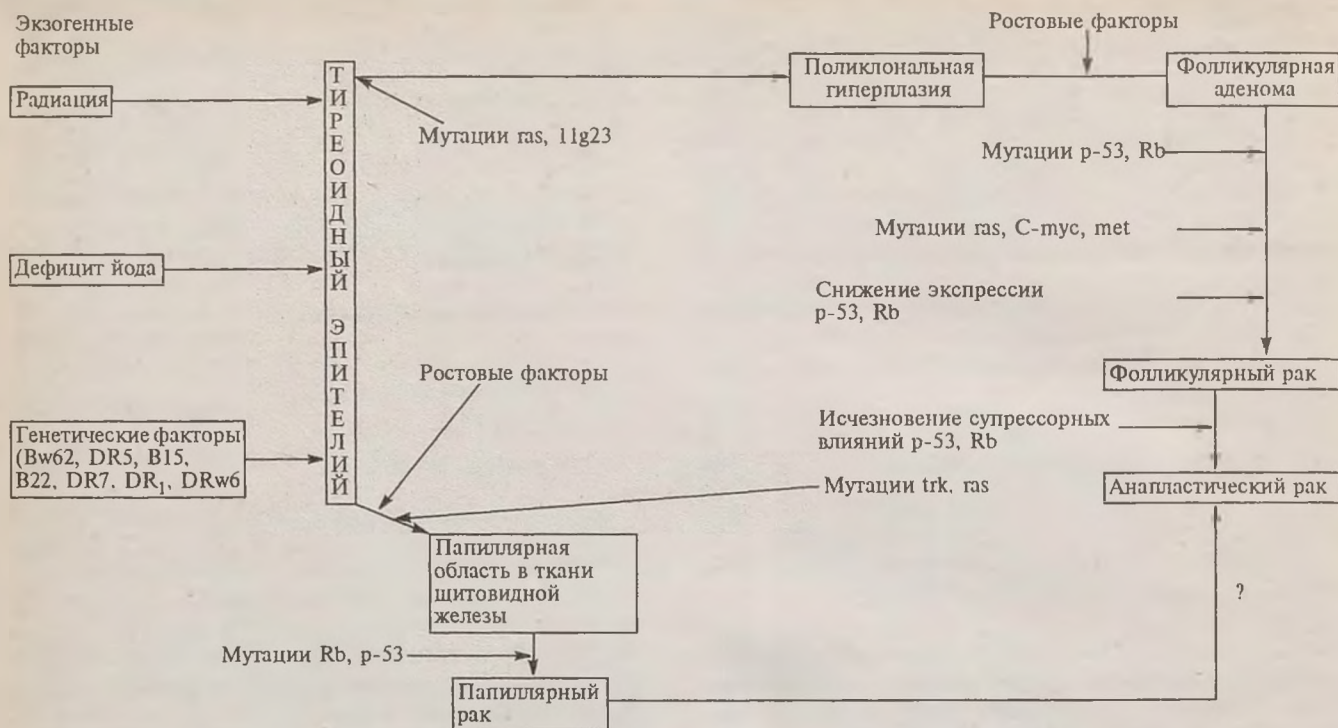
Мутации p-53 чаще всего обнаруживаются на поздних стадиях рака щитовидной железы, а сочетание их с активацией *ras*- и *Gsa*-протоонкогенов свидетельствует о повышенной агрессивности рака [48].

Частота встречаемости мутаций p-53 различна в разных географических зонах и может быть связана с наличием или отсутствием йодного дефицита [32, 49]. Так, в регионах с йодным дефицитом мутации p-53 распространены в большей степени [67, 68].

Хромосомные изменения при раке щитовидной железы

При различных типах опухолей щитовидной железы выявляются различные хромосомные изменения. Фолликулярные раки имеют комплексные клональные кариотипы со структурными изменениями в хромосоме 3. Структурные aberrации короткого плеча хромосомы 3 и снижение гетерозиготности в каждом информативном локусе этой хромосомы характерны для фолликулярного рака и не наблюдаются при папиллярном раке и аденомах щитовидной железы.

