

М

2
1749339

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1.96
Том 42

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 42

январь—февраль

№ 1

Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1955 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

♦

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

1749339

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

Томашевский И. О., Герасимов Г. А., Космачева В. П., Артемова А. М., Кенжебаева М. Б., Свириденко Н. Ю., Хоробрых В. В., Кочеткова И. П., Корепанова О. Б., Томашевский Д. И. Интратиреоидное содержание йода и функциональное состояние щитовидной железы при диффузном нетоксическом зобе

Михаилец Н. Д., Балаболкин М. И., Ракитин В. А., Данилов И. П. Функциональное состояние щитовидной железы при длительном воздействии фторидов

Афонин А. А., Орлов В. И., Князев Ю. А., Рымашевская Э. П., Польщикова Л. А., Ширинг В. А. Функциональное состояние щитовидной железы детей 1-го года жизни, рожденных женщинами с индуцированной беременностью

Балаболкин М. И., Новикова О. М. Механизмы влияния фенфлюрамина на течение сахарного диабета II типа в сочетании с ожирением

Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Дорошенко Е. О., Мартынова М. И., Арион В. Я., Головидова Е. А. Возможность применения Т-активина в терапии сахарного диабета у детей

Зыкова Т. А., Зыкова С. Н., Свистунов Д. Н., Юшманова Г. Ф., Заросликова Л. А. Структура причин смерти при сахарном диабете в Архангельской области

Шилин Д. Е. Ретроспективная оценка течения пубертата при синдроме гиперандrogenеза

Козлов Г. И., Калиниченко С. Ю., Слонимский Б. Ю., Курило Л. Ф., Абакумова Н. С., Мхитарова Е. В., Шилейко Л. В. Клинико-цитогенетическое обследование больных трансексуализмом

Заметки из практики

Левитская З. И. Синдром Бартера у гомозиготных близнецов

В помощь практическому врачу

Герасимов Г. А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России (лекция)

Экспериментальная эндокринология

Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Мельникова О. В. Взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и пептидергической систем гипоталамуса у животных с экспериментальным сахарным диабетом

Гончаров Н. П., Кация Г. В., Бутнев В. Ю., Горлушкин В. М. Влияние пролонгированного гестагена левоноргестрела бутаната на сперматогенез и эндокринную функцию половых желез и надпочечников у павианов гамадрилов

Обзоры

Олейник В. А., Эпштейн Е. В., Савран Е. В. Гиперпролактинемия и гипотиреоз (синдром Ван Вика-Росса-Геннеса)

Хроника

Балаболкин М. И. Информация о III пленуме Российской ассоциации эндокринологов

Юбилей

Исламбеков Р. К. (к 70-летию со дня рождения)

Указатель статей, опубликованных в журнале "Проблемы эндокринологии" в 1995 г.

CONTENTS

Clinical Endocrinology

Tomashevsky, I.O., Gerasimov, G.A., Kosmacheva, V.P., Artyomova, A.M., Kenzhebayeva, M.B., Sviridenko, N.Yu., Khorobrykh, V.V., Kochetkova, I.P., Korepanova, O.B., Tomashhevsky, D.I. Intrathyroid content of iodine and thyroid function in diffuse nontoxic goiter

4 Mikhailets, N.D., Balabolkin, M.I., Rakitin, V.A., Danilov, I.P. Thyroid function during prolonged exposure to fluorides

6 Afonin, A.A., Orlov, V.I., Knyazev, Yu.A., Rymashevskaya, E.P., Polschikova, L.A., Shirling, V.A. Adenohypophyseal function in children aged under 1 born to mothers in whom pregnancy was induced

9 Balabolkin, M.I., Novikova, O.M. Mechanisms of fenfluramine effect on the course of type II diabetes mellitus combined with obesity

11 Turkina, T.I., Marchenko, L.F., Doroshenko, Ye.O., Martynova, M.I., Arion, V.Ya., Golovidova, Ye.A. Potentialities of tactivin in the treatment of children with diabetes mellitus

14 Zykova, T.A., Zykova, S.N., Svistunov, D.N., Yushmanova, G.F., Zarostikova, L.A. Structure of causes of death caused by diabetes mellitus in the Archangelsk Region

18 Shilin, D.Ye. Retrospective assessment of the course of pubertal period in androgyny

20 Kozlov, G.I., Kalinichenko, S.Yu., Slonimsky, B.Yu., Kurilo, L.F., Abakumova, N.S., Mkhitarova, Ye.V., Shileiko, L.V. Clinical and cytogenetic examinations of patients with transsexualism

Clinical Notes

28 Levitskaya, Z.I. Barter's syndrome in homozygotic twins

Guidelines for the Practitioner

30 Gerasimov, G.A. Therapy of patients with thyroid diseases by thyroxine drugs: Experience gained in foreign countries and its use in Russia (Lecture)

Experimental Endocrinology

34 Kolesnik, Yu.M., Abramov, A.V., Melnikova, O.V. Relationships between the hypothalamo-pituitary-adrenal and peptidergic systems of the hypothalamus in animals with experimental diabetes mellitus

Goncharov, N.P., Katsiya, G.V., Butnev, V.Yu., Gorlushkin, V.M. Effect of long-acting gestagen levonorgestrel butanate on the spermatogenesis and endocrine function of the adrenals and gonads of Papio hamadryas

Review of Literature

40 Oleinik, V.A., Epstein, Ye.V., Savran, Ye.V. Hyperprolactinemia and hypothyrosis (Van Vik-Ros-Gennes' syndrome)

Current Events

44 Balabolkin, M.I. Information about the III plenary meeting of the Russian Association of Endocrinologists

Anniversary

45 Islambekov, R.K. (on the occasion of his 70th birthday anniversary)

Index of papers published in this journal in 1995



Спонсоры:

**Boehringer
Ingelheim**



ELY LILLY

**Берингер
Ингельхайм**

**«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. Корунова*
Корректор *А. М. Шувалова*

Оператор компьютерной
верстки *А. В. Чирков*

Сдано в набор 26.10.95. Подписано в печать 24.11.95. Формат 60 × 88 1/8.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 5,88. Усл. кр. отт. 8,09.
Уч. изд. л. 7,27. Заказ

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101000, Петроверигский пер., 6/8
Журнал издается в традиционной и электронной версиях
Оригинал-макет и электронная версия изготовлены в компании ЭЛЕКТРОНИНФОРМ, тел., факс (095) 120 80 82
Отпечатано в Италии

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-006.5-07:[616.441-008.921.5+616.441-008.6

И. О. Томашевский, Г. А. Герасимов, В. П. Космачева, А. М. Артемова, М. Б. Кенжебаева, Н. Ю. Свириденко, В. В. Хоробрых, И. П. Кочеткова, О. Б. Корепанова, Д. И. Томашевский

ИНТРАТИРЕОИДНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ЙОДА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДИФФУЗНОМ НЕТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ¹

Клиническая больница (главный врач — канд. мед. наук С. Г. Алонов) ЦМСЧ № 119 Минздравмедпрома РФ, Химки, Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний [9]. Частота случаев увеличения щитовидной железы варьирует от менее 5% в регионах с достаточным обеспечением йода до 50% и более — в местностях с природным дефицитом этого микроэлемента. Наиболее распространен ДНЗ у детей и подростков [14]. У взрослых частота этого заболевания с возрастом снижается, но при этом увеличивается распространенность узлового зоба, в основном за счет формирования участков автономной функции в ткани щитовидной железы [9, 10]. Помимо дефицита йода, ДНЗ может быть обусловлен генетически детерминированными нарушениями биосинтеза гормонов щитовидной железы, которые, подчас, не удается выявить с помощью существующих клинико-лабораторных методов исследования [7, 13].

Целью настоящего исследования была характеристика ДНЗ у взрослых лиц в московской городской популяции (район умеренного йодного дефицита) с использованием современных диагностических подходов.

Материалы и методы

Обследовано 77 пациентов (69 женщин и 8 мужчин) с ДНЗ (основная группа), а также 37 человек (18 женщин и 19 мужчин) без увеличения и признаков нарушения функции щитовидной железы (контрольная группа). Возраст обследованных варьировал от 18 до 50 лет. В контрольную группу (КГ) вошли случайно отобранные лица, находившиеся в момент обследования в гастроэнтерологическом отделении клинической больницы ЦМСЧ № 119 Минздравмедпрома России.

Больные ДНЗ (около 6000 женщин и 1000 мужчин, проживающих в Москве и ближнем Подмосковье) были отобраны при ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы, проведенным с помощью портативного ультразвукового (УЗ) сканера Philips SDR 1200 с датчиком 5 мГц. Критериями включения в группу больных с ДНЗ были объем щитовидной железы более 18 см³ для женщин и более 25 см³ для мужчин, отсутствие эхографических признаков узлов щитовидной железы (включая участки нетомогенного строения) и аутоиммунного процесса (диффузное и диффузно-очаговое снижение эхогенности). С этой целью все больные ДНЗ были повторно обследованы с использованием УЗ-сканера Toshiba SAL 77A с датчиком 7,5 мГц. Объем щитовидной железы (в см³) рассчитывался как сумма произведений трех размеров каждой из долей, умноженная на 0,5 (коэффициент поправки на эллипсоидность формы долей органа).

Всем обследованным проводилось неинвазивное исследование концентрации интрапароидного стабильного йода в левой и правой долях (в мкг/г), определение общего количества галогена (в мг) с использованием оригинальной методики реагентно-флуоресцентного анализа *in vivo* [3, 4], сцинтиграфия с ^{99m}Tc-пертехнетатом по общепринятой методике [1], иммуноферментное определение в крови концентрации свободных тироксина (св. T₄), трийодтиронина (св. T₃) (последний исследовался только при ДНЗ), базального уровня ТТГ, антител к тиреоглобулину (ТГ) и микросомальной фракции (МФ) с применением наборов фирмы "Boehringer Mannheim" (Германия).

Результаты и их обсуждение

Обследованные лица КГ соответственно концентрации интрапароидного стабильного йода были разделены на подгруппу А с уровнем этого элемента выше 200 мкг/г и подгруппу Б — ниже 200 мкг/г. Следует отметить, что концентрация стабильного йода 200 мкг/г является нижней границей нормы для любой, в частности и московской популяции [12].

Пациенты с ДНЗ были также разделены на две подгруппы: в подгруппу В вошли лица без антител к ТГ и МФ, в группу Г — с наличием таких (табл. 1 и 2).

Объем щитовидной железы был в пределах нормы у лиц КГ и достоверно увеличен у больных с ДНЗ.

Следует подчеркнуть, что у больных с ДНЗ как концентрация йода (в мкг на 1 г ткани железы), так и содержание его во всем органе были достоверно выше, чем в КГ. Данная закономерность типична для лиц как женского, так и мужского пола. Интерпретация этих результатов дана ниже.

Другая неожиданная находка — довольно высокая частота выявления антител к ТГ и МФ у лиц КГ с низкой концентрацией йода в щитовидной железе. Так, у всех 7 женщин с концентрацией йода менее 200 мкг/г были выявлены антитела либо к МФ (у 5), либо к ТГ (у 3), а у 1 женщины — и к МФ, и к ТГ. Для мужчин такая закономерность не была характерна: лишь у 1 из 9 мужчин с низким уровнем йода выявлены антитела к МФ и ТГ.

Ни у одного из лиц КГ с низким уровнем йода в щитовидной железе и наличием антител к МФ и/или ТГ не было выявлено гипотиреоза, а в целом между подгруппами А и Б не было статистически достоверных различий в концентрации в крови ТТГ и св. T₄ ни у мужчин, ни у женщин.

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке фирмы "MERCK" (Германия).

Таблица 1
Результаты обследования женщин КГ и больных ДНЗ

Показатель	КГ			ДНЗ			
	подгруппа А (n = 11)	подгруппа Б (n = 7)	P _{Б-А}	подгруппа В (n = 55)	P _{В-А}	подгруппа Г (n = 14)	P _{Г-В}
Объем щитовидной железы, см ³	13,1 ± 0,9	13,4 ± 2,8	н.д.	24,8 ± 0,6	<0,001	25,8 ± 1,2	н.д.
Концентрация йода, мкг/г	380 ± 30	180 ± 20	<0,001	610 ± 30	<0,001	470 ± 50	<0,02
Содержание йода, мг	4,9 ± 1,0	2,2 ± 0,2	<0,02	15,4 ± 1,0	<0,001	12,4 ± 1,3	н.д.
ТТГ, МЕ/л	0,92 ± 0,19	1,76 ± 0,45	н.д.	1,40 ± 0,09	<0,05	1,41 ± 0,15	н.д.
св. T ₄ , нг/дл	1,47 ± 0,10	1,22 ± 0,12	н.д.	1,19 ± 0,04	<0,02	1,17 ± 0,05	н.д.
св. T ₃ , нкг/мл	-	-		4,36 ± 0,17		3,88 ± 0,13	<0,02
Антитела:							
к ТГ	Нет	Есть (у 3)		Нет		Есть (у 9)	
к МФ	»	» (у 5)		»		» (у 1)	
к ТГ + МФ	»	» (у 1)		»		» (у 7)	

Примечание. Здесь и в табл. 2: н.д. — различие статистически недостоверно.

Сцинтиграфическая картина щитовидной железы у обследованных обеих групп не различалась. У ряда пациентов подгруппы Б было определено снижение эхогенности ткани щитовидной железы, типичное для аутоиммунного процесса.

У 20% (14 из 69) женщин с ДНЗ, у которых в крови обнаружены антитела к ТГ и МФ (подгруппа Г), уровень интратиреоидного йода был достоверно ниже, чем в группе пациентов с ДНЗ без наличия названных антител в крови (подгруппа В), т. е. повторилась та же закономерность, что и в КГ. Кроме того, у лиц с ДНЗ с наличием антител к ТГ и МФ концентрация св. T₃ в крови была достоверно ниже, чем у пациентов с ДНЗ без указанных антител. Из 8 обследованных мужчин с ДНЗ антитела к МФ были выявлены только у 1 (см. табл. 2).

У больных с ДНЗ без наличия антител к ТГ и МФ концентрация св. T₄ и ТТГ в крови находилась в нормальных пределах, однако была соответственно достоверно ниже и выше, чем в КГ. Объем же железы, концентрация стабильного йода и его общее количество в ней были существенно увеличены.

Таким образом, полученные результаты подтверждают наличие у лиц с ДНЗ небольшого, но достоверного повышения уровня ТТГ в пределах диапазона нормы. Одновременно для них же характерно некоторое снижение концентраций св. T₄ также в границах нормы. Очевидно, увеличение щитовидной железы при ДНЗ мож-

но связать с длительной минимальной стимуляцией ТТГ [11].

Ранее нами было показано, что снижение уровня йода в щитовидной железе является типичным для ряда ее заболеваний, в том числе аутоиммунной патологии [5, 6]. В настоящем исследовании подтверждается высокая степень ассоциации наличия антитиреоидных антител, в первую очередь у пациентов женского пола, и сниженного уровня йода в щитовидной железе. Очевидно, определение концентрации интратиреоидного йода может стать одним из важных, в достаточной степени чувствительных, дополнительных методов диагностики аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Ниже приводится интерпретация повышенной концентрации йода в щитовидной железе при ДНЗ. Представлялось бы логичным ожидать снижения уровня галогена, поскольку Москва и область относятся к зоне легкой и умеренной ѹодной недостаточности и зобной эндемии [2]. Возможным объяснением этого парадоксального факта может быть особенность отбора группы лиц с ДНЗ в настоящем исследовании: в нее не включались те испытуемые, у которых при УЗИ обнаруживались даже минимальные очаговые изменения структуры щитовидной железы. Таким образом, были, видимо, исключены все лица, у которых на фоне ѹодного дефицита формировались участки диффузной и/или очаговой автономии в железе. Косвенным подтверждением этого предположения является то, что обсле-

Таблица 2
Результаты обследования мужчин КГ и больных ДНЗ

Показатель	КГ			ДНЗ		
	подгруппа А (n = 10)	подгруппа Б (n = 9)	P _{Б-А}	подгруппа В (n = 7)	P _{В-А}	подгруппа Г (n = 1)
Объем щитовидной железы, см ³	15,7 ± 1,5	15,5 ± 2,6	н.д.	36,6 ± 1,9	<0,001	26,5
Концентрация йода, мкг/г	350 ± 30	120 ± 20	<0,001	440 ± 40	<0,001	540
Содержание йода, мг	5,7 ± 1,0	1,8 ± 0,2	<0,01	16,5 ± 2,5	<0,01	14,5
ТТГ, МЕ/л	0,93 ± 0,18	1,43 ± 0,41	н.д.	1,44 ± 0,23	н.д.	1,41
св. T ₄ , нг/дл	1,37 ± 0,14	1,27 ± 0,11	н.д.	1,23 ± 0,08	н.д.	1,43
св. T ₃ , нкг/мл	-	-		4,44 ± 0,42		6,3
Антитела:						
к ТГ	Нет	Есть (у 1)		Нет		Нет
к МФ	»	» (у 1)		»		Есть

дованная группа пациентов с ДНЗ составляла всего лишь 1—2% от числа первоначальных обследованных жителей, тогда как по другим данным, частота случаев увеличения щитовидной железы у взрослых жителей центральной полосы России составляет около 10—20% [8].

По нашему мнению, группу пациентов с ДНЗ в настоящем исследовании составили, с одной стороны, лица с так называемым спорадическим (неэндемическим) зобом (подгруппа В), у которых в силу дефекта биосинтеза тиреоидных гормонов (на этапах, следующих за йодированием молекул тирозина в тиреоглобулине) имелось умеренное снижение продукции тиреоидных гормонов (подтверждено снижением уровня св. T_4) и обусловленное им увеличение секреции ТТГ, приводящее к пролиферации ткани щитовидной железы. С другой стороны, у пациентов группы Г с наличием антитиреоидных антител под "маской" ДНЗ может скрываться начальная (субклиническая) фаза аутоиммунного тиреоидита. Следует, однако, отметить, что концентрации интратиреоидного йода у больных этой подгруппы была значительно выше, чем у лиц КГ (подгруппа Б) с наличием антитиреоидных антител в крови.

Выводы

1. Диффузный нетоксический (спорадический) зоб у лиц, проживающих в зоне умеренного и легкого йодного дефицита (Москва и Подмосковье), может сочетаться с повышением интратиреоидной концентрации йода.

2. Снижение концентрации йода в щитовидной железе отмечается у лиц с ДНЗ и наличием антител к ткани щитовидной железы и/или косвенным УЗ-признаками ее аутоиммунной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубовский Г. А., Саркисян К., Матвеенко Е. Г., Горобец В. Ф. // Стандартизованные методики радиоизотопной диагностики. — Обнинск, 1987. — С. 266—268.
2. Назаров А. Н., Майорова Н. М., Свириденко Н. Ю. // Пробл. эндокринол. — 1994. — Т. 40, № 4. — С. 43—48.
3. Томашевский И. О., Томашевский Д. И. // Мед. радиол. — 1991. — Т. 36, № 3. — С. 19—22.
4. Томашевский И. О., Томашевский Д. И. // Там же. — № 6. — С. 17—20.
5. Томашевский И. О. // Научные достижения в практической работе. — Химки, 1991. — Вып. 5. — С. 55—58.
6. Томашевский И. О., Герасимов Г. А., Кенжебаева М. Б. и др. // Симпозиум по клинике, диагностике и лечению патологических состояний при экстремальных воздействиях. — М., 1993. — С. 78—81.
7. Corral I., Martin C., Perez R. et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 462—464.
8. Gerasimov G. // IID Newsletter. — 1993. — N 4. — P. 43—48.
9. Grun R., Grzywotz R., Sodemann C. et al. // Med. Klin. — 1992. — Bd 87. — S. 113—117.
10. Hintze G., Windeler I., Baumert I. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1991. — Vol. 124. — P. 12—18.
11. Jaktic J. // Arch. Dis. Childh. — 1944. — Vol. 70, N 2. — P. 103—106.
12. Jonckheer M. H., Deconinck F. // X-ray Fluorescent Scanning of the Thyroid. — Boston, 1983. — P. 101—181.
13. Rougier P., Fragu P., Aubert B. et al. // Path.-Biol. — 1981. — Vol. 29, N 1. — P. 31—37.
14. Tatjakova M., Hancinova D., Langer P. et al. // Klin. Wschr. — 1990. — Bd 68. — S. 503—506.