При папиллярном раке могут выявляться характерные только для них изменения: трисомия-5, снижение 1 в хромосоме 11g23, структур-



ные и численные изменения в хромосоме 7 или 10, трисомия хромосомы 7 и др. [37].

Таким образом, в патогенезе тиреоидных новообразований участвуют различные молекулярные факторы. Анализ накопленных к настоящему времени данных по проблеме патогенеза рака щитовидной железы позволяет представить процесс развития опухолей как результат экзогенных и эндогенных взаимодействий. Связь протоонкогенов, генов-супрессоров роста и экзогенных влияний представлена в таблице [48].

Основная цель изучения новообразований щитовидной железы состоит в исследовании этиологической основы канцерогенеза. В этой связи широко изучаются влияния факторов внешней среды на щитовидную железу и получены данные о взаимосвязи йодного дефицита и ионизирующей радиации с молекулярными изменениями в ткани щитовидной железы. Возникновение рака щитовидной железы — многоэтапный процесс, и подробные исследования каждого из этапов дают новые сведения, необходимые для его профилактики и лечения.

В тиреоидном канцерогенезе принимают участие факторы, влияющие на ростовую активность клеток щитовидной железы (ТТГ, ИФР, ИЛ, фактор роста фибробластов, ЭФР роста и др.), действие которых может осуществляться по трем ферментным путям; протоонкогены (ras, Rb, RET, met, C-myc), которые подвержены мутациям при определенных условиях; гены-супрессоры роста опухоли (p-53, Rb), супрессорные влияния которых в ряде случаев снижаются или исчезают; антигены системы HLA (Bw62, DR5, B15, B22, DR7, DR1, DRw6); прочие хромосомные изменения.

Преобладание тех или иных молекулярных процессов определяется морфологическим типом опухоли и степенью ее дифференцировки.

На схеме представлена возможная последовательность молекулярно-генетических изменений в процессе клеточной трансформации тиреоидного эпителия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев М. С. // Вопросы экологической эндокринологии на Севере. — Л., 1989. — С. 32—34.
2. Бочановский В. А., Анохин Б. М. // Пробл. эндокринол. — 1986. — № 3. — С. 11—13.
3. Бронштейн М. Э., Макаров А. Д., Артемова А. М. и др. // Там же. — 1994. — № 2. — С. 36—39.
4. Бухман А. И., Федосеева Г. И., Пушина Т. В. и др. // Там же. — 1993. — № 6. — С. 27—29.
5. Ван Миддлсворт Л. // Там же. — 1992. — № 5. — С. 56—59.
6. Внотченко С. Л., Океанова Г. А., Бронштейн М. Э. и др. // Там же. — 1993. — № 6. — С. 30—33.
7. Дедов И. И., Цыб А. Ф., Матвеев М. П. и др. // Там же. — С. 10—13.
8. Дедов И. И., Марова Е. И., Герасимов Г. А. и др. // Там же. — 1994. — № 2. — С. 4—8.
9. Демидов В. П., Агранат В. З., Ольшанский В. О. // Вопр. онкол. — 1983. — № 11. — С. 27—32.
10. Имянитов Е. Н., Черница О. И., Никифорова И. Ф. и др. // Экспер. онкол. — 1993. — № 2. — С. 37—41.
11. Крайнова С. И., Кандор В. И. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 6. — С. 46—49.
12. Макаров А. Д., Базарова Э. Н., Козлов Г. И. // Там же. — С. 25—26.
13. Назаров А. Н., Герасимов Г. А. // Там же. — 1992. — № 2. — С. 58—61.
14. Потапов Л. В., Фигурина Т. Д. // Клини. мед. — 1989. — № 11. — С. 94—97.
15. Расовский Б. Л., Димова М. Н., Киселева Т. П. и др. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 1. — С. 28—30.
16. Тронько Н. Д., Богуславский В. Н., Присяжнюк А. Е. и др. // Там же. — 1994. — № 3. — С. 55—59.
17. Чегринец Г. Я. // Врач. дело. — 1992. — № 4. — С. 16—19.
18. Ashford R. // Cancer. — 1994. — Vol. 73, N 2. — P. 416—423.
19. Baldet L., Manderscheid S., Glinier D. et al. // Acta endocrinol. — 1989. — Vol. 120, N 5. — P. 547—558.
20. Barry L., Shulkin M., Brahm S. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 523—543.
21. Balfiore A., Galofalo M., Giuffrida D. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 70, N 4. — P. 830—835.