Поступила 20. 04. 95

I. O. Tomashevsky, G. A. Gerasimov, V. P. Kosmacheva, A. M. Artyomova, M. B. Kenzhebayeva, N. Yu. Sviridenko, V. V. Khorobrykh, I. P. Kochetkova, O. B. Korepanova, D. I. Tomashevsky — INTRATHYROID CONTENT OF IODINE AND THYROID FUNCTION IN DIFFUSE NONTOXIC GOITER

Summary. The ultrasonic picture and volume of the thyroid, concentrations of intrathyroid stable iodine, total amount of stable iodine, scintigraphy of the organ, blood concentrations of basal TTH, free T_4 and T_3 , antibodies to thyroglobulin, and microsomal fraction were studied in 77 patients (69 women and 8 men) with diffuse nontoxic goiter and 37 controls (18 women and 19 men) aged 18 to 50 without enlargement or signs of impairment of the function of the thyroid. Diffuse nontoxic goiter was found to be associated with increase of the thyroid volume, concentrations of intrathyroid stable iodine and total amount of stable iodine, and TTH, and a decreased concentration of T_4 . A deficit of intrathyroid stable iodine and of T_3 in the blood was revealed in 20% of women with antibodies to thyroglobulin and microsomal fraction in the blood, in comparison with patients who had no antibodies to thyroglobulin and microsomal fraction. A reduced concentration of intrathyroid stable iodine in control women was attended by the presence of antibodies to thyroglobulin and/or microsomal fraction and indirect ultrasonic signs of autoimmune pathology of the thyroid. These results permit a conclusion that iodine measurements directly in the thyroid using noninvasive x-ray fluorescent analysis is a sensitive and informative additional method for the diagnosis of thyroid abnormalities.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-008.6-02:546.161

Н. Д. Михайлец, М. И. Балаболкин, В. А. Ракитин, И. П. Данилов

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФТОРИДОВ

Новокузнецкий институт гигиены и профессиональных заболеваний (дир. — доктор мед. наук Ю. П. Доцишин) СО РАМН, кафедра эндокринологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) факультета усовершенствования врачей ММА им. И. М. Сеченова

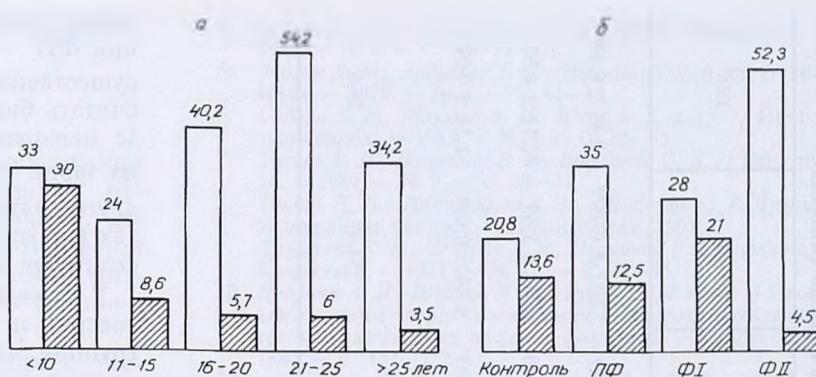
Вопрос о специфическом воздействии фтора на щитовидную железу у людей остается спорным.

При экспериментальном флюорозе специфическая токсичность фтора для щитовидной железы не вызывает сомнений. Наблюдаются картина ослабленной активности тиреоидного эпителия, и по мере увеличения срока интокси-

кации нарастают деструктивные изменения в фолликулярных клетках [1, 9].

В эндемичной по фтору местности, по мнению ряда авторов [6, 12, 13], специфической токсичности фтора для щитовидной железы не существует. Определяющими для интоксикации фтором считаются доза и время его экспозиции. В условиях промышленного воздействия фтора (в среднем у рабочих электролизных цехов 10

Частота (в %) выявления гипотеста (светлые столбцы) и гипертеста (заштрихованные столбцы) в зависимости от стажа (а) и стадии заболевания (б).



мг/смена) мы имеем дело с его ингаляционным поступлением в организм, в такой форме фтор действует в 30 раз сильнее, чем фтор питьевой воды [10]. Поэтому по сравнению с эндемической ситуацией, когда содержание фтора в питьевой воде колеблется от 1,65 до 3,50 мг/л [2, 6], промышленное воздействие фтора оказалось более мощным — в 10—20 раз. Имеющиеся в литературе данные исследований ѹодпоглотительной функции щитовидной железы непосредственно в условиях производства характеризуют ее гипофункцию, а исследования в клинике — гиперфункцию железы, нарастающую по мере увеличения производственного стажа [3]. Наряду с этим выявлено снижение содержания трийодтиронина (T_3) уже на ранних стадиях фтористой интоксикации при нормальном уровне тиреотропного гормона (ТТГ), а при длительном контакте — снижение тиреотропной функции гипофиза [7]. Таким образом, представления о функциональном состоянии щитовидной железы при промышленном воздействии фторидов неоднозначны, а наблюдения малочисленны.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей функционирования щитовидной железы у людей в условиях профессиональной хронической фтористой интоксикации

Материалы и методы

Обследованы рабочие электролизных цехов алюминиевого завода: 165 мужчин в возрасте 30—55 лет со стажем работы до 10 лет — 27 человек, 11—15 лет — 41 человек, 16—20 лет — 40 человек, 21—25 лет — 37 человек, более 25 лет — 15 человек. Среди обследованных были лица с хронической фтористой интоксикацией [5]: I стадия флюороза (ФI) — у 43 человека, II стадия флюороза (ФII) — у 81, "подозрение на флюороз" (ПФ) было отмечено у 41 человека. Группу больных с токсическим поражением печени (ПП), проявляющимся синдромом умеренного цитолиза, составили 37 человек, в том числе 24 с ФII, 7 с ФI, 6 с ПФ. Контрольную группу составили 25 мужчин соответствующего возраста, не испытывающих влияния соединений фтора. Проводилось клиническое обследование в стационаре, размеры щитовидной железы определялись пальпаторно; радиоиммunoологически в сыворотке определяли уровни ТТГ, T_3 , тироксина (T_4) наборами ELSA-2-TSH, CIS (Франция) на основе monoclonalных антител, рио- T_3 -ПГ, (Минск, Беларусь). Исследовали тест поглощения ^{131}I щитовидной железой через 2, 4, 24, 48 ч. Результаты обрабатывали методом вари-

ационной статистики с использованием T -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Диффузного зоба у обследованных лиц не выявлено, однако у 1/3 рабочих со стажем работы до 10 лет отмечалось увеличение щитовидной железы I-II степени, в то время как в группах с большим рабочим стажем оно регистрировалось лишь в единичных случаях. Клинически функциональное состояние щитовидной железы оценивалось как эутиреоидное, что совпадает с данными других авторов [2, 3, 6]. Однако следует отметить, что по внешнему виду большинство обследованных рабочих были на 3—7 лет старше их паспортного возраста.

При исследовании внутритиреоидной фазы ѹодного обмена отмечалось снижение захвата ^{131}I щитовидной железой у 40,7% обследованных (накопление ^{131}I щитовидной железой через 24 ч ниже 26% расценивалось как сниженное, т. е. гипотест, выше 42% — повышенное, т. е. гипертест при норме в эндемичной по ѹоду местности $36,6 \pm 6,0\%$). Причем у большинства обследованных при удовлетворительной ѹодпоглотительной функции в 1-е сутки страдает стадия органификации ѹода во 2-е сутки. Повидимому, имеет место снижение активности пероксидазы.

Что касается рабочих со стажем более 20 лет и лиц с ФII, то гипотест выявляется у половины из них. Напротив, частота гипертеста, составляющая в группе рабочих с малым стажем 30%, отчетливо снижается с увеличением стажа работы и при ФII до единичных случаев (см. рисунок). Таким образом, внутритиреоидная фаза ѹодного обмена при хроническом воздействии фторидов оценивается как сниженная, а гипотест может служить одним из диагностических признаков хронической фтористой интоксикации.

У рабочих со стажем более 10 лет достоверно снижено содержание T_3 по сравнению с контрольной группой, причем с увеличением стажа оно продолжало снижаться, достигая у лиц со стажем работы более 20 лет и у больных с ФII низких значений, соответствующих гипотиреозу (см. таблицу). Частота выявления низкого уровня T_3 у рабочих с большим стажем составила 47%, причем этот показатель отчетливо нарастает с увеличением стажа работы и стадии заболе-

* Рабочие, отмечающие полиартралгии и/или оссалгии, но не имеющие на момент обследования клинико-рентгенологических проявлений костного или висцерального флюороза.

Гормон	Контроль	Основная группа	Продолжительный стаж				ПФ	ФI	ФII	ТПП	
			до 10 лет	11–15 лет	16–20 лет	21–25 лет					
ТТГ, мКМЕ/мл	1,45 ± 0,27	2,12 ± 0,20**	1,43 ± 0,22	2,09 ± 0,17**	1,90 ± 0,15	2,44 ± 0,43**	2,72 ± 0,45**	1,85 ± 1,47	1,78 ± 0,19	2,37 ± 0,26**	2,41 ± 0,44**
T ₄ , нмоль/л	78,37 ± 4,99	83,21 ± 1,30	84,40 ± 4,63	88,79 ± 2,59	83,21 ± 2,40	78,09 ± 2,57	81,62 ± 3,30	84,22 ± 4,58	81,51 ± 3,40	82,32 ± 3,30	82,12 ± 4,50
T ₃ , нмоль/л	1,47 ± 0,06	1,21 ± 0,001*	1,35 ± 0,06	1,26 ± 0,02*	1,21 ± 0,02*	1,12 ± 0,04*	1,13 ± 0,04*	1,20 ± 0,02*	1,27 ± 0,03*	1,14 ± 0,04*	1,14 ± 0,04*
Частота выявления T ₃ < 1,17, %		15	47	18,7	30	47,7	6,5	66,4	39,7	30	54,4
											75,6

П р и м е ч а н и е. Достоверность отличия от контроля одна звездочка — $p < 0,001$, две — $p < 0,05$.

вания, достигая при стаже более 20 лет 65%, при ФII — 54,4% (см. таблицу). Содержание T₄ существенно не изменялось, что дает основание считать биосинтез гормона в щитовидной железе ненарушенным. Снижение концентрации T₃ на фоне нормального уровня T₄ наблюдали и другие авторы в эндемичных по фтору местностях и в условиях производственного воздействия фторидов [2, 7].

У мужчин основной группы уровень ТТГ достоверно повышен по сравнению с контрольной группой, число лиц с уровнем ТТГ, незначительно превышающим верхнюю границу нормы, среди рабочих предприятий в 1,5 раза больше, чем в контрольной группе, — 21,7 и 14% соответственно. С увеличением стажа работы и стадии флюороза выявляется тенденция к повышению концентрации ТТГ. Различия в содержании ТТГ в крови рабочих со стажем более 10 лет были достоверны по сравнению с таковыми показателем в группе рабочих со стажем до 10 лет. У больных с ФI и ФII и у лиц с ПФ концентрация ТТГ в крови достоверно не различалась.

Таким образом, изучение тиреоидного статуса у рабочих электролизных цехов в зависимости от продолжительности контакта с фторидами и стадии заболевания выявило определенные особенности функционального состояния щитовидной железы, не сопровождающиеся клиникой гипо- или гипертиреоза. Снижение йодпоглотительной функции щитовидной железы, нарастающее с увеличением производственного стажа и стадии заболевания, носит умеренный характер и не приводит к нарушению биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов щитовидной железой, о чем свидетельствует неизмененный уровень T₄. Снижение концентрации T₃, усиливающееся с увеличением стажа и стадии флюороза, достаточно выражено и соответствует гипотиреозу. По-видимому, синдром низкого содержания T₃ обусловлен действием фтора на периферическую конверсию T₄ в T₃ на уровне клетки-мишени, хотя это действие может быть опосредованным вследствие нарушения функциональной активности других желез внутренней секреции. В частности, снижение андрогенного статуса при хронической фтористой интоксикации, достаточно полно изученное в последние годы [8], может привести к сопряженным изменениям тиреоидной функции [4, 14].

Возможно, синдром низкого уровня T₃ сопряжен с поражением печени, которое часто наблюдается при флюорозе. Наибольшая частота (75,6%) выявления синдрома низкого уровня T₃ наблюдается в группе рабочих с ТПП (см. таблицу). Это подтверждает важную роль печени в периферическом дейодировании T₄, происходящем прежде всего в паренхиме печени [11]. По-видимому, в формировании синдрома низкого уровня T₃ печень играет ведущую роль. Отмечаемый при многих острых или хронических патологических состояниях и в метаболических ситуациях, подобных голоду и недоеданию, синдром низкого уровня T₃, возможно, способствует сни-

женному метаболизму, направленному на сбережение энергии [11].

Выводы

1. При хронической фтористой интоксикации у рабочих промышленных предприятий отмечаются нарушения тиреоидной функции, характеризующиеся снижением ѹодпоглотительной функции щитовидной железы, синдромом низкого уровня T_3 , незначительным увеличением концентрации ТТГ.

2. Выявленные изменения нарастили с увеличением продолжительности контакта с фторидами и стадии заболевания.

3. Наибольшая частота выявления синдрома низкого уровня T_3 отмечалась среди рабочих с хронической фтористой интоксикацией, включающей ТПП.

4. Снижение ѹодпоглотительной функции щитовидной железы и/или наличие синдрома низкого уровня T_3 могут служить диагностическими признаками хронической фтористой интоксикации.

5. Снижение уровня T_3 , скорее всего, идет за счет нарушения конверсии T_4 в T_3 на уровне клетки-мишени. Причинами нарушения конверсии могут быть фтор, действующий на ферментную систему дейодирования, а также вызванное им токсическое поражение печени.

ЛITERATURA

1. Авчин А. П., Жаворонков А. А. Патология флюороза. — Новосибирск, 1981.
2. Бачинский П. П., Гуцаленко О. А., Нарыжник Н. Д. // Пробл. эндокринол. — 1985. — № 6. — С. 25—28.
3. Богданов Н. А., Гембицкий Е. В. Производственный флюороз. — М., 1975.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1996

УДК 616.432-008.6-053.3:618.3]-072.7

А. А. Афонин, В. И. Орлов, Ю. А. Князев, Э. П. Рымашевская, Л. А. Польщикова, В. А. Ширин

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АДЕНОГИПОФИЗА ДЕТЕЙ 1-ГО ГОДА ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

НИИ акушерства и педиатрии (дир.— проф. В. И. Орлов), Ростов-на-Дону

Известно, что беременность, наступившая у женщин, ранее страдавших бесплодием нейроэндокринного генеза, протекает на фоне выраженных изменений гормональной регуляции фетоплацентарной системы и приводит к внутриутробному страданию плода, обусловленному прежде всего гипоксией [5, 7, 12—14]. В литературе имеются данные о различных морфофункциональных нарушениях со стороны жизненно важных органов и систем у детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью [3, 5, 8, 10, 11]. Однако до сих пор остаются мало изученными особенности гормонального статуса у данного контингента детей. При этом практически отсутствуют сведения о функциональном состоянии аденогипофиза у детей,

4. Гладкова А. И., Карниченко Н. А. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 3. — С. 56—59.
5. Зислин Д. М., Андреева Г. Д., Гирская Е. Я. и др. // Гиг. труда. — 1979. — № 8. — С. 11—14.
6. Сидора В. Д., Шляхта А. И., Югов В. К. и др. // Пробл. эндокринол. — 1983. — № 4. — С. 32—35.
7. Токарь В. И., Волошин В. В., Щербаков С. В. // Гиг. труда. — 1989. — № 9. — С. 19—22.
8. Токарь В. И., Жаворонков А. А., Щербаков С. В. Фтор и эндокринная система. — Новосибирск, 1991.
9. Хусаинова К. К., Семенов Г. В., Перминов В. В. Здравоохранение Казахстана. — 1971. — № 12. — С. 42—45.
10. Циприянов А. И., Швайко И. М., Буряк П. М. и др. // Проблемы охраны здоровья населения и защиты окружающей среды от химически вредных факторов. — Ростов-на/Д., 1986. — С. 151—152.
11. Cavalliri R. R., Rapoport B. // Ann. Rev. Med. — 1977. — Vol. 28. — P. 57—65.
12. Demole V. Toxic Effects on the Thyroid, Fluorides and Human Health. — Geneva, 1970.
13. Kessabi M. // Rev. méd. Vét. — 1984. — Vol. 135. — P. 497—510.
14. Nunes M. T., Bianco A. C., Douglas C. R. // Hormones, Lipoproteins and Atherosclerosis. — Budapest; Oxford, 1981. — P. 207—222.

Поступила 28. 12. 94

N. D. Mikhalets, M. I. Balabolkin, V. A. Rakitin, I. P. Danilov - THYROID FUNCTION DURING PROLONGED EXPOSURE TO FLUORIDES

Суммару. Thyroid function was examined in 165 workers of electrolysis shops of aluminum production with more or less expressed signs of chronic fluoride intoxication (fluorosis) by radioimmunoassay of hormones and the test of ^{131}I absorption by the thyroid. The detected thyroid abnormalities were characterized by a moderate reduction of iodine-absorbing function of the thyroid, low T_3 with normal T_4 level, and a slight increase of TTH concentration. These changes augmented with longer service and fluorosis progress. Hence, the syndrome of low T_3 and reduced absorption of ^{131}I may be considered as diagnostic signs of fluorosis. In case of toxic involvement of the liver in fluorosis patients, low T_3 syndrome is observed much more frequently: in 75.6% cases. Liver abnormalities evidently lead to disorders in the peripheral conversion of T_4 in T_3 , occurring primarily in liver parenchyma. Indirect effect of fluorine on the enzymatic system of deiodination cannot be ruled out as well.

рожденных женщинами с индуцированной беременностью, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 143 детей, родившихся у матерей с индуцированной беременностью. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей. Все матери страдали гипофизарной яичниками (первичной или вторичной) в течение 2—14 лет. Беременность наступила под влиянием натогенетической и симптоматической терапии.

Физическое развитие детей оценивали методом центильных таблиц [4], неврологический статус — по общепринятой методике [6].