22. Belfiore A., Larosa G. // Amer. J. Med. — 1992. — Vol. 64, N 6. — P. 330—335.
23. Black E., Speppard M. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 91, N 35. — P. 519—520.
24. Bongartone I., Pierotti M., Monziki N. et al. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 1457—1462.
25. David S., Cooper M., Christine R. et al. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 577—591.
26. Dobashi Y., Atsuhiko S., Haruhiko M. et al. // Amer. J. surg. Pathol. — 1993. — Vol. 17, N 4. — P. 375—381.
27. Donghy R., Sozji G., Pierotti M. et al. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 521—523.
28. Fagin J., Tang S., Matsuo B. et al. // Clin. Res. — 1991. — Vol. 39. — P. 207.
29. Fagin J., Amitabhs K., Linchen D. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 91, N 3. — P. 179—184.
30. Fearon E., Vogelstein B. // Cell. — 1990. — Vol. 61. — P. 759—767.
31. Figge J., Bakst G., Weisheit D. et al. // Amer. J. Pathol. — 1991. — Vol. 139, N 6. — P. 1213—1219.
32. Frauman A., Moses A. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 479—493.
33. Furmanchuk A. W. // Histopathology. — 1993. — Vol. 23, N 4. — P. 319—325.
34. Fusco A., Berligieri M., Fione P. et al. // Mol. Cell Biol. — 1987. — N 9. — P. 3365—3370.
35. Grieco M., Santora M., Berlingieri M. // Cell Press. — 1990. — Vol. 60, N 23. — P. 557—563.
36. Hay D. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 545—576.
37. Hay D., Bergstrahl E., Goellner J. et al. // J. Endocrinol. — 1990. — Vol. 124, N 1. — P. 90.
38. Herrmann M., Hay D., Bartelt D. et al. // J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 88, N 199. — P. 1596—1604.
39. Imamoto I., Maeda T., Izumik K. // Cancer. — 1990. — Vol. 61. — P. 1173—1179.
40. Ishizaka I., Ochiai M., Tahira T. et al. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 789—794.
41. Imasaki H., Matsumoto A., Ito K. et al. // World J. Surg. — 1990. — Vol. 14. — P. 425—430.
42. Johnson T., Lloyd R., Thor A. // Amer. J. Pathol. — 1993. — Vol. 127. — P. 60—65.
43. Kanamori A., Abe I., Yasima I. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 68, N 5. — P. 899—903.
44. Kaplan M. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 469—478.
45. Lemoine N., Mayall E., Wyllie F. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 159—164.
46. Lemoine N., Mayall E., Wyllie F. // Cancer Res. — 1988. — Vol. 48. — P. 4459—4463.
47. Minuto F., Barbeca A., Montel D. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 68, N 3. — P. 621—626.
48. Nadir R. F., Yufei S., Minjing Z. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15, N 2. — P. 202—232.
49. Naqib A., Samaan M., Nelson C. et al. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 637—648.
50. Namba N., Gutman R., Matsuo K. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 86. — P. 120—125.
51. Oiaiki O., Ito K., Kobayashik K. et al. // World J. Surg. — 1990. — Vol. 14. — P. 223—229.
52. Olah E., Balogh E., Bojan F. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1990. — Vol. 44. — P. 119—129.
53. Patton T. A., Sandler M., Partain C. // J. nucl. Med. — 1985. — Vol. 26, N 5. — P. 461—462.
54. Sander J., Paul M., Sisson J. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 593—612.
55. Seheneider B. // Ibid. — P. 495—508.
56. Suarez H., Du Villard J., Caillon B. et al. // Oncogene. — 1988. — N 2. — P. 403—406.
57. Suarez H., Du Villard J., Severino M. et al. // World J. Surg. — 1990. — Vol. 14. — P. 565—570.
58. Takashi I., Toshio S., Ternmi M. et al. // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 1369—1371.
59. Williams D., Williams L., Wynford-Thomas D. // Mol. Cell Endocrinol. — 1989. — Vol. 61, N 1. — P. 139—143.
60. Williams E. // Histopathology. — 1993. — Vol. 23, N 4. — P. 387—389.
61. Wright P., Lemoine N., Mayall E. et al. // Brit. J. Cancer. — 1989. — Vol. 60. — P. 576—577.
62. Xu H., Hu S. X. K., Hashimoto T. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 807—812.
63. Yashiro T. // Jap. J. Cancer Res. — 1994. — Vol. 85, N 1. — P. 46—52.
64. Yokota J., Akiyama T., Fung Y. // Oncogene. — 1988. — N 4. — P. 471—475.
65. Yonis J., Mayer M., Bos J. et al. // Ibid. — 1989. — N 4. — P. 609—614.
66. Zarbl H., Sukumar S., Martin-Zanca A. et al. // Nature. — 1985. — Vol. 315. — P. 382—385.
67. Zarnegar R., Muga S., Rahija R. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87. — P. 1252—1256.
68. Zou M., Shi Y., Farid N. // Cancer. — 1994. — Vol. 73. — P. 176—180.