Гормональный статус (соматотропный гормон — СТГ, пролактин — ПРЛ, тиреотропный гормон — ТТГ, адренокортикотропный гормон — АКТГ) изучали радиоиммунологи-

Содержание гормонов аденогипофиза в сыворотке крови у детей 1-го года жизни, рожденных женщинами с индуцированной беременностью ($M \pm m$)

Возраст детей	СТГ, мкг/л	ПРЛ мЕД/л	ЛГ, мМЕ/л	ФСГ мМЕ/л
1 сут	15,70 ± 1,07	3998,1 ± 132,47*	99,91 ± 15,46*	0,35 ± 0,05
	13,55 ± 1,23	6010,16 ± 263,08	40,01 ± 8,16	0,23 ± 0,05
3 сут	19,86 ± 1,9*	3101,46 ± 220,82*	14,42 ± 2,55*	0,61 ± 0,16*
	9,40 ± 1,10	5080,0 ± 349,54	3,49 ± 1,09	0,17 ± 0,04
6 сут	12,46 ± 0,84*	2703,84 ± 234,71*	8,55 ± 1,20	1,94 ± 0,44*
	4,07 ± 0,58	3641,67 ± 305,37	5,41 ± 2,18	0,16 ± 0,04
3 мес	5,86 ± 0,40*	951,15 ± 116,72*	16,22 ± 2,34*	2,93 ± 0,59*
	2,14 ± 0,21	230,50 ± 31,79	1,81 ± 0,55	0,55 ± 0,16
6 мес	4,38 ± 0,87*	448,25 ± 120,8	13,36 ± 3,61*	5,74 ± 2,10*
	8,26 ± 0,47	312,89 ± 72,74	1,79 ± 0,73	0,63 ± 0,16
	4,04 ± 0,68	381,94 ± 37,70*	10,82 ± 1,85*	2,33 ± 0,25*
12 мес	3,51 ± 0,68	198,27 ± 22,72	2,06 ± 1,26	1,02 ± 0,51

При мечание. В числителе — показатели у детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью; в знаменателе — показатели у детей контрольной группы; звездочками отмечены достоверные различия по сравнению с нормой.

гическим методом с помощью стандартных наборов фирмы "Cea-Ire-Sorin". Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) определяли иммунофлюоресцентным методом наборами фирмы "Pharmacia".

Изменения содержания гормонов гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой систем нашли отражение в наших предыдущих публикациях [1, 2].

Определение уровня СТГ, ПРЛ, ЛГ и ФСГ в крови детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью, проводили в 1, 3, 6-е сутки жизни ребенка, а также в 3, 6 и 12 мес жизни. Полученные результаты сравнивали с данными аналогичных исследований в группе здоровых детей (контрольная группа). Результаты представлены в таблице.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что концентрация СТГ была повышенена по сравнению с контрольной группой в течение первых 3 мес жизни, причем на 3, 6-е сутки жизни и в возрасте 3 мес это повышение было достоверным (на 111, 200 и 170% соответственно). В 6 мес жизни концентрация СТГ снижалась на 80% по сравнению с контрольными данными, в возрасте 12 мес показатели приближались к норме.

Выявленный высокий уровень СТГ у детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью, в раннем неонатальном периоде свидетельствует о том, что процессы нейроэндокринной регуляции метаболической адаптации у них протекают напряженно. Вероятно, это связано с особенностями течения антенатального периода. Отмеченный высокий рост концентрации СТГ в 3 мес жизни позволяет высказать предположение о незавершенности цикла адаптационно-приспособительных реакций к этому времени и сохраняющейся высокой потребности организма в данном гормоне. Снижение уровня СТГ в возрасте 6 мес может быть связано с компенсаторной реакцией в связи с длительной его гиперпродукцией или, наоборот, с истощением функции на фоне высокой заболеваемости в этом возрасте. Установленные изменения не являются стойкими, так как к концу 1-го года жизни уровень СТГ не отличался от контрольных значений. Обращает на себя внимание более высокий уровень этого гормона у детей с внутриутробной гипотрофией: в пуповинной крови концентрация СТГ была повышена на 26,7%, а

на 3-и сутки жизни у этих детей содержание СТГ в крови более чем в 2 раза превышало контрольные значения. В то же время у детей, имевших при рождении низкую массу тела и оценку по шкале Апгар 1—5 баллов, отмечался сниженный уровень СТГ в крови, что, возможно, связано с угнетением функции аденогипофиза, в результате чего организм не смог отреагировать повышенной секрецией СТГ. У новорожденных с избыточной массой тела при рождении концентрация СТГ определялась ниже нормы на 23,5%.

Содержание ПРЛ в крови, являющегося антистрессовым гормоном, было достоверно снижено на протяжении всего раннего неонатального периода (в 1-е сутки жизни на 33,5%, на 3-и сутки жизни на 39%, на 6-е сутки жизни на 26,8%). Начиная с 3-месячного возраста концентрация ПРЛ у наблюдавшихся детей повышалась (в возрасте 3 мес на 300%, в 6 мес на 43,2%, в 12 мес на 92,6%). В основе этих изменений, по всей видимости, лежат нарушения регулирующей функции гипоталамуса у плода. Кроме того, гиперпролактинемия у наблюдавшихся детей может быть обусловлена снижением продукцией T_3 (трийодтиронина), а также недостаточным содержанием T_3 -рецепторов аденогипофиза. Это подтверждается наличием дозозависимого эффекта между степенью насыщения T_3 -рецепторов аденогипофиза и синтезом ПРЛ [9].

Содержание ЛГ, ФСГ было достоверно повышенным в крови обследуемых детей по сравнению с контрольной группой на протяжении всего периода наблюдения (за исключением 6-х суток жизни для ЛГ и 1-х суток жизни для ФСГ, когда отмечалась лишь тенденция к повышению уровня этих гормонов). Следует отметить, что наибольший уровень ЛГ выявлялся в возрасте 3 и 6 мес жизни, ФСГ — на 6-е сутки жизни, в возрасте 3 и 6 мес. Установленное повышение содержания гонадотропных гормонов в крови детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью, может быть объяснено осложненным течением антенатального периода и прежде всего гормональным дисбалансом у матерей и длительной внутриутробной гипоксией плода.

Нельзя исключить также ослабление тормозящего действия ПРЛ на секрецию ЛГ и ФСГ, так как концентрация его в крови в первые месяцы жизни у детей значительно снижена. Это находит подтверждение и в наличии обратной корреляционной зависимости между уровнем ПРЛ и содержанием гонадотропных гормонов.

Необходимо отметить, что большинство гормонов adenогипофиза периферических желез имели высокую коррелятивную связь с СТГ, что подтверждает большую значимость данного гормона для организма.

Наибольшие отклонения в содержании изучаемых гормонов отмечались у детей, рожденных женщинами с первичными нарушениями гормональной функции яичников, особенно с синдромом поликистоза яичников (ПКЯ), что, по-видимому, связано с более значительными эндокринными дисфункциями именно у этих женщин. Помимо этого, обращают на себя внимание выраженные нарушения в гормональном статусе у детей с перинатальным поражением ЦНС.

Выявленные изменения в содержании гормонов adenогипофиза у детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью, могут быть расценены как проявление эндокринных дисфункций в ответ на неблагоприятное течение антенатального периода, проявляющиеся в течение 1-го года жизни. Значительная вариабельность и разнонаправленность изучаемого спектра гормонов, несомненно, играет дестабилизирующую роль в состоянии здоровья данного контингента детей.

Выводы

1. У детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью, отмечается дисбаланс гормонов adenогипофиза (СТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ), более выраженный в возрасте 3 мес и сохраняющийся на протяжении 1-го года жизни.

2. Наиболее глубокие и длительные изменения в содержании изучаемых гормонов имеют место у детей, рожденных женщинами с первичными нарушениями гормональной функции яичников, особенно с синдромом ПКЯ, а также у детей с перинатальным поражением ЦНС.

© М. И. БАЛАБОЛКИН, О. М. НОВИКОВА. 1996

УДК 616.379-008.64-06:616-056.2571-02:615.214.31

М. И. Балаболкин, О. М. Новикова

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ФЕНФЛЮРАМИНА НА ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

Кафедра эндокринологии ФППО Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Сахарный диабет остается одним из самых распространенных эндокринных заболеваний, частота которого составляет 2,2–2,8% населения страны. Из общего количества больных 75–80% приходится на больных, страдающих сахарным диабетом II типа, или инсулиннезависимым диабетом (ИНЗД), более 90% которых имеют ожирение различной степени. У этих больных

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонин А. А., Польщикова Л. А., Рымашевская Э. П. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 4. — С. 12.
2. Афонин А. А., Князев Ю. А., Рымашевская Э. П., Польщикова Л. А. // Сибирская конф. эндокринологов: Тезисы докладов. — Красноярск, 1993. — С. 3–4.
3. Гогорян Т. А. Здоровье детей первого года жизни, рожденных от матерей с индуцированной беременностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1992.
4. Дементьева Г. М., Козлова Л. Е., Нисан Л. Г. Оценка физического развития новорожденных: Метод. рекомендации. — М., 1984.
5. Игитова М. Б. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин после лечения эндокринного бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1988.
6. Лебедев Б. В., Барашнев Ю. И., Якунин Ю. А. Невропатология детского возраста. — Л., 1981.
7. Прилепская В. Н. // Вопр. охр. мат. — 1989. — № 2. — С. 66–68.
8. Студеникин М. Я., Яцык Г. В., Жукова Т. П. // Вестн. Рос. АМН. — 1993. — № 7. — С. 59–61.
9. Тропкова А. А., Верещагина Г. В. // Мед. реф. журн. XX. — 1990. — № 3. — С. 7–9.
10. Ухолова Л. А., Марченко Л. Ф., Князев Ю. А. // Педиатрия. — 1986. — № 7. — С. 39–40.
11. Ухолова Л. А., Овсянникова Т. В., Фролова О. Г. и др. // Вопр. охр. мат. — 1987. — № 4. — С. 45–47.
12. Юровский С. Л., Друккер Н. А., Гащенко О. В., Мелконова К. Ю. // Актуальные проблемы перинатальной патологии. — М., 1990. — С. 28–32.
13. Fiad T. M., Culliton M., McVenna T. S. // J. Endocr. — 1992. — Vol. 132. — Suppl. — P. 167.
14. Kazer R., Unterman T. G., Glick R. P. // J. clin. Endocr. — 1990. — Vol. 71, N 4. — P. 958–962.

Поступила 09.03.95

A.A. Afonin, V.I. Orlov, Yu.A. Knyazev, E.P. Rymasheskaya, L.A. Pol'shikova, V.A. Shiring - ADENOHYPOPHYSAL FUNCTION IN CHILDREN AGED UNDER 1 BORN TO MOTHERS IN WHOM PREGNANCY WAS INDUCED

Summary. A total of 143 children born to mothers who suffered from various forms of endocrine sterility and in whom pregnancy was induced were examined. The levels of somatotrophic hormone, prolactin, luteotropic hormone, and follicle-stimulating hormone were measured in the blood on days 1, 3, 6 of life and at the age of 3, 6, and 12 months. The hormones were radioimmunoassayed and measured by immunofluorescent methods. The results indicate marked disorders of the adenohypophyseal function in these children, these disorders persisting through the first year of life. The most evident shifts of hormonal parameters are observed in children born to mothers with primary disorders of ovarian hormonal function, particularly so in cases with the polycystic ovaries syndrome, and in children with perinatal involvement of the central nervous system. A high correlation between adenohypophyseal and peripheral gland hormone levels and the concentration of somatotrophic hormone was detected.

имеется повышенный аппетит, как правило, у них снижено чувство насыщения пищей, увеличена скорость всасывания пищевых продуктов из кишечника, а при обследовании выявляется гиперинсулинемия. Компенсация углеводного обмена у больных затруднена из-за невозможности соблюдения рекомендованной диеты, из-за постоянного чувства голода, хотя хорошие

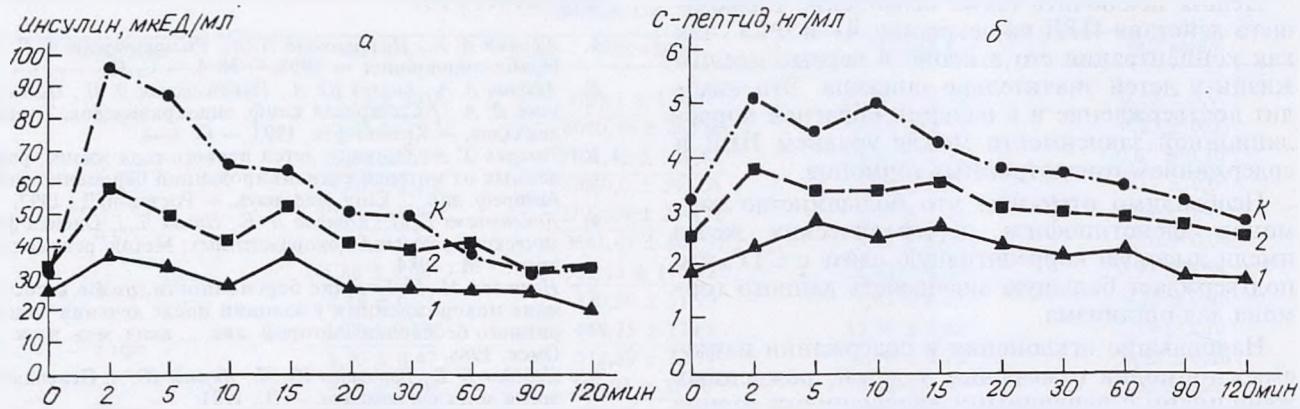


Рис. 1. Изменение уровня инсулина (а) и С-пептида (б) в ответ на внутривенное введение глюкозы у больных ИНЗСД до (1) и на фоне (2) лечения.

Здесь и на рис. 2: К — контроль.

результаты могут быть достигнуты только в сочетании с соблюдением диеты. При ИНЗСД с ожирением возможно применение бигуанидов, которые оказывают незначительное аноректическое действие. Наличие у бигуанидов побочных действий часто затрудняет длительное их применение, особенно у больных в пожилом возрасте, имеющих в анамнезе хронические заболевания легких, сердца, почек и печени. В таких случаях целесообразно назначение аноректических препаратов, одновременно оказывающих влияние и на углеводный обмен [1].

Одним из таких препаратов является п-этил- α -метил-3-флюорометилфенэтиламина гидрохлорид (минифаж, пондерал), оказывающий стимулирующее действие на центральную нервную систему [2]. Фенфлюрамин уменьшает запас и синтезmonoаминов (5-гидрокситриптамина) в диэнцефальных отделах мозга [8], за счет чего наблюдается уменьшение потребности в пище, снижение массы тела.

G. Wales [10] обнаружил незначительное улучшение глюкозотолерантности при лечении больных с впервые выявленным сахарным диабетом II типа, не связанное со снижением массы тела или повышением секреции инсулина.

Ряд исследователей [3, 4, 7, 8] показали, что гипогликемизирующее действие препарата происходит за счет периферического действия. Фенфлюрамин влияет на экстронейрональное окисление monoаминов и уменьшает уровень триптофана в крови. T. Pasquire [7] в экспериментах на крысах подтвердил, что данный эффект препарата осуществляется за счет улучшения чувствительности периферических тканей к инсулину, в особенности мышц.

Некоторые исследователи наблюдали при лечении фенфлюрамином снижение уровня жирных кислот и холестерина в плазме [8].

Однако вопрос о влиянии препарата на остаточную секрецию С-пептида β -клеток поджелудочной железы в процессе лечения фенфлюрамином в доступной нам литературе не освещен.

Материалы и методы

Обследовано 26 больных с ИНЗСД и ожирением, с массой тела, превышающей идеальную массу в среднем на $48,05 \pm 4,25\%$. Степень ожирения вычислена по формуле $(W_0 - W_E)/W_E \cdot 100\%$, где W_0 — наблюдаемая масса, W_E — идеальная масса [5].

W_E для мужчин = $6 + 0,78 \cdot (\text{рост} - 100) + 0,17 \cdot (\text{возраст})$;

W_E для женщин = $7 + 0,71 \cdot (\text{рост} - 100) + 0,17 \cdot (\text{возраст})$.

Легкая степень ожирения — 20–29% избыточной массы, средняя степень ожирения — 30–49% и выше среднего — 50–100% избыточной массы. Возраст больных колебался от 29 лет до 61 года (средний возраст $48,42 \pm 2,23$ года). На основании данных анамнеза, продолжительности клинических проявлений сахарного диабета у 17 (65,38%) человек длительность заболевания составила до 1 года, у 9 (34,62%) — 1–10 лет. Из числа обследуемых 13 (50%) ранее не получали сахароникающие препаратов, 5 (19,23%) получали манинил до 10 мг в сутки, 6 (23,08%) — букарбан 1 г в сутки, 2 (7,69%) — адебит до 0,1 г в сутки. В момент первичного обследования у всех больных наблюдалась картина декомпенсации сахарного диабета. Клинически передозировка препарата подтверждена у 3 больных, получающих манинил. Ни у одного больного в момент начала заболевания не наблюдалось уменьшения массы тела. 6 (23,08%) больных сахарным диабетом имели отягощенную наследственность по данному заболеванию.

Из сопутствующей патологии у 6 (23,08%) больных наблюдались хронический холецистит, у 11 (42,31%) — гипертоническая болезнь, у 2 (7,69%) — поздние осложнения диабета, нефропатия и ретинопатия, 7 (26,92%) человек не имели сопутствующей патологии.

Всем больным с целью определения остаточной секреции β -клеток поджелудочной железы и оценки эффективности терапии проводилась нагрузочная проба с внутривенным введением 40% раствора глюкозы из расчета 0,33 г на 1 кг массы тела или 1 мг глюкагона фирмы "Novo" (Дания). Оценка функции β -клеток проводилась до и через 30 дней лечения фенфлюрамином (пондералом-ретардом) производства фирмы "Серье" (Франция) в дозе 60 мг в сутки, без комбинации с другими сахароникающими препаратами.

Обследуемые в зависимости от вида физиологического стимулятора β -клеток поджелудочной железы разделены на 2 группы: больным 1-й группы ($n = 11$), ранее не получавшим сахароникающие сульфанилмочевинные препараты, исследование проводили с введением глюкагона; больным 2-й группы ($n = 11$), находящимся на терапии пероральными сахароникающими препаратами, вводили глюкозу на 3-й день после отмены получаемой терапии.

Контрольную группу составили 18 здоровых испытуемых, не имевших ранее нарушений толерантности к глюкозе: у 9 человек проводилось исследование с внутривенным введением глюкозы, у остальных — глюкагона. Группы испытуемых и больных были идентичны по возрасту и по избыточной массе тела в процентах.

Уровень иммunoактивного инсулина (ИРИ), С-пептида, сахара крови исследовали до введения глюкозы или глюкагона и через 2, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120 мин после

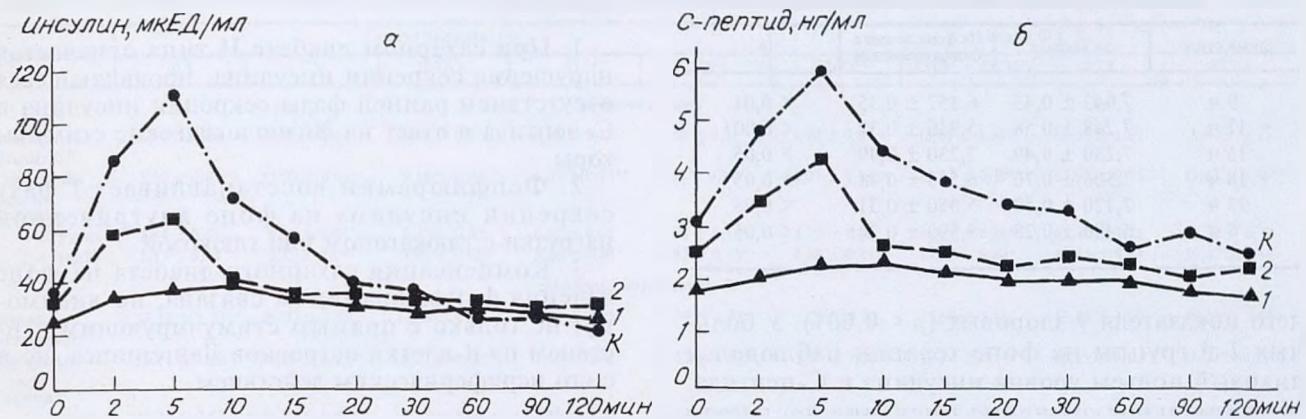


Рис. 2. Изменение уровня инсулина (а) и С-пептида (б) в ответ на внутривенное введение глюкагона у больных ИНЗСД до (1) и на фоне (2) лечения

их введение. Концентрацию ИРИ в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартного набора (Институт биоорганической химии Республики Беларусь). Концентрацию С-пептида в крови определяли, используя коммерческий набор производства фирмы "Mallinckrodt" (ФРГ). Радиометрия проб проводилась на гамма-счетчике (ЛКБ-минигамма), оснащенном ЭВМ. Глюкозу крови исследовали ортотолуидиновым методом.

Полученные данные обработаны статистически на компьютерной системе. Достоверность различий оценена по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Изучение секреции инсулина у тучных практически здоровых лиц выявило наличие у них гиперинсулинизма. При этом базальное содержание инсулина и С-пептида в сыворотке крови было повышенено и составляло $34,78 \pm 3,42$ мкЕД/мл и $3,12 \pm 0,27$ нг/мл соответственно.

На рис. 1, а, 2, а представлены данные секреции инсулина в ответ на внутривенную нагрузку глюкозой и глюкагоном. Максимальное увеличение концентрации инсулина в сыворотке крови ($95,79 \pm 8,69$ мкЕД/мл) в ответ на соответствующую стимуляцию отмечалось на 2-й минуте при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста, тогда как максимальный ответ секреции инсулина ($109,95 \pm 6,08$ мкЕД/мл) при введении глюкагона наблюдался на 5-й минуте.

Секреция С-пептида (рис. 1, б, 2, б) в этих условиях полностью совпадает с данными секреции инсулина. Максимальное повышение уровня С-пептида в крови ($5,1 \pm 0,48$ нг/мл) наблюдалось на 2-й минуте в ответ на нагрузку глюкозой. В ответ на стимуляцию глюкагоном максимальное повышение содержания С-пептида в крови ($5,9 \pm 0,57$ нг/мл) было на 5-й минуте.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у практически здоровых лиц с ожирением ответ секреции инсулина на нагрузку глюкозой и глюкагоном сохранен, хотя выявляется более выраженная стимуляция функции β -клеток в ответ на введение глюкагона, однако максимальный ответ сдвинут во времени в аспекте.

У больных сахарным диабетом II типа базальный уровень инсулина составил в 1-й группе

$24,70 \pm 1,97$ мкЕД/мл ($p < 0,01$) и во 2-й группе $25,35 \pm 1,93$ мкЕД/мл ($p < 0,02$), С-пептида — соответственно $1,76 \pm 0,16$ ($p < 0,05$) и $1,88 \pm 0,12$ нг/мл ($p < 0,05$), что значительно ниже среднего уровня инсулина у здоровых.

В ответ на внутривенное введение глюкозы или глюкагона у больных сахарным диабетом отсутствовала адекватная реакция со стороны β -клеток островков Лангерганса. Среднее максимальное значение уровня ИРИ у больных 1-й группы составило $36,6 \pm 3,12$ мкЕД/мл ($p < 0,001$) и С-пептида — $2,34 \pm 0,23$ нг/мл ($p < 0,01$) на 10-й минуте теста (см. рис. 1). У больных 2-й группы уровень максимального пикового подъема инсулина $36,53 \pm 3,4$ мкЕД/мл ($p < 0,001$) соответствовал 2-й минуте теста (см. рис. 2, а), С-пептида — $2,8 \pm 0,26$ нг/мл ($p < 0,01$) — 5-й минуте теста (см. рис. 2).

Таким образом, у больных 1-й группы, ранее получавших сахарпонижающую терапию, отсутствовала ранняя фаза секреции инсулина (С-пептида). У больных 2-й группы имелась I фаза секреции инсулина, однако по сравнению с контрольной группой она была значительно замедлена. Возможно, это обусловлено тем, что больные данной группы ранее принимали сульфанилмочевинные сахарпонижающие препараты, на основе которых не достигался должный уровень компенсации углеводного обмена.

На фоне лечения фенфлюрамином достоверно повышались базальный уровень инсулина у больных 1-й группы до $33,81 \pm 2,29$ мкЕД/мл ($p < 0,01$) — см. рис. 1, а, С-пептида до $2,51 \pm 0,13$ нг/мл ($p < 0,02$) — см. рис. 1, б, у больных 2-й группы — соответственно до $32,16 \pm 2,21$ мкЕД/мл ($p < 0,02$) — см. рис. 2, а и до $2,5 \pm 0,19$ нг/мл ($p < 0,01$) — см. рис. 2, б и практические результаты не отличались от нормы ($p < 0,1$), $r = 0,944$ ($p < 0,01$).

У больных 1-й группы при повторном исследовании уровня гормонов в ответ на внутривенное введение глюкагона к 30-му дню лечения фенфлюрамином наблюдалось восстановление I фазы секреции инсулина с максимальным повышением до $63,95 \pm 7,91$ мкЕД/мл (см. рис. 1, а) и С-пептида до $4,25 \pm 0,33$ нг/мл на 5-й минуте теста (см. рис. 1, б), однако это ниже сред-

Данные о суточном колебании гликемии (в ммоль/л)

Время суток	До лечения	На фоне лечения фенфлюрамином	p
9 ч	7,043 ± 0,45	6,157 ± 0,35	< 0,01
12 ч	7,248 ± 0,58	5,916 ± 0,32	< 0,001
15 ч	7,230 ± 0,49	7,230 ± 0,49	> 0,05
18 ч	7,506 ± 0,70	6,535 ± 0,48	> 0,05
23 ч	7,120 ± 0,50	5,650 ± 0,31	< 0,05
6 ч	6,480 ± 0,28	5,590 ± 0,24	< 0,05

него показателя у здоровых ($p < 0,001$). У больных 2-й группы на фоне терапии наблюдался пиковый подъем уровня инсулина и С-пептида. Максимальное значение инсулина достигало $58,21 \pm 4,99$ мкЕД/мл на 2-й минуте теста ($p < 0,02$) — см. рис. 2, а и С-пептида — $3,33 \pm 0,16$ нг/мл на 5-й минуте теста ($p < 0,1$) — см. рис. 2, б.

В процессе лечения наблюдалась компенсация углеводного обмена, о чем свидетельствовало изменение показателей гликемического профиля (см. таблицу).

Больные, страдающие ишемической болезнью сердца или хроническим холециститом, хорошо переносили лечение фенфлюрамином. Мы не наблюдали влияния препарата на динамику артериального давления у больных с гипертонической болезнью. За период наблюдения у обследуемых больных потеря массы тела составила 3,18%.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-053.2-085.276-4

Т. И. Туркина, Л. Ф. Марченко, Е. О. Дорошенко, М. И. Мартынова, В. Я. Арион, Е. А. Головидова

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ Т-АКТИВИНА В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Российский государственный медицинский университет, НИИ физико-химической медицины, Москва

В настоящее время инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) считают длительно скрыто текущим аутоиммунным заболеванием, которое затем внезапно манифестирует [12]. При этом известно, что какое-то время при уже текущем аутоиммунном процессе сохраняется нормальная секреция инсулина.

Учитывая эти данные, можно предположить, что аутоиммунный процесс при ИЗСД затрагивает тимус и повреждение тимуса, возможно, сказывается раньше, чем проявляется инсулиновый дефицит.

При экспериментальном сахарном диабете [9] показано, что уровень сывороточного тимического фактора снижался значительно раньше, чем появлялась деструкция β -клеток. В условиях аутоиммунного процесса в организме формируется хроническая тимическая недостаточность [2].

По мере развития диабетического процесса снижение функции тимуса и деструкция β -клеток, по-видимому, происходят параллельно в ус-

ВЫВОДЫ

1. При сахарном диабете II типа отмечается нарушение секреции инсулина, проявляющееся отсутствием ранней фазы секреции инсулина и С-пептида в ответ на физиологические стимуляторы.

2. Фенфлюрамин восстанавливает I фазу секреции инсулина на фоне внутривенной нагрузки с глюкагоном или глюкозой.

3. Компенсация сахарного диабета на фоне лечения фенфлюрамином связана, по-видимому, не только с прямым стимулирующим действием на β -клетки островков Лангерганса, но и с его периферическим действием.

ЛИТЕРАТУРА

- Балаболкин М. И. // Тер. арх. — 1986. — № 12. — С. 135—139.
- Davies R. F. // Physiol. Behav. — 1983. — Vol. 30. — P. 723—730.
- Dolcek D. // Pharm. Ther. pentica. — 1980. — Vol. 2. — P. 309—316.
- Furman B. L., Willon G. A. // J. Pharm. Pharmacol. — 1978. — Vol. 30. — P. 53.
- Jorvp B., Lund H. // Acta Med. Scand. — 1985. — Vol. 218. — P. 493—498.
- Mottran D. R., Patel R. J. // Gen. Pharmacol. — 1979. — Vol. 10. — P. 441—444.
- Pasquire T. A., Thenen S. W. // Proc. Soc. exp. Biol. Med. — 1981. — Vol. 166. — P. 241—248.
- Rath P., Vondra R., Bass A. et al. // Int. J. Obesity. — 1979. — Vol. 3. — P. 132—140.
- Turnen P. // Ibid. — 1978. — Vol. 2. — P. 343—348.
- Wales J. K. // Acta endocrinol. — 1979. — Vol. 90. — P. 616—623.

Поступила 05.04.95

ловиях взаимовлияния. Известно, что при впервые выявленном диабете введение экзогенного инсулина способствует восстановлению β -клеток и повышению уровня С-пептида. Предполагается, что инсулин способствует синтезу тимических гормонов [7]. Поэтому, возможно, восстановление функции тимуса при традиционном лечении ИЗСД достигается введением экзогенного инсулина.

В формировании гормонально-метаболических изменений при сахарном диабете у детей ведущее место занимают нарушения липидного обмена. Установленный ранее характер изменений в липидном спектре плазматических мембран клетки у детей, больных сахарным диабетом [5], обусловливает необходимость включения в комплекс терапии мероприятий, направленных на нормализацию липидного и фосфолипидного состава мембран, введение лекарственных веществ липотропного действия, также стабилизирующих клеточные мембранны. В этом отношении одним из перспективных препаратов может

Показатели спектра липидов и ФЛ сыворотки крови и мембран лимфоцитов у детей, больных сахарным диабетом, до и после лечения

Группа детей	Спектр липидов, г/л					Спектр ФЛ, %			
	ФЛ	СХ	НЭЖК	ТГ	ЭХ	ЛФТХ	СФМ + ФТИ	ФТХ	ФТЭА
<i>Сыворотка крови</i>									
Здоровые	1,50 ± 0,06	0,87 ± 0,06	0,40 ± 0,07	0,84 ± 0,13	2,00 ± 0,11	3,70 ± 0,81	18,09 ± 1,38	68,53 ± 1,09	8,87 ± 1,15
Больные СД:	1,39 ± 0,03	1,03 ± 0,03**	0,48 ± 0,01	1,07 ± 0,04**	2,84 ± 0,11**	6,07 ± 0,33**	12,22 ± 0,39**	67,97 ± 0,75	13,13 ± 0,56**
до лечения									
после лечения:									
1-я группа	1,44 ± 0,03	0,88 ± 0,04*	0,45 ± 0,02	0,99 ± 0,05	2,33 ± 0,11*	4,73 ± 0,58	14,15 ± 0,84*	69,32 ± 1,11	11,72 ± 0,72
2-я группа	1,47 ± 0,04	0,85 ± 0,04*	0,44 ± 0,01*	0,89 ± 0,04*	2,42 ± 0,13*	4,88 ± 0,41*	15,52 ± 0,80*	69,85 ± 0,84	10,32 ± 1,46
<i>Мембранны лимфоцитов, %</i>									
Здоровые	38,16 ± 1,73	24,22 ± 1,78	11,59 ± 0,84	6,59 ± 1,91	18,74 ± 2,41	1,20 ± 0,20	15,98 ± 1,49	43,24 ± 1,80	40,55 ± 2,41
Больные СД:	39,91 ± 1,29	31,55 ± 2,05**	6,32 ± 0,81**	7,43 ± 0,91	14,62 ± 1,31**	2,45 ± 0,28**	19,84 ± 0,40**	51,15 ± 0,46**	26,93 ± 0,27**
до лечения									
после лечения:									
1-я группа	38,40 ± 0,57	26,29 ± 0,66**	7,19 ± 0,64	8,48 ± 0,95	19,20 ± 1,22*	1,68 ± 0,13*	17,77 ± 0,94	45,55 ± 1,13*	34,99 ± 1,57*
2-я группа	38,81 ± 0,43	27,11 ± 1,29*	10,59 ± 0,54*	6,63 ± 0,37	17,27 ± 0,43*	1,66 ± 0,17*	16,67 ± 0,31*	44,70 ± 0,31*	37,43 ± 0,59*

* Достоверно по отношению к группе детей, больных сахарным диабетом, до лечения.

** Достоверно по отношению к группе здоровых детей.

оказаться тактивин. Так, в экспериментах на тимэктомированных мышах было показано, что при иммунодефицитах наблюдается снижение "микровязкости" мембран. При этом лимфоциты селезенки животных не реагировали на конканавалин А. Обработка лимфоцитов селезенки тимэктомированных мышей *in vitro* тактивином восстанавливала не только ответ на митоген, но и "микровязкость" [1]. Более того, исследование лимфоцитов периферической крови людей с иммунодефицитом показало, что "микровязкость" мембран снижена по сравнению с контролем. После лечения тактивином "микровязкость" восстанавливалась [2].

Известно, что препарат не затрагивает ненарушенные этапы иммуногенеза, однако при дисбалансе показателей иммунной системы он их нормализует [2].

По данным О. Н. Гуткиной [3], после лечения тактивином у взрослых больных сахарным диабетом снизилось содержание атерогенных липидов, повысился уровень α -ЛП, соответственно значительно уменьшился (в 1,6–2,1 раза) коэффициент атерогенности, а также показано, что тактивин способствует синтезу эндогенного инсулина у этих больных.

Благоприятное действие липотропных препаратов, достаточно изученное при гиперлипопротеидемиях, не устраняет большинства патологических изменений при сахарном диабете. Это обстоятельство явилось основанием для дальнейшего поиска средств нормализации липидного обмена, в частности на уровне клеточных мембран.

Целью исследования явилось изучение влияния тактивина в сочетании с базисной терапией на липидный и фосфолипидный состав сыворотки крови и мембран лимфоцитов у детей, больных ИЗСД.

Материалы и методы

Обследовано 30 детей в возрасте 6–14 лет с впервые выявленным ИЗСД. Длительность манифестных симптомов сахарного диабета до начала инсулиноподобной терапии составила от 1 нед до 3 мес. Клинические симптомы сахарного диабета после перенесенной инфекции появились у 13 детей. За время пребывания в стационаре все дети получали диабетическую

диету. Средняя доза инсулина в фазе декомпенсации заболевания составила 0,82 Ед/кг в сутки. Обследуемые больные были разделены на 2 группы: дети 1-й группы получали базисную терапию (диета и препараты человеческого инсулина), витамин В₁₅, аевит, липамид, холензим; больные 2-й группы, кроме базисной терапии, дополнительно получали тактивин 1,75–2 мкг/кг подкожно 1 раз в сутки в вечернее время, 5 инъекций в течение 9 дней по схеме: в 1, 2, 3, 6, 9-й день, начиная со 2-й недели от назначения инсулиноподобной терапии. Критериями компенсации заболевания считали улучшение клинического состояния больного, исчезновение жажды, полиурии, нормализацию аппетита, уровень гликемии в течение суток не более 5,5–10 ммоль/л, глюкозурию не более 15–18 г/сут, отсутствие гипогликемических состояний.

Для исследования показателей липидного обмена у детей с впервые выявленным сахарным диабетом использовался метод тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol [6]. Выделяли следующие фракции: фосфолипиды (ФЛ), свободный холестерин (СХ), незестерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), триглицериды (ТГ), эфиры холестерина (ЭХ), лизоfosfatidilхолин (ЛФТХ), сфингомиелин + фосфатидилинозит (СФМ + ФТИ), фосфатидилхолин (ФТХ), фосфатидилэтаноламин (ФТЭА). Полученные данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Характер изменений липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и мембран лимфоцитов в двух группах детей, больных сахарным диабетом, представлен в таблице. В фазе декомпенсации заболевания у всех детей в сыворотке крови обнаружено достоверное повышение по сравнению со здоровыми детьми уровня СХ, ЭХ, ТГ, ЛФТХ, ФТЭА, тенденция к повышению содержания НЭЖК, а также достоверное снижение уровня СФМ + ФТИ. Изменения в мембранах лимфоцитов не являются прямым отражением изменений в сыворотке. В мембранных лимфоцитов имеется достоверное повышение содержания СХ, ЛФТХ, ФТХ, СФМ + ФТИ, достоверное снижение содержания НЭЖК, ЭХ, ФТЭА. Эти результаты сходны с данными, полученными ранее [5]. Однако настоящее исследование проводилось на ранних этапах клинической манифестации диабета и свидетельствует о выраженных нарушениях в липидном и фосфолипидном спектре сыворотки крови и мембран лимфоцитов у таких больных.

На фоне проводимой терапии по сравнению с показателями до лечения у детей 1-й группы от-

мечается только достоверное снижение уровня фракций холестерина сыворотки крови ($p < 0,01$; $p < 0,01$ соответственно) и повышение относительного содержания СФМ + ФТИ ($p < 0,05$). При включении тактивина в терапию диабета (2-я группа) отмечается снижение концентрации ХС, ТГ, НЭЖК в сыворотке крови (21,2, 20,2, 9,1%; $p < 0,01$; $< 0,01$; $< 0,01$ соответственно).

Снижение содержания холестерина происходит на фоне усиления его эстерификации. При этом идет усиленный катаболизм холестерина: только снижение содержания НЭЖК, важного источника синтеза холестерина, может в какой-то степени свидетельствовать о снижении синтеза эндогенного холестерина из-за недостаточности субстрата.

В фосфолипидном спектре сыворотки крови у детей 2-й группы на фоне лечения отмечались нормализация процентного содержания СФМ + ФТИ ($p < 0,05$), тенденция к уменьшению уровня ФТЭА. Снижение относительного содержания ЛФТХ ($p < 0,05$), возможно, является следствием снижения интенсивности процессов перекисного окисления липидов на фоне проводимой терапии.