Поступила 14.12.94

◆ ХРОНИКА

© М. Б. АНЦИФЕРОВ, М. РЯБЧУН, 1995

УДК 616.379-008.64:331.108.45

ОТКРЫТИЕ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ МОСКВЫ ПО ПРОБЛЕМАМ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

В апреле 1995 г. состоялось открытие Диабетологической образовательной программы для врачей-эндокринологов по проблемам сахарного диабета II типа. В реализации программы принимают участие Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) РАМН и фирма "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ" (Вена). При содействии фирмы оборудован конференц-зал для проведения занятий, подготовлен информационный сборник обучающих материалов. Возникновение данной инициативы обусловлено необходимостью существенного улучшения качества лечебной помощи больным сахарным диабетом II типа на уровне первичного звена специализированной медицинской помощи. Было расценено целесообразным на первом этапе программы провести обучение врачей-эндокринологов Москвы при содействии Московского эндокринологического диспансера. Это направление работы получило одобрение и поддержку Департамента здравоохранения правительства Москвы.

Структура цикла обучения представляет два последовательных этапа:

I этап — научно-практическая конференция для врачей-эндокринологов;

II этап — практические семинары для врачей-эндокринологов по программам лечения и обучения больных сахарным диабетом II типа.

Основная цель конференции, проводимой на I этапе, — информировать эндокринологов, врачей других специальностей, медицинских сестер о современных концепциях клинической диабетологии в свете рекомендаций Сент-Винсентской декларации и Акропольского воззвания.

Примерное число участников 40—50.

Темы выступлений: рациональное использование пероральных сахаропонижающих препаратов в лечении больных сахарным диабетом II типа; особенности препарата глоренорм и его место в терапии сахарного диабета II типа; основные принципы организации обучения и самоконтроля у больных сахарным диабетом II типа; синдром диабетической стопы у больных сахарным диабетом II типа; поражение

сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом II типа; поражение почек при сахарном диабете II типа.

Продолжительность конференции 5 ч (включая 30 мин перерыв). В составе лекторов — доктора медицинских наук и ведущие научные сотрудники ЭНЦ РАМН, доценты кафедры эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова.

На II этапе из числа участников конференции формируются 2 группы по 10 человек, которые проходят подготовку по 20-часовой программе обучения для больных сахарным диабетом II типа (4 занятия 1 раз в неделю по 5 ч: первая группа — по вторникам, вторая — по четвергам). В состав каждой учебной группы входят до 10 больных сахарным диабетом II типа, 10 эндокринологов и 1 врач, ведущий обучение. Таким образом, в течение 1 мес может пройти полный цикл обучения 40 врачей и до 40 больных. Дальнейшее увеличение численности группы крайне нежелательно, так как ведет к резкому снижению эффективности обучения. Основная цель семинара: дать врачам практические навыки группового и индивидуального обучения боль-

ных, их мотивации на выбор правильного образа жизни, использование методов самоконтроля.