Таким образом, комбинация базисной терапии и тактивина в плане влияния на динамику холестеринемии все же более эффективна, чем базисная терапия в комплексе с липотропными препаратами. По-видимому, тактивин в сочетании с инсулинотерапией оказывает гипохолестеринемическое действие, что согласуется с данными О. Н. Гуткиной [3] о тактивине как об эффективном корректоре гормонально-метаболических нарушений.

Включение тактивина в комплексную терапию сахарного диабета у детей в значительной степени оказывает влияние на липидный и фосфолипидный спектр мембран лимфоцитов.

Как видно из таблицы, добавление к базисной терапии липотропных препаратов (1-я группа) и тактивина (2-я группа) сопровождалось изменением спектра липидов мембран лимфоцитов. Так, в 1-й группе больных происходило лишь достоверное снижение относительного содержания СХ и повышение уровня ЭХ ($p < 0,05$; $< 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями до лечения.

У детей 2-й группы характер изменений фракций холестерина был однотипным, но более выражен по сравнению с соответствующими показателями у больных 1-й группы: достоверно увеличилась доля ЭХ в мембранах лимфоцитов, более лабильной фракции в метаболическом отношении, и снизилось содержание СХ ($p < 0,001$; $< 0,001$).

Кроме того, происходило увеличение относительного содержания НЭЖК ($p < 0,001$), что свидетельствует о более высоком энергетическом обеспечении мембран лимфоцитов. Обогащение мембран НЭЖК происходит благодаря метаболическим эффектам тактивина, описанным выше. Отсутствие достоверной динамики у больных 1-й группы может свидетельствовать о недостаточной эффективности терапии в обогащении фракцией НЭЖК мембран лимфоцитов.

После лечения значение коэффициента холестерин/ФЛ, характеризующего текучесть мембраны, было более показательным у детей 2-й группы в сравнении с детьми 1-й группы (0,89; 0,92 соответственно при норме 0,88).

При лечении меняется и фосфолипидная структура мембран лимфоцитов. Так, у детей 1-й группы происходит достоверное снижение уровня ЛФТХ и ФТХ ($p < 0,05$; $< 0,001$ соответственно) и накопление ФТЭА ($p < 0,001$). При комбинированном лечении с применением тактивина в мембранах лимфоцитов происходит нормализация содержания всех изучаемых нами фосфолипидных фракций: статистически достоверно снижался уровень фракций ЛФТХ, СФМ + ФТИ, ФТХ ($p < 0,01$; $< 0,001$; $< 0,001$ соответственно) и повышался уровень ФГЭА ($p < 0,001$).

Коэффициент "жесткости" мембран — СФМ/ФТХ у больных 2-й группы снизился до контрольных величин к концу лечения и составил 0,37 (до лечения 0,41). Установлена высокодостоверная обратная корреляционная связь между уровнем ФТЭА и СФМ + ФТИ ($r = -0,77$, $p < 0,01$), отсутствующая у больных детей в фазе декомпенсации.

В результате метилирования ФТЭА, по-видимому, повышается текучесть мембраны и происходит ее локальная перестройка, вследствие чего открываются каналы, через которые ионы Ca^{2+} диффундируют в клетку. Увеличение концентрации свободного Ca^{2+} может активировать образование арахидоновой кислоты из ФТХ [10]. Арахидоновая кислота в свою очередь включается в цепь синтеза биологически активных веществ — лейкотриенов, простагландинов, влияющих на экспрессию рецепторов, увеличивая их число на мембране [8].

Кроме того, возможно, существует цитоплазматический фермент, активирующийся в результате высвобождения Ca^{2+} , который расщепляет ФТИ, обусловливая фосфатидилинозитольный ответ в Т-лимфоцитах [10, 11].

В результате этих и ряда других биологических процессов и происходят активация лимфоцитов и их участие в иммунном ответе.

Введение тактивина в терапию ИЗСД оказывает положительное влияние не только на липидный обмен, но и на дозу экзогенного инсулина, вводимого больным детям. В обеих группах после проведенного лечения достоверно снижается доза инсулина, более выражено во 2-й группе на фоне применения тактивина, чем в 1-й (на $0,35 \pm 0,043$ и $0,23 \pm 0,032$ ЕД/кг соответственно; $p < 0,04$). При этом у больных 2-й группы устанавливается высокой степени обратная корреляционная зависимость между уровнем фракции НЭЖК в мембранах лимфоцитов и дозой экзогенного инсулина ($r = -0,69$; $p < 0,001$), свидетельствующая о том, что нормализация этой фракции приводит к снижению дозы вводимого инсулина. Достоверное повышение фракции НЭЖК на фоне лечения отмечается только у детей 2-й группы.

Известно, что снижение уровня фракции НЭЖК, содержащей ненасыщенные жирные кислоты, приводит к уменьшению текучести цитомембранны [4], что ведет к ухудшению функции

онирования инсулиновых рецепторов, т.е. к формированию инсулинорезистентности, что может приводить к повышению потребности в инсулине.

Полученная нами обратная корреляционная связь между содержанием НЭЖК и дозой экзогенного инсулина может служить подтверждением этого положения. С учетом этой корреляционной зависимости мы предполагаем, что тактивин способствует лучшему функционированию инсулинового рецептора лимфоцитов.

По-видимому, это один из механизмов влияния тактивина на снижение дозы экзогенного инсулина.

Полученные нами данные о положительной динамике показателей липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и мембран лимфоцитов на фоне применения тактивина могут быть объяснены с точки зрения потенцирующего влияния тимических пептидов на восстановление инсулярного аппарата.

Отмеченная нами нормализация липидного и фосфолипидного состава мембран лимфоцитов позволяет думать, что тимические пептиды влияют на структуру мембран лимфоцитов, создавая в ней оптимальные для функционирования соотношения фракций. Это положение может подтверждать более значимое улучшение на фоне применения тактивина коэффициентов Х/ФЛ и СФМ/ФТХ, отражающих текучесть мембраны. Поэтому изменения мембран лимфоцитов, выявленные нами в фазе декомпенсации, могут быть связаны с дефицитом синтеза не только инсулина, но и тимических пептидов.

В связи с полученными нами данными можно считать назначение тактивина при ИЗСД у детей патогенетически оправданным.

Выводы

1. При сахарном диабете у детей в сыворотке крови и мембранах лимфоцитов отмечаются нарушения соотношения фракций липидов и ФЛ.

2. Включение тактивина в комплексную терапию детей, больных ИЗСД, способствует нормализации липидного и фосфолипидного состава сыворотки крови и мембран лимфоцитов. Тактивин оказывает гипохолестеринемическое действие, обогащает мембранны лимфоцитов НЭЖК.

3. При введении тактивина в терапию детей с ИЗСД имеет место более выраженное, чем без его применения, снижение дозы экзогенного инсулина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизова О. А., Арион В. Я., Мошковская Е. Ю., Портнова А. П. // Биол. мембранны. — 1989. — Т. 6, № 11. — С. 1203—1207.
2. Арион В. Я. // Иммунопатология гормонов тимуса / Под ред. Ю. А. Гриневича, В. Д. Чеботаревой. — Киев, 1989.
3. Гуткина О. Н. Иммуномодулирующие и метаболические эффекты тактивина при сахарном диабете: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 1993.
4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родзелл В. Биохимия человека. — Т. 1. — М., 1993.
5. Туркина Т. И., Извекова В. А., Марченко Л. Ф., Сапелкина Л. В. // Педиатрия. — 1991. — № 2. — С. 30—33.
6. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях. — М., 1965.
7. Ярилин А. А. // Международная конф. "Педиатрическая аллергология и клиническая иммунология": Тезисы докладов. — М., 1994. — С. 11—17.
8. Coggeshall K. M., Cambier J. C. // J. Immunol. — 1985. — Vol. 134, N 1. — P. 12—15.
9. Debray-Sachs M., Dardenne M., Sai P. et al. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32, N 11. — P. 1048—1054.
10. Haworth J. N. // Proc. Nutr. Soc. — 1985. — Vol. 44, N 2. — P. 167—170.
11. Irvine R. F. // Biochem. J. — 1982. — Vol. 204, N 1. — P. 3—7.
12. Ziegler A. G., Standle E. // Med. Klin. — 1987. — Bd 82. — S. 796—800.

Поступила 26.12.94

T. I. Turkina, L. F. Marchenko, Ye. O. Doroshenko, M. I. Martynova, V. Ya. Arion, Ye. A. Golovidova - POTENTIALITIES OF TACTIVIN IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS

S ummary. The effects of tactivin added to basic therapy of children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) on the blood serum lipid and phospholipid metabolism were studied in 30 patients aged 6 to 14 with newly detected condition. Diabetes symptoms manifested 1 week to 3 months before the beginning of insulin therapy. The mean daily insulin dose in the decompensation phase was 0.82 U/kg b. w. The patients were divided into 2 groups: group 1 children were administered basic therapy (diet + insulin), vitamin B15, aevitum, lipamide, choleenzyme. Group 2 patients in addition to basic therapy were subcutaneously injected tactivin in a dose of 1.75 to 2 mg/kg b. w. once a day at 18 o'clock for 5 days. Lipid metabolism was studied by thin-layer chromatography. A combination of basic therapy with tactivin had a more favorable impact on the time course of cholesterolemia than combination of basic therapy with lipotropic agents. Evidently, tactivin added to insulin therapy exerts hypocholesterolemic effects. Tactivin therapy brought about normalization of the lipid and phospholipid spectrum of lymphocyte membranes and enriched them with nonesterified fatty acids, the source of synthesis of such bioactive substances as leukotrienes and prostaglandins. After therapy the dose of exogenous insulin was reliably reduced in both groups, this reduction being more expressed in group 2 (with tactivin) than in group 1. We believe that tactivin is conducive to better functioning of insulin receptor of lymphocytes and consider prescription of tactivin to children with IDDM pathogenetically justified.

Т. А. Зыкова, С. Н. Зыкова, Д. Н. Свистунов, Г. Ф. Юшманова, Л. А. Заросликова

СТРУКТУРА ПРИЧИН СМЕРТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Архангельский областной отдел здравоохранения (зав. — С. Д. Эммануилов); кафедра факультетской терапии (зав. — проф. Т. Н. Иванова) Архангельской государственной медицинской академии

В Архангельской области в 1990 г. было зарегистрировано 14 304 больных сахарным диабетом (СД), в 1991 г. по сравнению с 1990 г. прирост заболеваемости составил 3,4%, среди взрослого населения — 11,6%, среди детского — 10,2%.

К числу наиболее тяжелых последствий СД относятся слепота, гангрена конечностей, поражение сердечно-сосудистой системы, почечная недостаточность, высокая перинатальная смертность, врожденные аномалии развития.

По данным А. Г. Мазовецкого, непосредственными причинами смерти больных СД являются инфаркт миокарда (30,8%), нарушения мозгового кровообращения (23%), хроническая сердечная недостаточность (22,2%), интоксикация, связанная с гангреной нижних конечностей (9,9%), тромбоэмболии (7,1%). Пик смертности приходится на возраст 60—75 лет, а средняя продолжительность жизни больных СД составляет 65,3 года. Смертность от сердечно-сосудистых поражений одинакова у больных СД мужчин и женщин¹.

Материалы и методы

Для изучения структуры смертности при СД в Архангельской области нами проанализированы все свидетельства о смерти за период 1991 и 1992 гг. по Архангельску и данные статистических отчетов по Архангельской области (материалы предоставлены зав. отделом статистики Управления здравоохранения Г. Ф. Юшмановой). Данные статистически обработаны на микроКалькуляторе Bestar 808 по методикам санитарной статистики.

¹ Мазовецкий А. Г. Сахарный диабет. — М., 1987. — С. 1—20.

Результаты и их обсуждение

Удельный вес СД в структуре смертности от эндокринопатий составил по области в 1991 г. 87,5%, в 1992 г. — 96,2%; смертность от СД в 1992 г. увеличилась в 1,8 раза по сравнению с 1991 г.

Наибольшее число случаев смерти приходится на возрастную группу 65 лет и старше (табл. 1) как у мужчин, так и у женщин. В 1991 и 1992 гг. среди всех случаев смерти от СД доля женщин составила 80,8 и 79,2% соответственно. Этот факт можно объяснить тем, что распространность инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) значительно выше среди популяции женщин с избыточной массой тела. Хотя в документах тип СД указывается не всегда, можно считать, что рост смертности от СД происходит в основном за счет ИНСД, так как пик его приходится на возрастную группу 65 лет и старше (на 80% состоящую из женщин). Пациенты, страдающие инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИЗСД), как правило, не доживают до такого преклонного возраста, а доля этого типа СД в общей популяции больных СД не превышает 15—20%. В 1991—1992 гг. не зарегистрированы случаи смерти от СД среди детей и подростков, не было случаев перинатальной смертности.

Всего по Архангельской области от СД в 1991 г. умерли 113 человек, в 1992 г. — 196.

В 1991 г. в Архангельске умерли 127 больных СД, в 1992 г. — 146, это на 19 (7%) человек больше. Смерть наступила в стационаре у 63 (49,6%) человек в 1991 г. и у 54 (37%) человек в 1992 г., дома умерли в 1991 г. 53 (41,7%) больных, в 1992 г. — 84 (57,5%), в других местах умерли 11 (8,7%) и 6 (5,5%) человек соответственно.

Наиболее частыми причинами смерти у больных СД явились остшая сердечно-сосудистая не-

Таблица 1

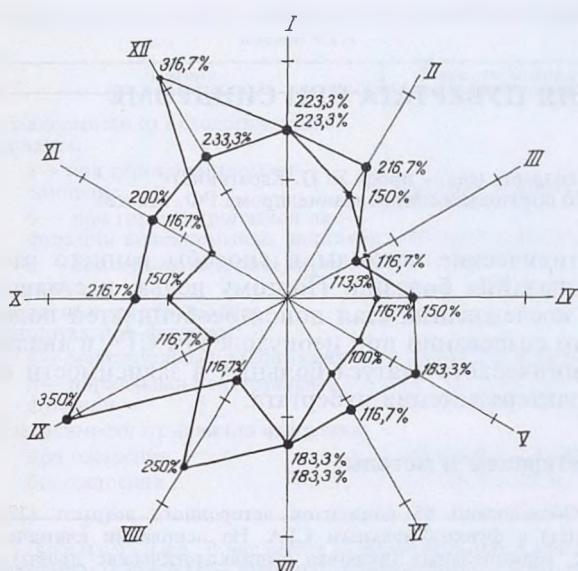
Распределение случаев смерти от СД по полу и возрасту больных в Архангельске в 1991 и 1992 гг.

Возраст, годы	1991 г.						1992 г.					
	мужчины		женщины		всего		мужчины		женщины		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25—29	1	16,7	—	—	1	2,8	—	—	—	—	—	—
30—34	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2,1	1	1,5
35—39	—	—	—	—	—	—	1	5,6	2	4,3	3	4,6
40—44	—	—	—	—	—	—	3	16,7	—	—	3	4,6
45—49	—	—	1	3,3	1	2,8	2	11,1	—	—	2	3,1
50—54	1	16,7	—	—	1	2,8	2	11,1	2	4,3	4	6,2
55—59	1	16,7	3	10,0	4	11,1	1	5,6	2	4,3	3	4,6
60—65	1	16,7	7	23,3	8	22,2	2	11,1	6	12,8	8	12,3
65 и старше	2	33,3	19	63,3	21	58,3	7	38,9	34	72,3	41	63,1
Итого ...	6	100	30	100	36	100	18	100	47	100	65	100

Таблица 2

Распределение сопутствующих заболеваний у больных СД, умерших в 1991 и 1992 гг. в Архангельске

Сопутствующие заболевания	1991 г.		1992 г.	
	абс.	%	абс.	%
Гипертоническая болезнь	26	20,5	37	25,3
Злокачественные новообразования	8	6,3	6	4,1
Холецистит	1	0,8	3	2,1
Мочекаменная болезнь	1	0,8	1	0,7
Пиелонефрит	4	3,2	5	3,4
Гломерулонефрит	-	-	7	4,8
Пневмонии	3	2,4	5	3,4
Язвы конечностей	1	0,8	1	0,7
Флегмоны, абсцессы	3	2,4	1	0,7
Цирроз печени	1	0,8	5	3,4
Ревматизм	1	0,8	2	1,4



Распределение случаев смерти больных СД по месяцам в Архангельске в 1991 г. (маленький кружок), в 1992 г. (большой кружок).

достаточность, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения и комы.

Сравнение данных о непосредственных причинах смерти больных СД в Архангельске с данными отделения эпидемиологии СД ЭНЦ РАМН показывает, что в России ведущей причиной смерти является острый инфаркт миокарда (37,8%), в Архангельске его доля среди причин смерти составляет 2,7%. На втором месте стоит острое нарушение мозгового кровообращения (по России — 23%, по Архангельску — 17,1%), далее идет смерть от гангрены (9,9%), по Архангельску — от хронической почечной недостаточности (9,6%) и на пятом месте по России смерть от тромбоэмболии (7,1%), по Архангельску — от комы (7,5%).

Пик смертности как в целом по России, так и в Архангельске приходится на возрастную группу 60—75 лет. Средняя продолжительность жизни у больных СД в России составляет 65,3 года, в Архангельске — 65,4 года (64,1 года у мужчин и 66,6 года у женщин). Доля больных СД среди умерших от инфаркта миокарда составила в 1991 г. 5%, в 1992 г. — 2,1%, от сосудисто-мозговой недостаточности — в 1991 г. 3,6%, в 1992 г. 7,9%.

Распределение случаев смерти больных СД в течение года представлено на рисунке. Наибольшее число случаев смерти приходится на август, сентябрь и декабрь.

Мы проследили также структуру сопутствующих заболеваний у лиц, умерших от СД (табл. 2). Наиболее частыми сопутствующими за-

болеваниями у больных СД являются артериальная гипертензия и злокачественные новообразования.

Выводы

1. В течение 1991—1992 гг. в Архангельской области смертность от СД возросла в 1,7 раза. Пик смертности от СД приходится на возрастную группу 65 лет и старше как среди городского, так и среди сельского населения.

2. Абсолютное число случаев смерти от СД в 3 раза выше среди женщин возрастной группы 65 лет и старше, чем в группе мужчин аналогичного возраста.

3. Структура причин смертности при СД в Архангельске отличается от данных по России: на первом месте стоят острая сердечно-сосудистая недостаточность и острое нарушение мозгового кровообращения, на втором месте — хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и хроническая сосудисто-мозговая недостаточность, на третьем — острый инфаркт миокарда, на четвертом — хроническая почечная недостаточность, на пятом — смерть от коматозных состояний.

Поступила 10.04.95

T.A. Zykova, S.N. Zykova, D.N. Svetunov, Ye.F. Yushmanova, L.A. Zaroslikova - STRUCTURE OF CAUSES OF DEATH CAUSED BY DIABETES MELLITUS IN THE ARCHANGELSK REGION

Summary. The direct causes of death of diabetics in the Archangelsk district in comparison with that in Russia are analyzed. Death certificates of 1991 to 1992 in the town of Archangelsk and statistical reports for the Archangelsk district are reviewed. Mortality caused by diabetes mellitus increased by 1.7 times over the period analyzed, this being paralleled by an increase of the total mortality. The peak of deaths caused by diabetes mellitus is observed in subjects aged 65 and older both in the urban and rural population of the Archangelsk district.

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ПУБЕРТАТА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

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

Нозологическая гетерогенность синдрома гиперандрогении (СГА) и сложности диагностики его вариантов общеизвестны [2]. Некоторые данные анамнеза помогают отличить преобладающие по частоте функциональные (неопухолевые) формы заболевания от его органических вариантов. Если патологическая андрогенизация развивается с периода полового созревания, то с большей вероятностью следует предполагать неорганическую причину, нежели неопластический процесс. Для функциональных форм в современной литературе даже закрепился описательный термин "перименархеальный дебют". Ранее на большом клиническом материале нами показано, что при функциональном СГА 2/3 случаев гирсутизма возникают на фоне пубертата (вторая декада жизни) и всего 1/3 — после его завершения.

Таким образом, в большинстве случаев СГА первые симптомы заболевания тесно связаны с пубертатом, когда главные патогенетические механизмы еще только формируются, а установить конкретную причину удается, как правило, значительно позже, когда развернутая клиническая картина избытка мужских половых гормонов уже осложняется менструальной дисфункцией (МДФ) и нередко — бесплодием. Поэтому, несмотря на очевидные успехи последних лет в изучении проблемы, она далеко не исчерпана: в начале болезни известные диагностические критерии ненадежны, врачебная тактика в связи с этим — пассивно выжидательная, достоверные факторы риска не разработаны, прогноз не уточнен, а первичная профилактика СГА и сцепленных с ним репродуктивных потерь пока не реальна.

Для решения этих актуальных проблем гинекологической эндокринологии требуются новые

методические подходы и способы раннего распознавания болезни. Поэтому целью настоящего исследования стал поиск особенностей полового созревания при неопухолевом СГА и анализ клинического статуса больных в зависимости от характера течения пубертата.

Материалы и методы

Обследовано 65 пациенток детородного возраста (17—39 лет) с функциональным СГА. На основании клинических, гормональных (включая фармакологические пробы) и инструментальных (включая компьютерную и/или магнито-резонансную томографию) исследований, а также длительного (до 5 лет) наблюдения за частью больных, не получавших лечения, у всех обследованных женщин органическая природа СГА исключена. Согласно современным критериям верификации диагноза неопухолевых вариантов [2], андрогенизация протекала у 32 больных в рамках так называемого гипоталамического синдрома (нейроэндокринной формы), у 24 — как синдром гиперандrogenной дисфункции поликистозных яичников, у 9 — по типу идиопатического гирсутизма.

Специальному анализу подвергнуты данные анамнеза о течении полового созревания (последовательности, возрасте и темпах появления вторичных половых признаков и достижения финального роста). По отношению к fazам пубертата охарактеризованы сроки манифестиации основных симптомов, их динамика во время болезни и выраженность к моменту обследования. Гирсутизм оценивали полуколичественным методом Perfuman—Gallwey. Тяжесть МДФ устанавливали по оригинальной балльной шкале (1 балл — гипопотензизм, 1,5 — гипопотенновая дисфункция, чередующаяся с ановуляторными циклами, 2 — ановуляторные циклы, 3 — овсеменорея, 4 — вторичная аменорея, 5 — первичная аменорея). Нормой считали 0 (без МДФ) — 1 балл, под транзиторной ановуляцией подразумевали 1,5 балла, а под хронической — от 2 до 5.

С учетом известного действия андрогенов на пропорции тела, созревание костного скелета и мускулатуру по традиционным методикам проводилась расширенная антропометрия по 10 параметрам (масса тела, рост, размах рук, длина ноги и руки, ширина плеч и таза, окружности грудной клетки, талии и бедер), а также кистевая и становая динамометрия. На основании этих измерений рассчитано 23 относительных пока-

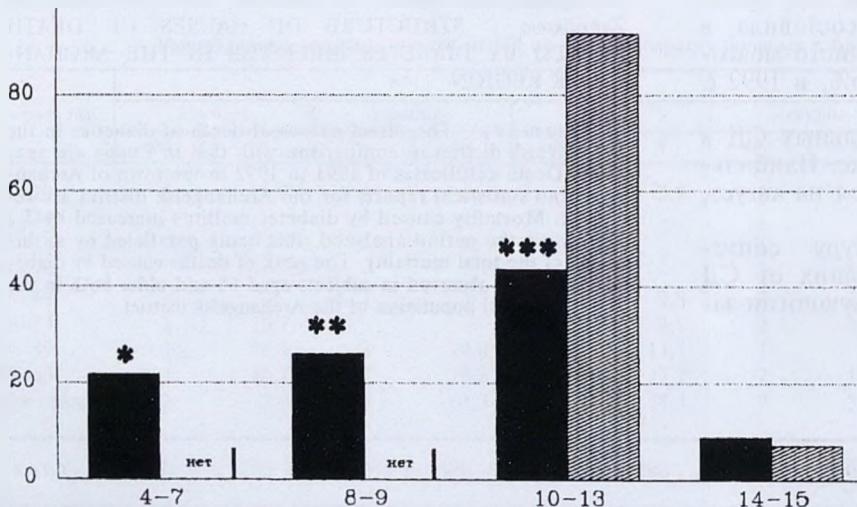


Рис. 1. Возраст пубархе в зависимости от течения пубертата.

По вертикали — количество больных (в %); по горизонтали — возраст начала пахового оволосения (в годах). Достоверность различий указана для ИП (темные столбики) в сравнении с соответствующей возрастной подгруппой ФП (заштрихованные столбики): одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

Таблица 1

Распространенность ИП в зависимости от клинических особенностей СГА

Признак	Количество больных
В зависимости от нозологического варианта:	
а — при гипоталамическом синдроме	13 ($40,6 \pm 8,7$)/32
б — при гиперандrogenной дисфункции поликистозных яичников	10 ($41,7 \pm 10,3$)/24
в — при идиопатическом гирсутизме	0/9
В зависимости от характера менструальной функции:	
г — менструальная дисфункция	23 ($41,1 \pm 6,6$)/56
д — нормальная менструальная функция	0/9
В зависимости от наличия ожирения:	
при ожирении	15 ($34,9 \pm 7,3$)/43
без ожирения	8 ($36,7 \pm 10,5$)/22

Причина. В числителе — число больных с данным признаком (в скобках — процент), в знаменателе — всего обследованных. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$) между группами а—в, б—в и г—д.

зателя, интегрально отражающих особенности конституционального морфотипа и мышечной силы.

Математическая обработка результатов выполнена на ПЭВМ с применением пакета прикладных программ по медицинской статистике "STATGRAPHICS".

Результаты и их обсуждение

В течение полового созревания у женщин с СГА ретроспективно выделены характерные особенности, отличающие его от физиологического. В норме пубертат дебютирует эстрогенизацией молочных желез (телархе), за которой следует появление оволосения лобка [8]. Так он протекал у 42 больных. Но у остальных (35%) этот процесс имел атипичный — инвертированный характер. Очередность вторичных половых признаков была нарушена опережением полового оволосения. Среди них у каждой пятой пубархе начиналось до 8 лет и, по международным критериям, соответствовало преждевременному

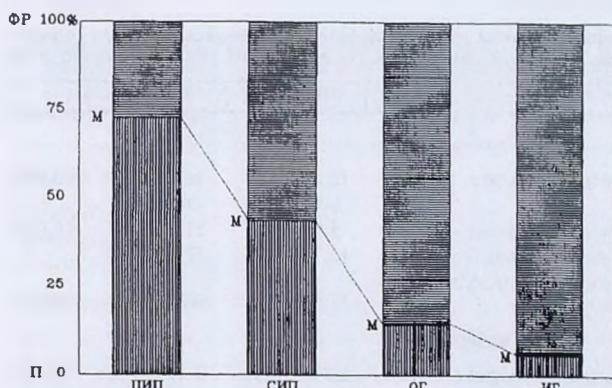


Рис. 2. Характеристика темпов полового и физического развития.

По вертикали — относительный возраст (в %) основных пубертатных признаков (за 0% принят возраст пубархе — П, за 100% — возраст достижения финального роста — ФР; интервал между менархе — М и П отражает длительность "пременархеальной андрогенезации"); по горизонтали — подгруппы больных.

premature или precocious pubarche [10], у каждой четвертой оно возникало в физиологические, но ранние сроки (с 8 до 10 лет) и у половины — своевременно. Данные о распределении больных по возрасту появления полового оволосения (рис. 1) и тот факт, что оно начиналось в отсутствие признаков эстрогенизации у 1/3 из них, служат весомым основанием для сравнительного анализа инвертированного пубертата (ИП) с физиологическим (ФП) даже внутри группы с СГА.

Для решения вопроса о последствиях ИП на формирование определенного варианта СГА прослежены основные черты заболевания у взрослых в зависимости от характера созревания. Оказалось, что исходом ИП становятся те нозологические формы СГА, которые включают МДФ, тогда как идиопатический гирсутизм (с регулярным овуляторным циклом) возникает только после ФП (табл. 1). ИП зафиксирован почти в половине случаев СГА—МДФ, причем одинаково часто при "первичном" и вторичном поликистозе яичников.

Таблица 2

Сведения о возрасте, давности пубертата и данные анамнеза заболевания больных с СГА на момент обследования ($M \pm m$)

Сведения	ПИП ($n = 7$)	СИП ($n = 16$)	ОГ ($n = 33$)	ИГ ($n = 9$)
Возраст больных, годы	$26,0 \pm 2,6$ ИП $26,1 \pm 1,2$	$26,9 \pm 1,5$	$26,8 \pm 1,1$ ФП $26,8 \pm 0,9$	$27,0 \pm 2,2$
Давность пубертата, годы:				
срок после адренархе	$19,6 \pm 2,6$ ИП $16,7 \pm 1,4$	$15,5 \pm 1,6$	$15,0 \pm 1,1$ ФП $15,1 \pm 1,0$	$15,3 \pm 2,3$
срок после менархе	$14,1 \pm 2,6$ ИП $13,9 \pm 1,3$	$13,8 \pm 1,6$	$14,3 \pm 1,1$ ФП $14,5 \pm 1,0$	$14,9 \pm 2,2$
срок после завершения роста	$11,8 \pm 3,6$ ИП $11,5 \pm 1,7$	$11,4 \pm 2,0$	$10,7 \pm 1,2$ ФП $10,6 \pm 1,1$	$10,1 \pm 2,4$
Давность анамнеза, годы				
гирсутизм	$11,3 \pm 2,5$ ИП $9,6 \pm 1,3$	$8,9 \pm 1,4$	$9,2 \pm 1,1$ ФП $9,1 \pm 1,0$	$11,7 \pm 1,2$
МДФ	$12,7 \pm 2,0$ ИП $10,3 \pm 1,0$	$9,3 \pm 1,0$	$9,2 \pm 1,0$	Нет

Причина. В числителе — показатели по подгруппам, в знаменателе — в целом по группе. Все различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 3

Характеристика возраста появления признаков полового созревания, темпов течения пубертата и условных темпов роста ($M \pm m$)

Сведения	ИП (n = 23)	ФП (n = 42)	p
Начало пубертата			
Возраст телархе, годы	12,8 ± 0,5 p < 0,001	11,6 ± 0,2 p = 0,7	< 0,011
Возраст пубархе, годы	9,9 ± 0,6	11,7 ± 0,2	< 0,003
Возраст менархе, годы	12,7 ± 0,3	12,4 ± 0,2	-
Возраст достижения ФР, годы	15,0 ± 0,5	16,6 ± 0,4	< 0,018
Темпы пубертата			
Возраст пубархе (-) возраст телархе	-2,89 ± 0,46	0,17 ± 0,08	< 0,001
Возраст менархе (-) возраст телархе	-0,09 ± 0,34	0,80 ± 0,14	< 0,007
Возраст менархе (-) Возраст пубархе *А	2,80 ± 0,56	0,63 ± 0,12	< 0,001
Возраст ФР (-) Возраст менархе *Б	2,13 ± 0,62	4,45 ± 0,43	< 0,003
Возраст ФР (-) Возраст пубархе *В	4,47 ± 0,82	4,98 ± 0,44	
.А./.В · 100, %	58,13 ± 13,48 (p = 0,4)	9,02 ± 2,62 (p < 0,001)	< 0,001
.Б./.В · 100, %	41,87 ± 13,48	90,98 ± 2,62	< 0,001
Условные темпы роста			
(см/год)	11,13 ± 0,34	10,12 ± 0,22	< 0,012

Примечание. Здесь и в табл. 4–6: ФР — финальный рост.

На основании этих сведений и ныне действующих стандартов полового созревания больные разделены на 2 группы: 1-я — ИП наблюдалась у 7 с преждевременным изолированным пубархе (подгруппа ПИП) и у 16 — с изолированным, но начавшимся в нормальные сроки пубархе (подгруппа СИП); 2-я — ФП отмечен у 33 с гирсутизмом, осложненным МДФ (подгруппа ОГ), и у 9 с неосложненным — идиопатическим гирсутизмом (подгруппа ИГ). К моменту обследования средний возраст пациенток в подгруппах, давность начала пубертата у них и длительность анамнеза основных симптомов не различались (табл. 2). Это позволяет признать выделенные группы сопоставимыми, что значимо для суждения о достоверности данных последующего анализа.

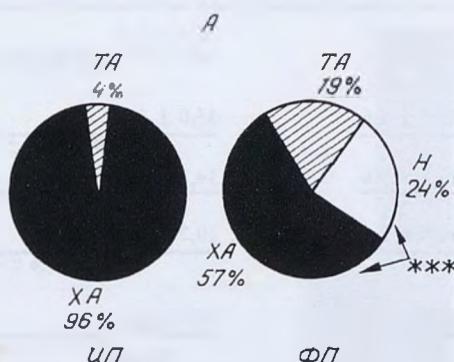


Таблица 4

Динамика формирования и тяжесть основных симптомов СГА на момент обследования в зависимости от течения пубертата ($M \pm m$)

Сведения	ИП	ФП
Гирсутизм		
	n = 23	n = 42
Возраст дебюта, годы		
	17,0 ± 1,0	17,1 ± 0,8
Характеристика дебюта:		
срок после пубархе, годы	7,1 ± 0,9	5,4 ± 0,8
срок после менархе, годы	4,3 ± 1,1	4,8 ± 0,8
срок после достижения ФР, годы	1,7 ± 1,3	0,3 ± 1,1
Гирсуптическое число, балл	25,3 ± 1,6	23,3 ± 1,1
Гормональное число	19,0 ± 1,3	17,5 ± 0,9
Индифферентное число	6,3 ± 0,4	5,9 ± 0,3
Скорость прогрессии гирсутизма, баллы/год	3,80 ± 0,52	4,32 ± 0,68
МДФ		
	n = 23	n = 33
Возраст дебюта, годы		
	15,3 ± 1,2	17,6 ± 1,0
Характеристика дебюта:		
срок после менархе, годы	2,5 ± 1,0	5,2 ± 0,9
срок до дебюта гирсутизма, годы	1,4 ± 0,9	0 ± 0,9
Тяжесть, баллы	3,54 ± 0,22	2,81 ± 0,13
	p < 0,001	

Примечание. Скорость прогрессии гирсутизма рассчитана как частное от деления гирсуптического числа на давность гирсутизма.

В отношении сроков формирования пубертатных изменений установлено, что больные с ИП отличаются более ранней манифестацией пубархе (которое к тому же на 3 года опережает появление эстрогензависимых признаков), более поздним появлением телархе и более ранним достижением конечного роста (табл. 3), тогда как при ФП подтверждено присущее ему почти синхронное начало роста молочных желез и андрогензависимого полового оволосения, за которым с небольшим промежутком (около 8 мес) следует менархе. Хотя первая менструация и возникает в обеих группах в одном и том же возрасте, длительность пременархеальной андрогенизации гонадостата при ИП увеличена более чем в 4 раза (рис. 2).

Линейный рост тела после менархе продолжается при ФП вдвое дольше и завершается на



Рис. 3. Частота и характер менструальной дисфункции в зависимости от течения пубертата (A) и его вариантов (Б).

Н — нормальная менструальная функция, ТА — транзиторная ановуляция, ХА — хроническая ановуляция. Достоверность различий указана по отношению к ИП (A) и ОГ (Б): значения звездочек см. подпись к рис. 1.

Таблица 5

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) между наличием в анамнезе ИП и рядом клинико-анамнестических характеристик обследованных пациенток с СГА ($n = 65$)

Признак	ρ	p
Начало пубертата		
Возраст пубархе	-0,285	0,023
Возраст менархе	+0,314	0,012
Возраст достижения ФР	-0,376	0,008
Темпы соматополового созревания		
Возраст менархе (-) возраст пубархе	+0,911	0,001
Возраст менархе (-) возраст пубархе	+0,458	0,001
Возраст менархе (-) возраст телархе	-0,310	0,014
Возраст достижения ФР (-) возраст менархе	-0,413	0,004
Условные темпы роста	+0,372	0,009
Темпы формирования и тяжесть основных симптомов		
Возраст дебюта гирсутизма (-) возраст пубархе	+0,267	0,033
Тяжесть менструальной дисфункции	+0,440	0,001

П р и м е ч а н и е . Здесь и в табл. 6: жирным шрифтом выделены показатели с сильной связью, обычным — средней силы, курсивом — со слабой связью.

рассчитанных показателей в группах ни по одному из них биоморфотип пациенток с СГА достоверно не различался. Это не опровергает традиционных представлений клиницистов об определенном стереотипе "фигуры" больных с СГА (в сравнении с фемининными пропорциями), но, с другой стороны, андроидное телосложение не имеет особого значения в раннем распознавании "образа" конкретного заболевания.

Больные, имеющие в анамнезе ИП, не отличались от пациенток с ФП по основному признаку СГА — гирсутизму. Сроки его появления, характеристика дебюта, темпы прогрессирования и интенсивность были аналогичными (табл. 4), несмотря на очевидные различия характера пубертата.

Однако анализ другого ведущего симптома заболевания — МДФ — отчетливо доказывает целый комплекс иных проблем и принципиальных отличий в функционировании гонадостата. Оказалось, что при ИП в сравнении с обычным течением полового созревания нарушения менструальной функции формируются значительно чаще (почти всегда, рис. 3), возникают достоверно раньше (через более короткий промежуток времени после менархе, см. табл. 4, рис. 4 и 5) и протекают существенно тяжелее (см. табл. 4, рис. 3 и 4), что, как правило, приводит к бесплодию. Эти факты свидетельствуют о более "грубой" репродуктивной патологии при ИП.

Корреляционный анализ убедительно подтверждает все названные закономерности соматополового созревания и клинического статуса больных в зависимости от характера течения пубертата (табл. 5), а также их взаимосвязь с длительностью пременархеальной андрогенизации (табл. 6). Вызывает особый интерес, что последняя прямо коррелирует с возрастом матери и отца пациенток на момент их зачатия (чем старше

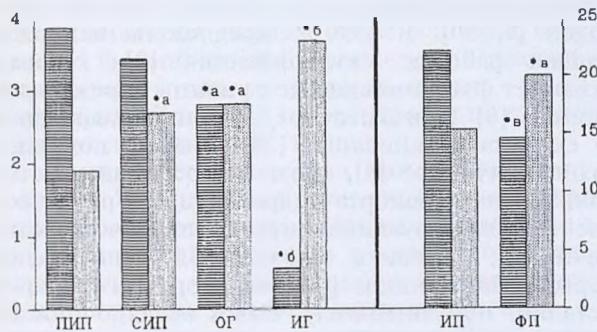


Рис. 4. Тяжесть (светлые столбки) и возраст дебюта МДФ (заштрихованные столбки) в зависимости от течения пубертата.