Все участники Диабетологической образовательной программы получают сертификат международного образца по окончании обучения.

За период апрель—май 1995 г. прошли полный цикл обучения в рамках Диабетологической образовательной программы по проблемам сахарного диабета II типа 25% врачей-эндокринологов из районных поликлиник Москвы.

На следующих этапах возможны организация региональных программ, привлечение к участию в программе врачей других специальностей, модификация программы и т. д.

По вопросам организации Диабетологической образовательной программы для врачей-эндокринологов по проблемам сахарного диабета II типа Вы можете обращаться к координатору программы г-же Рябчуи Марине Владимировне, тел. (095) 941-11-16, 941-29-93 и в ЭНЦ РАМН тел. (095) 126-66-37.

М. Б. Анциферов (Москва), М. Рябчуи (Вена)

◆ ЮБИЛЕЙ

УДК 616.43/45:92 Вундер

П. А. ВУНДЕР (к 90-летию со дня рождения)



5 мая 1995 г. исполнилось 90 лет со дня рождения талантливого ученого, прекрасного педагога, замечательного человека Павла Абрамовича Вундера. П. А. Вундер родился в Лодзи 5 мая 1905 г. В 1926 г. поступил в Московский государственный университет на биологическое отделение физмата. По окончании МГУ с 1930 г. начал работать ассистентом на кафедре общей биологии I Московского медицинского института, а с 1932 г. — одновременно научным сотрудником лаборатории физиологии развития Всесоюзного института животноводства. С 1936 г. П. А. Вундер работает в Саратовском университете, где вначале заведует кафедрой динамики развития организма, а с 1944 по 1984 г. — кафедрой физиологии человека и животных. С 1984 по 1994 г. выполнял обязанности профессора-консультанта данной кафедры.

П. А. Вундер, посвятивший себя служению науке со студенческих лет, является высокоэрудированным ученым, известным теоретиком и исследователем. Всю свою творческую жизнь П. А. Вундер развивает научное направление по исследованию взаимодействия эндокринных желез, их нервной регуляции, физиологии размножения. Ряд экспериментальных работ, выполненных профессором П. А. Вундером, связаны с проблемами животноводства, акушерства и гинекологии.

Высокий уровень профессиональной квалификации П. А. Вундер сочетает с широким биологическим кругозором, что позволило ему творчески развить и углубить концепцию своего учителя М. М. Завадского "плюс-минус взаимодействия", приведя ее в соответствие с достижениями современной науки.

Имя П. А. Вундера пользуется широкой известностью и заслуженным авторитетом не только в нашей стране, но и за рубежом. П. А. Вундеру присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР. Перу П. А. Вундера принадлежат монографии: "Процессы взаимодействия в эндокринной системе", "Эндокринология пола и размножения", "Эндокринология пола", более 130 работ в периодической научной печати, включая обзорные статьи и несколько брошюр методического характера. Много сил Павел Абрамович отдал подготовке молодых специалистов, успешно защитивших под его руководством кандидатские и докторские диссертации.

Профессор П. А. Вундер активно участвует в общественной и научной жизни факультета и университета, много лет являясь членом правления Саратовского отделения общества физиологов и Саратовского отделения общества эндокринологов, членом редакционного совета журнала "Проблемы эндокринологии".

Высокая общая культура, разносторонняя эрудиция в вопросах биологии, философии, неизменный интерес к теоретическим и методическим проблемам, присущие П. А. Вундеру, являются залогом его дальнейших творческих успехов.

Его ученики и коллеги от всей души желают Павлу Абрамовичу долгих лет жизни, здоровья, оптимизма и успехов в научном творчестве.

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



Глюренорм®

ГЛИКВИДОН

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

Глюренорм оказывает кратковременное действие

Для больного это означает:

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

Поэтому это самое хорошее средство для первичного лечения

Глюренорм практически не выводится из организма через почки

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

Поэтому возможно лечение пациентов и с почечными заболеваниями

Дозировка:

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

Форма выпуска:

Таблетки по 30 мг, в упаковке по 60 штук.

Boehringer Ingelheim



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