По вертикали слева — тяжесть МДФ (в баллах), справа — возраст ее дебюта (в годах); по горизонтали — подгруппы в группах. Достоверность (p) указана по отношению к ПИП (a), ПИП, СИП, ОГ (b), ИГ (a). В подгруппе ИГ — сведения только об имеющих МДФ.

1,5 года позже, чем при ИП. Несмотря на это, величина финального роста в группах находится на среднепопуляционном для женщин уровне ($162,4 \pm 0,6$ см; $n = 144$ [1]) и между подгруппами не различается, составляя $163,4 \pm 1,1$ см при нарушенном и $164,9 \pm 1,0$ см при обычном течении пубертата ($p > 0,3$). Складывается впечатление, что на фоне пролонгированной андрогенизации до менархе (ИП) физическое созревание сравнительно ускорено. В этой связи безусловный интерес представляли бы сведения о погодовой динамике роста пациенток в ту пору жизни. Но в их отсутствие (по понятным причинам) мы сочли уместным привлечь расчетные данные об относительных темпах роста (частное от деления роста на его продолжительность). Эта условная величина оказалась при ИП достоверно большей (см. табл. 3). Показатель, естественно, весьма приближен и не отражает всего многообразия сроков и колебаний ростового скачка (spurt), но он подтверждает гипотезу об опережении физического развития на определенном этапе ИП. Эти факты могут оказаться диагностически значимыми уже в детстве.

Что касается антропометрических характеристик, то при тщательном анализе абсолютных и

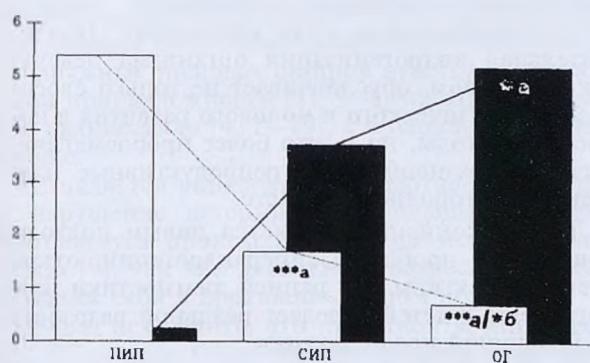


Рис. 5. Скорость формирования МДФ (МДФ-М; темные столбки) в зависимости от длительности пременархеальной андрогенизации (М-П; светлые столбки).

M — менархе, *P* — пубархе.

По вертикали — длительность соответствующего периода (в годах); по горизонтали — подгруппы. Достоверность указана по отношению к ПИП (a), СИП (b); значения звездочек см. подписи к рис. 1.

Таблица 6

Коэффициент корреляции (r) между длительностью премархеальной андрогенизации (продолжительность фазы между пубархе и менархе) и клинико-анамнестическими показателями обследованных пациенток с СГА ($n = 65$)

Признак	r	p
Возраст родителей (к моменту зачатия пробанда)		
Возраст матери	+0,310	0,019
Возраст отца	+0,293	0,032
Средний возраст родителей	+0,315	0,021
Начало пубертата		
Возраст пубархе	-0,803	0,001
Темпы соматополового созревания		
Возраст телархе (-) возраст пубархе	+0,802	0,001
Возраст менархе (-) возраст телархе	+0,457	0,001
Возраст достижения ФР (-) возраст пубархе	+0,427	0,002
Темпы формирования и тяжесть основных симптомов		
Возраст дебюта гирсутизма	-0,311	0,013
Возраст дебюта гирсутизма (-) возраст менархе	-0,370	0,004
Возраст дебюта МДФ (-) возраст менархе	-0,290	0,032
Тяжесть МДФ	+0,367	0,003
Характер отложения жира и мышечная сила		
Окружность талии/окружность бедер (андроидное перераспределение)	-0,251	0,050
Становая сила	+0,406	0,004
Суммарная динамометрия (стан и кисти)	+0,362	0,012
Становая сила/средняя сила кистей рук	+0,352	0,014

родители, тем продолжительнее срок от пубархе до первой менструации), а также определяет у них своеобразие распределения подкожного жира и силу мышц.

Сравнительный анализ ПИЛ и СИП по всему массиву данных продемонстрировал отсутствие значимых различий между больными за исключением разумеющейся разницы возраста дебюта пубархе, которая и легла в основу выделения подгрупп согласно принятым в педиатрической эндокринологии правилам. В связи с этим становится очевидной однотипность этих состояний не только по клиническим проявлениям, но и по негативному прогнозу на репродуктивное здоровье. Изолированное пубархе в обеих подгруппах является, по-видимому, псевдопубертатным признаком и служит своеобразной "клинической маской" истинного полового созревания, которое наступает значительно позднее, протекает по особому и завершается формированием типичного СГА. Поэтому дальнейшая расшифровка причин и механизмов изолированного пубархе представляется логичной при рассмотрении данного феномена в рамках единого патологического симптомокомплекса.

В последние годы ПИП интенсивно изучается детскими эндокринологами за рубежом. Выделены две клинические формы: типичная (ПИП, преждевременное аксилярное оволосение, acne vulgaris, специфический запах тела и др.) и атипичная (те же признаки в сочетании с вирилизацией клитора). Установлено, что этот синдром представлен группой гетерогенных сос-

тоянний с различной этиопатогенетической природой [6, 10]. В 1990 г. предложена наиболее полная рабочая классификация [9], которая включает функциональные причины (преждевременное [6] и избыточное/усиленное адренархе — exaggerated adrenarche [7], синдром поликистозных яичников [5], аномалии рецепции, метаболизма и транспорта андрогенов) и органические (вирилизирующие опухоли надпочечников/яичников, варианты врожденной гиперплазии коры надпочечников [4], гиперкортицизм, акромегалия, пролактинома). Нами недавно описан случай ПИП у девочки с соматотропин-пролактинсекретирующей опухолью гипофиза [3]. Считают, что своевременное гонадархе отличает функциональные формы ПИП от опухолевых [10]. Но в пока единственном и непродолжительном проспективном исследовании [5] у половины девочек с функциональным ПИП к 15 годам установлено появление СГА и МДФ. Сообщений, посвященных изучению более длительного катамнеза с оценкой детородного прогноза, мы не нашли. Отсутствуют также сведения о лицах с изолированным пубархе после 8 лет. Вместе с тем в нашем ретроспективном исследовании СГА—МДФ встречаемость СИП вдвое больше, чем ПИП, а их суммарная частота составила 41%, что в 10 раз превышает распространенность в популяции девочек допубертатного возраста (собственные данные). Многократная концентрация ИП в структуре гиперандрогении у взрослых, вероятно, неслучайна и носит закономерный характер.

Все это позволяет впервые сформулировать концепцию о патологическом характере ИП независимо от сроков его начала и признать изолированное пубархе предвестником, первым и самым ранним симптомом (еще в детстве) манифестиации более тяжелых нозологических вариантов СГА, когда преждевременная и избыточная андрогенизация осложняется впоследствии ановуляторной дисфункцией яичников и инфертальностью. Одним из возможных факторов, определяющих чаще и скорее возникающее, а также тяжелее протекающее повреждение гонадостата при ИП, служит длительность патологического воздействия мужских половых гормонов на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему на доменархеальном этапе созревания. Продолжительная андрогенизация организма девочки, таким образом, обусловливает не только своеобразие ее физического и полового развития в подростковые годы, но и, что более проблематично, вызывает разнообразные репродуктивные нарушения в детородном возрасте.

Данная концепция является новым подходом в изучении проблемы гиперандрогении, открывает перспективы для ранней диагностики патологии еще у детей и делает реальной разработку ее первичной профилактики.

Выводы

1. У 41% женщин с гиперандрогеней, осложненной репродуктивными нарушениями, в анамнезе установлено патологическое течение полового созревания в виде изолированного пубархе.

2. При ИП в связи с пролонгированной андрогенизацией до менархе повышен риск более раннего формирования хронической ановуляции, в связи с чем детородный прогноз неблагоприятный. Клиника гиперандрогенеза от типа полового созревания не зависит.

3. Хронологические сроки манифестации пубархе при ИП не имеют принципиального диагностического значения. Девочки с изолированным половым оволосением независимо от возраста подлежат обследованию у эндокринолога для установления причины гиперандрогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические указания по нормативам физического развития детей г. Москвы от рождения до 17 лет. — М., 1972. — С. 16.
2. Шилин Д. Е. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 6. — С. 39–45.
3. Шилин Д. Е., Сичинава И. Г. // Там же. — 1995. — № 3. — С. 28–29.
4. Del Balzo P., Borrel P., Cambiaso P. et al. // Horm. Res. — 1992. — Vol. 37, N 4–5. — P. 180–184.
5. Ibanez L., Potau N., Virdis R. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76, N 6. — P. 1599–1603.
6. Kulin H. E. // Endocrinology. 2-nd Ed. — Philadelphia, 1989. — Vol. 3. — P. 1873–1899.
7. Lucky A. W., Rosenfield R. L., McGuire J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62, N 5. — P. 840–848.
8. Odell W. D. // Endocrinology. 2-nd Ed. — Philadelphia, 1989. — Vol. 3. — P. 1860–1872.
9. Rosenfield R. L. // Pediatr. Clin. N. Amer. — 1990. — Vol. 37, N 6. — P. 1333–1358.

10. Siegel S. F., Finegold D. N., Urban M. D. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 239–247.

Поступила 29.03.95

D. Ye. Shilin - RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF THE COURSE OF PUBERTAL PERIOD IN ANDROGYNY

Summary. The course of sexual maturation and specific features of the clinical status were retrospectively studied in 65 women aged 17 to 39 with functional variants of androgyny in order to detect the earliest symptoms of nontumorous androgyny which debuts, as a rule, during the pubertal period. The androgenous syndrome was combined with menstrual dysfunction in 56 patients and coursed as idiopathic hirsutism (with regular biphasic cycle) in 9. Twenty-three (41%) patients of those with menstrual dysfunction, but none of those with the normal cycle, had a history of inverted puberty which started by isolated pubarche. In contrast to patients with normal puberty, inverted puberty was associated with earlier pubarche, late thelarche, and similar terms of menarche, the duration of the premenarche androgenization being prolonged almost five-fold (2.8 ± 0.6 years in patients with inverted puberty vs. 0.6 ± 0.1 years in the rest, $p < 0.001$). Despite an earlier cessation of growth in inverted puberty, the final height was the same, no matter what the type of puberty. The characteristics of hirsutism were likewise the same, but menstrual dysfunction in patients with inverted puberty was reliably more incident, started earlier, and ran a more grave course (almost always with chronic anovulation). Pubarche was preterm (before the age of 8 years) in 7 patients with inverted puberty and delayed in 16, no differences of any kind being detected between the two groups. A concept on the pathologic type of inverted puberty has been formulated for the first time. Despite the period of its onset, isolated pubarche leads to prolonged androgenization of gonadostat to menarche, this involving a high risk of formation of still more grave nosologic variants of the androgynous syndrome complicated by fertility disorders.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.885-055.3-076.5-078.33

Г. И. Козлов, С. Ю. Калинченко, Б. Ю. Слонимский, Л. Ф. Курило, Н. С. Абакумова, Е. В. Мхитарова, Л. В. Шилейко

КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ТРАНССЕКСУАЛИЗМОМ¹

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Медико-генетический научный центр (дир. — член-корр. РАМН В. И. Иванов) РАМН, Москва

Достижения медицинской науки (эндокринологии, генетики, сексопатологии и др.) последних десятилетий позволили расширить возможности изучения патогенеза многих заболеваний. Вместе с тем работ, касающихся механизмов развития транссеексуализма (ТС) — заболевания, при котором происходит несоответствие характера наружных половых органов чувству своей половой принадлежности [1], в зарубежной литературе крайне мало [4, 7–10], а в нашей стране нет вообще.

ТС является уникальной патологией, поскольку нарушение детерминации половых центров гипоталамуса происходит, по-видимому, пренатально [9], так как дети уже в возрасте 2–3 лет ощущают себя в противоположном поле.

Нельзя исключить, что причиной возникновения ТС может быть генная мутация, что подтверждается возникновением ТС у монозиготных близнецов, которым было проведено HLA-типи-

рование [11]. В ЭНЦ РАМН также наблюдаются две сестры (монозиготные близнецы), желающие сменить пол.

Некоторые исследователи [5] считают, что в основе возникновения ТС лежат ферментные дефекты надпочечников у матери, приводящие в сочетании со стрессовой ситуацией во время беременности к повышению уровня андрогенов, под действием которых происходит детерминация половых центров гипоталамуса по мужскому типу у плода женского генетического и гонадного пола [5]. Однако если придерживаться этой точки зрения, то нет объяснения возникновению мужского ТС.

Таким образом, вопрос об этиологии и патогенезе ТС до сих пор остается нерешенным, что и послужило поводом для настоящего исследования.

Материалы и методы

Обследованы 12 больных женским ТС (по типу женщина—мужчина) в возрасте от 21 года до 43 лет и 3 больных мужским ТС (по типу мужчина—женщина) в возрасте 24, 26 лет и 31 года. У всех пациентов диагноз ТС подтвержден в отделении НИИ психиатрии Минздравмедпрома РФ после

¹ Данная работа выполнена при частичной поддержке ГНТП РФ "Приоритетные направления генетики", проект 6.15.



Гистологическая картина овариальной ткани через 1 год от начала андрогенотерапии у больной Ч.

а — в корковом слое яичника имеются 2 примордияльных фолликула с признаками дегенерации; б — имеются 2 кистозно-перерождающихся полостных фолликула; обильное кровенаполнение кровеносных сосудов всех компонентов яичника.

прохождения стационарного обследования и психиатрической экспертизы.

Цитогенетическое и, при возможности, гаметологическое исследования были проведены в лаборатории генетики нарушений репродукции (руководитель — проф. Л. Ф. Курило) НИИ клинической генетики Медико-генетического научного центра РАМН.

Уровень гормонов в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа стандартными антисыворотками в гормональной лаборатории (руководитель — проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ РАМН.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза осуществлялось в отделении функциональной диагностики (руководитель — доктор мед. наук В. Я. Игнатков) ЭНЦ РАМН.

Результаты и их обсуждение

Из 12 больных женским ТС оказалось возможным провести цитогенетическое обследование только у 6 больных. У всех обследованных больных выявлен нормальный кариотип — 46 XX (соответствующий женскому гонадному полу), без нарушения числа и структуры хромосом.

Фенотип у всех пациентов до начала андрогенотерапии: женское телосложение — узкий плечевой пояс, широкий таз, умеренно развитая мускулатура, оволосение лобка и подмыщечных впадин — по женскому типу, умеренный гипер-

трихоз на ногах и руках, размеры матки и яичников у 6 (50%) больных соответствовали возрастной норме, у 6 (50%) больных отмечался половой инфантилизм (размеры матки и яичников при осмотре гинекологом и при УЗИ органов малого таза уменьшены).

При исследовании уровня гормонов в плазме крови — ЛГ, ФСГ, пролактина (ПРЛ), эстрадиола (E_2), тестостерона (Т), кортизола (К), 17-оксипрогестеронапроната (17-ОПК) — выявлено, что за исключением уровня Т все гормональные показатели находились в пределах возрастной нормы (до начала гормонального лечения). Уровень Т в плазме крови у больных женским ТС до начала андрогенотерапии при статистической обработке полученных данных ($M \pm m$) достоверно, в 1,3 раза, отличался от среднего значения, определяемого у здоровых женщин, и составлял 1,05—3,51 нмоль/л (при норме для женщин 0,8—2,7 нмоль/л).

При УЗИ органов малого таза у 3 (25%) из 12 больных женским ТС до начала андрогенотерапии были обнаружены мелкокистозные изменения овариальной ткани. Через 1 год и более от начала андрогенотерапии при повторном УЗИ органов малого таза уже у всех 12 больных были обнаружены мелкокистозные изменения овариальной ткани (уровень андрогенов в плазме крови у всех больных с женским ТС через год после начала андрогенотерапии соответствовал показателям, характерным для здоровых мужчин, и составил 13—33 нмоль/л). В этот же период на фоне андрогенотерапии было проведено гистологическое исследование яичников (см. рисунок) у 3 больных.

В корковом слое резецированных яичников выявлены единичные примордиальные фолликулы с признаками дегенерации (у 1 больной женским ТС) или отсутствие примордиальных фолликулов (у 2 больных с женским ТС). У всех больных были выявлены кистозно-перерожденные полостные фолликулы диаметром до 5,5 мм.

По-видимому, одной из причин угнетения фолликулогенеза у больных женским ТС с исходно нормальной ультразвуковой картиной овариальной ткани (в нашем наблюдении 9 из 12 больных) можно считать длительное воздействие андрогенов, поскольку все пациенты на протяжении от 1 года до 3 лет получали сустани-250, андрогенный препарат пролонгированного действия (250 мг внутримышечно 1—2 раза в месяц).

Для выяснения причин исходной, до начала андрогенотерапии, мелкокистозной дегенерации овариальной ткани, которая, согласно ультразвуковой картине, была обнаружена у 3 больных женским ТС, необходимо дальнейшее изучение и накопление фактов. Учитывая повышенный уровень Т в плазме крови у больных женским ТС до начала андрогенотерапии, у данных 3 больных нельзя исключить наличие синдрома склерокистозных яичников (СКЯ). Причина "исходного" развития СКЯ при женском ТС, по нашему мнению, аналогична механизму возникновения олиго- или азооспермии у больных с мужским ТС [2] и заключается в том, что больные ТС с детства находятся в состоянии хронического стресса. Наши данные о высокой ассоциированности женского ТС и СКЯ соответствуют данным других

авторов [6], согласно которым СКЯ встречается у больных женским ТС в 30% случаев, тогда как распространенность СКЯ среди женщин детородного возраста составляет лишь 5%.

Данные цитогенетического исследования у 3 больных мужским ТС: кариотип 46 XY, соответствующий мужскому гонадному полу, число и структура хромосом не изменены.

Фенотип (до начала эстрогенотерапии): мужское телосложение, широкий плечевой пояс, узкий таз, хорошо развитая мускулатура; оволосение по мужскому типу, на лице оволосение скудное; величина яичек и полового члена в пределах возрастной нормы.

При исследовании уровня гормонов — ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Т, E_2 , К, 17-ОПК — в плазме крови (до начала эстрогенотерапии) изменений не обнаружено.

У 2 больных мужским ТС (до начала эстрогенотерапии) был проведен анализ спермограммы и была обнаружена олигоастенотератозооспермия, что соответствует ранее полученным нами данным о характере нарушения сперматогенеза у больных мужским ТС [2].

Применение разработанного нами ранее [3] количественного кариологического анализа состава незрелых половых клеток из эякулята свидетельствует об угнетении сперматогенеза, его частичной блокаде на стадиях профазы I митоза до пахитены и интенсивной дегенерации незрелых половых клеток у больных мужским ТС.

Вопрос об "исходной" (до начала эстрогенотерапии) олигоастенотератозооспермии преждевременен и требует дальнейшего накопления фактов и их изучения.

Выводы

1. Проведенное клинико-цитогенетическое обследование группы больных мужским и женским ТС показало наличие нормального кариотипа, без нарушения числа и структуры хромосом.

2. Анализ гонад и гамет позволил установить нарушение сперматогенеза до начала гормонального лечения у 100% больных мужским ТС и угнетение фолликулогенеза у 25% больных женским ТС до начала гормонального лечения.

3. Проведение андрогенотерапии у больных с женским ТС приводит к подавлению фолликулогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильченко Г. С. Сексопатология: Справочник. — М., 1990. — С. 229—233.
2. Козлов Г. И., Калинченко С. Ю., Слонимский Б. Ю. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 3. — С. 28—29.
3. Курило Л. Ф., Любашевская И. А., Дубинская В. Г., Гаева Т. Н. // Урол. и нефрол. — 1993. — № 2. — С. 45—47.
4. Bardin C. W., Catterall J. F. // Science. — 1981. — Vol. 211. — P. 1285—1294.
5. Dörner G. // J. endocr. Invest. — 1990. — Vol. 13, N 2. — P. 13.
6. Futterweit W. // Arch. Sex. Behav. — 1986. — Vol. 15, N 1. — P. 69—78.
7. Gooren L. J. C. // Psychoneuroendocrinology. — 1990. — Vol. 15, N 1. — P. 3—14.
8. Heiko F. L. // Clin. Endocr. — 1982. — Vol. 11, N 3. — P. 670—681.
9. MacLusky M. J., Nastolin F. // Science. — 1981. — Vol. 211. — P. 1294—1303.
10. Toran-Allerand C. D. // Brain Res. — 1980. — Vol. 189. — P. 413—427.

Поступила 19.04.95

G.I. Kozlov, S.Yu. Kalinchenko, B.Yu. Slonimsky, L.F. Kurilo, N.S. Abakumova, Ye.V. Mkhitarova, L.V. Shileiko — CLINICAL AND CYTOGENETIC EXAMINATIONS OF PATIENTS WITH TRANSSEXUALISM

Summary. Patients with male and female transsexualism were examined using clinical, cytogenetic, gametological and

morphological methods. All patients were shown to possess normal karyotype without disorders in chromosome number or structure. Signs of sclerocystic ovaries were detected in 25% of patients with female transsexualism before treatment; after androgen therapy of 1 to 3 years signs of sclerocystic ovaries and folliculogenesis suppression were observed in 100% cases. All the patients with male transsexualism presented with spermatogenesis in the form of oligoasthenoteratozoospermia and degeneration of immature sex cells before therapy.

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© З. И. ЛЕВИТСКАЯ. 1996

УДК 616-008.923.2-02:616.61-007.61-055.78

З. И. Левитская

СИНДРОМ БАРТЕРА У ГОМОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ

ММА им. И. М. Сеченова

Синдром Бартера характеризуется гиперренинемией на фоне гиперплазии юкстагломерулярных клеток, гиперальдостеронией, дефицитом калия, метаболическим алкалозом, резистентностью сосудов к ангиотензину.

Впервые это заболевание было описано J. Bartter и соавт. в 1992 г. [4].

Изучение патогенетических аспектов этого заболевания позволило ряду авторов [4, 6] высказать мнение, что данный синдром связан с аутосомно-рецессивным наследованием, при котором может отсутствовать чувствительность сосудов к прессорному эффекту ангиотензина II, нарушающая почечная реабсорбция натрия и хлора, увеличиваться почечная продукция простагландинов Е. Не исключен первичный почечный дефект, вызывающий потерю калия почками, либо двусторонняя адреналэктомия полностью не уменьшает гипокалиемию [1]. Однако установить первичный генетический дефект не всегда возможно.

Клинические симптомы данного заболевания характеризуются адинамией, полиуреей, полидипсией, головной болью, иногда рвотой. Артериальное давление при этом нормальное или даже пониженное. У детей отставание отставания умственного и физического развития [6].

Патофизиология клинических симптомов обусловлена либо наследственным нарушением канальцевой реабсорбции калия и вторично — натрия вследствие ферментативного дефекта стенки канальцев, либо резистентностью клеток-мишеней к действию ренина, ангиотензина и альдостерона, продукция которых нарастает вследствие нарушенного механизма обратной связи [6].

В зарубежной литературе описание данного синдрома встречается довольно редко, в отечественной литературе подобного сообщения мы не нашли. Этот факт явился основанием для опубликования подобного клинического синдрома у гомозиготных близнецов — братьев А. и Д. 1967 года рождения, которые находились под наблюдением в течение 3 лет.

Из анамнеза известно, что дети родились в асфиксии от 2-й беременности (1-я закончилась выкидышем), протекавшей с токсикозом и угрозой выкидыша во второй половине. Масса тела у А. была 2400 г, длина 44 см, у Д. — соответственно 2500 г и 50 см. С первых месяцев жизни наблюдалось отставание психомоторного развития, имелись диспептические явления, стоматит. В 1,5 года у братьев отмечены фебрильные судороги, далее возникновение припадков не связывалось с гипертермией. С 4 лет замечены нарушения походки и гиперкинезы рук. Стал скучнеть речевой запас и к 7 годам мальчики стали немыми. Был поставлен диагноз: детский ишеребральный паралич. В 9-летнем возрасте диагноз был сменен на лизинемию. К 15 годам братья были обездвижены из-за высочайшего тонуса мышц. Число малых и больших припадков в день насчитывалось десятками, степень психического отставания — идиотия. Отмечалась прогрессирующий афтозный стоматит и язвенный колит. Применявшаяся с 1,5 лет жизни всевозможная противоэпилептическая терапия была не только неэффективной, но резко ухудшила состояние больных. Снижение числа пароксизмов отмечалось у Д., когда в 9-летнем возрасте по поводу абсцедирующей

пневмонии ему производилось внутривенное капельное введение физиологического раствора.

Мати больных отмечала полноту, но диурез не измерялся, корреляция между количеством выпитой и выделенной жидкости не проводилась. Жажда у больных отсутствовала.

Ранее в Институте медицинской генетики АМН СССР и НИИ неврологии АМН СССР у больных были исключены наследственные аминоацидопатии, липидозы, лейкодистрофии, иммунодефицитные состояния, хромосомная патология, болезнь Коновалова — Вильсона.

В 18 лет а НИИ неврологии был поставлен следующий диагноз: резидуальные явления раниего органического поражения головного мозга, олигофрения (степень идиотии), микроцефалия, полиморфный эпилептический синдром. Экстрапирамидный синдром.

В начале наблюдения наших пациентов была следующая клиническая картина: кожные покровы серо-землистого цвета с выраженной сухостью и снижением тургора, стрии на ягодицах и бедрах.

Афты на деснах, языке, слизистой щек и губ, выраженное сплющивание, у обоих умеренная микроцефалия, глубокопосаженные глаза, крупный нос, прогнатия, "готическое" небо, удлиненная грудная клетка с острым эпигастральным углом, широко расставленные соски, резко выражена экскавация стоп.

Неврологический статус практически одинаков у обоих братьев: оба бездвижны из-за высокого тонуса мышц. А. пребывал в лежачем положении, в "эмбриональной" позе. Д. был способен передвигаться с посторонней помощью. Речь отсутствовала. Обращенную речь не понимали, инструкции не выполняли. За молоточком глазами следили. Значительно повышен тонус по экстрапирамидному типу в мышцах рук и ног (больше в сгибателях). Полноту разогнуть руки и ноги не удается. Сухожильные рефлексы равные с обеих сторон, средней живости. Патологических рефлексов нет.

У обоих гиперкинезы, чередующиеся с мелкоамплитудным дрожанием рук. За сутки число пароксизмов (абсансы) доходит до нескольких десятков с полиморфной картиной припадков.

Соматически без выявляемой патологии, кроме упорных запоров, АД в пределах нормы.

Рентгенограмма черепа: плоский фронтальный гиперостоз. Гиперплевмотизация пазух основания. Турецкое седло малых размеров, инфантального типа.

Из полученных результатов обследования в ИЭМ АМН СССР (С.-Петербург) мы обратили внимание на повышенный уровень гематокритного числа (А. 68%, Д. 63%) и высокое количество в крови эритроцитов и содержание гемоглобина, что свидетельствовало о повышенной вязкости крови.

Были отменены противоэпилептические препараты (дилантин, фенобарбитал), диакарб и назначено внутривенное капельное вливание физиологического раствора с 50 до 400 мл в сутки. После вливаний у больных отмечены снижение числа пароксизмов до 1—2 в день (абсансы), нормализация состояния слизистой и регулярности стула, наметилась тенденция к снижению тонуса мышц и расширению двига-

Биохимические показатели водно-солевого обмена больных А. и Д.

Показатели	Норма	Больной А.		Больной Д.	
		1	2	1	2
Объем циркулирующей плазмы, м ²	2,50	1,25	-	1,33	-
Объем внеклеточной жидкости, м ²	12,00	5,18	-	5,47	-
Альдостерон, $\frac{\text{нг}}{\text{мл}}$	15,0 – 150,0	0,17	137,98	17,62	127,29
	8 – 41	48,5	91,24	79,3	100,5
Вазопрессин, нмоль/л	2,07–6,22	5,67	0	4,34	4,72
Активность ренина, нг/мл/ч	0,20–2,28	3,10	0,542	8,90	0,111
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	44,00–97,00	92,00	92,00	88,00	-
Натрий в эритроцитах, ммоль/л	13,00–21,00	65,00	16,50	78,00	16,90
Калий в эритроцитах, ммоль/л	79,00–99,3	35,70	82,00	46,00	79,60
Натрий, $\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}$	135,00 – 150,00	123,00	145,60	127,00	139,00
	130,00 – 260,00	43,90	88,30	44,80	78,30
Калий, $\frac{\text{ммоль}}{\text{л}}$	3,50 – 5,00	4,60	4,70	5,10	4,10
	25,88 – 76,74	7,67	18,85	8,69	14,32
Осмолярность, $\frac{\text{мосм/л}}{\text{мосм/л моча}}$	280,0 – 295,00	283,00	277,00	273,00	278,00
	500,00 – 90,00	474,00	396,00	223,00	170,00

При мечание. Без (1) и на фоне (2) применения поваренной соли 4–5 г в день дополнительно к пище; в числителе — показатели сыворотки, в знаменателе — экскреции.

тельной активности. Особенно это было у А., который стал пытаться самостоятельно садиться. Гематокритное число снизилось до 40–41%.

Улучшение состояния братьев на фоне гидратации побудило нас к детальному исследованию водно-солевого обмена.

До начала терапии выявлено следующее: на фоне уменьшения объема внеклеточной и циркулирующей жидкости отмечались снижение уровня натрия в плазме и нормальная концентрация калия. В то же время в эритроцитах отмечалось значительное снижение содержания калия и повышенное уровня натрия. Активность ренина плазмы была повышенна, концентрация альдостерона в моче повышена, а в крови снижена.

С учетом изложенных данных больным был назначен хлорид натрия в дозе до 9 г в сутки с дозированым приемом жидкости, периодически, в зависимости от величины диуреза, дополнительно назначался ДОКСА от 1 до 1,5 мг в сутки, значительно была расширена белковая диета.

В течение последующих 4 мес наблюдалась регрессия патологических симптомов: у Д. (с менее тяжелым состоянием) нормализовался тонус мышц; он стал самостоятельно держать чашку в руках и пить из нее, появился признаки понимания элементарных просов. У А. снизился тонус мышц, он стал способен сидеть на табурете без поддержки, ест сидя. Число абсансов насчитывается 1–2 раза в неделю, большие пароксизмы исчезли. Кожные покровы стали эластичными, нормальной окраски, нормализовался тургор кожи и мышц, исчезли стрии. Появился хороший аппетит и возможность расширения диеты. Ранее любые виды белковой и фруктово-овощной пищи провоцировали появление пароксизмов. Стул стал нормальной консистенции, регулярным. Появилась жажда и "натриевый" аппетит. Постепенно стали уменьшаться гиперкинезы и затем исчезли. Стали самостоятельно ходить, проявлять эмоции. Речь не восстановилась. АД оставалось в пределах нормы.

Исследование уровня натрия и калия в крови и эритроцитах показало его нормализацию. Активность ренина плазмы снизилась до нормы и нормализовались показатели альдостерона плазмы с увеличением альдостеронурии.

Однако осмолярность плазмы и мочи оставалась ниже нижней границы нормы, что способствовало уменьшению концентрации вазопрессина у брата с более выраженным водно-электролитным нарушением.

Результаты исследования приведены в таблице.

Таким образом, у гомозиготных близнецов имелась клиника обезвоживания с судорожным синдромом на фоне норм

мального АД, резкое отставание в умственном развитии до степени идиотии. При лабораторных исследованиях отмечались гиперрениемия, гиперальдостеронурия, дефицит калия в клетке, алкалоз (щелочная реакция мочи на фоне гипоизостенурии), снижение объема циркулирующей и внеклеточной жидкости, снижение уменьшения гломерулярной фильтрации для электролитов как компенсаторный вариант [2]. Все эти данные свидетельствуют о нарушении водно-электролитного обмена, связанного скорее всего с нарушением чувствительности альдостероновых рецепторов.

Несмотря на снижение объема циркулирующей жидкости, у больных наблюдается снижение осмолярности не только мочи, но и крови. Последнее обстоятельство обусловлено гипонатриемией, которая может быть результатом дефицита действия альдостерона, так как увеличение уровня натрия под действием альдостерона происходило за счет внутриклеточной фракции [3]. Увеличение содержания натрия в эритроцитах с одновременным снижением уровня калия подтверждает это. Увеличение содержания альдостерона в крови способствовало нормализации уровня электролитов в крови и эритроцитах.

В заключение необходимо отметить важность исследования показателей водно-электролитного обмена у больных с эпилептиформными пароксизмами и признаками хронического обезвоживания. При этом диагностически важным является первую очередь исследование гематокритного числа, электролитов в крови, эритроцитах и моче, осмолярности плазмы.

ЛИТЕРАТУРА

- Бреннер Б. М., Стейн Дж. Г. Гормоны и почки: Пер. с англ. — 1983. — С. 34.
- Ролс Б. Д., Ролс Э. Г. Жажда: Пер. с англ. — М., 1984.
- Фролькис В. В., Верхратский Н. С., Майдич Л. В. // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 1. — С. 63–66.
- Bartter J. C., Pronove P., Gill J. R. et al. // Amer. J. Med. — 1962. — Vol. 33. — P. 811–820.
- Bordette J. J., Stein J. H. // Contemporary Issues in Nephrology / Eds B. M. Brenner, J. H. Stein. — New York, 1978. — Vol. 2. — P. 50–56.
- Trubestein G. K., Werning C., Stadelman O. et al. // Munch. med. Wschr. — 1972. — Bd 114. — S. 635–640.

Поступила 17.03.95

© Г. А. ГЕРАСИМОВ. 1996

УДК 616.441-085.357-036.8

Г. А. Герасимов

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ТИРОКСИНА БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В РОССИИ (ЛЕКЦИЯ)

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Тироксин относится к числу 13 наиболее часто выписываемых препаратов в США. Еще более часто назначается тироксин больным в ряде стран Западной Европы, где вследствие йодного дефицита имеется высокая распространенность заболеваний щитовидной железы. Показанием к применению тироксина является либо обычная заместительная терапия у больных гипотиреозом, либо блокирование секреции тиреотропного гормона (ТТГ) у больных узловым зобом или после операции по поводу рака щитовидной железы.

Гипотиреоз относится к числу распространенных заболеваний: по данным зарубежных авторов, им страдают от 1,5 до 2% женщин и около 0,2% мужчин. Среди лиц старше 60 лет распространенность гипотиреоза еще выше: до 6% женщин и 2,5% мужчин имеют уровень ТТГ, в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы. По данным зарубежных исследований, проведенных в зонах без йодного дефицита (Великобритания), узлы щитовидной железы встречаются у 0,8% мужчин и 5% женщин, причем частота узлов увеличивается после 45 лет. В зонах с дефицитом йода в биосфере, к которым относится подавляющая часть территории России, частота узлового зоба у женщин репродуктивного возраста достигает 10% и более. Рак щитовидной железы является наиболее распространенной эндокринной локализацией злокачественных опухолей. В 1984 г. в США было зарегистрировано 10 000 новых случаев рака щитовидной железы.

В течение длительного времени подбор доз тироксина для заместительной и супрессивной терапии носил чисто эмпирический характер и основывался в основном на клинических признаках: динамике массы, пульса, исчезновении явлений миокседемы и т. д. В настоящее время существуют объективные методы контроля дозы тироксина.

Интерпретация результатов исследования уровня ТТГ более подробно описана в другой нашей лекции. Можно лишь сожалеть, что определение уровня ТТГ чувствительным методом доступно лишь сравнительно небольшому числу пациентов, живущих в больших городах, где имеются соответствующим образом оборудованные гормональные лаборатории. Целью заместительной терапии является поддержание уровня ТТГ в пределах границ нормы, тогда как супрессивная терапия подразумевает использование избыточной дозы тироксина, подавляющей уровень ТТГ ниже границы нормы, что может сопровождаться появлением более или менее выраженных клинических и лабораторных симптомов тиреотоксикоза. Ниже будет более подробно сказано, что применение избыточных доз тироксина не является полностью безвредным. Вместе с тем ряд зарубежных исследователей продемонстрировали, что до 50% больных гипотиреозом получали избыточную дозу тироксина, о чем свидетельствовал сниженный ниже нормы уровень ТТГ в крови. Клинический опыт терапевтического отделения ЭНЦ РАМН свидетельствует также о том, что в нашей стране значительная часть больных получают неадекватно низкие дозы препарата тироксина, что особенно спрашивливо для пациентов с узловыми формами зоба. Часто встречаемое на практике назначение 25–50 мкг тироксина больным с узловым зобом (без предварительного определения уровня ТТГ в крови) вряд ли можно назвать целесообразным.

Тиреоидные гормоны и регуляция их секреции. Тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) содержат в своем составе соответственно 4 и 3 атома йода. T_4 продуцируется только тканью железы. В состоянии эутиреоза только 20% T_3 продуцируется в щитовидной железе, а 80% образуется путем монодейодирования T_4 . При этом около 40% T_4 дейодируется в печени и почках ферментом дейодиназой I типа, относящимся к группе селенопротеинов. Физиологический эффект тиреоидных гормонов осуществляется за счет T_3 , который проникает в

ядро клетки, связывается с ядерным рецептором и регулирует транскрипцию генов. Установлено, что в клетках печени, почек, скелетной мускулатуры и сердца действует T_3 , проникающий в цитоплазму, а затем в ядро из плазмы крови. Наряду с этим в клетках гипофиза и ЦНС присутствует фермент дейодиназа II типа, который обеспечивает переход T_4 в T_3 непосредственно внутри этих клеток. Таким образом, в периферических тканях действует преимущественно T_3 , а гипофиз и клетки ЦНС чувствительны как к T_4 , так и к T_3 .

Чувствительные методы определения ТТГ в крови. Современные методы иммуноанализа как минимум в 10 раз более чувствительны, чем классические радиоиммунологические методы. Достоинством их является то, что они позволяют с высокой точностью определять низкие концентрации ТТГ и дифференцировать подавленный уровень ТТГ от нормального. Более того, в большинстве случаев отпадает необходимость проведения пробы с тиролизерином (ТРГ), поскольку между базальным уровнем ТТГ и его реакцией на ТРГ существует прямо пропорциональная зависимость. Единственным исключением являются случаи гипотиреоза так называемого "центрального" генеза (поражение на уровне гипофиза и/или ЦНС), при которых уровень ТТГ может быть сниженным, нормальным или даже повышенным. Хотя отдельные фирмы-производители наборов могут давать свои собственные нормы для уровня ТТГ, большинство специалистов сходятся на том, что нормальным следует считать уровень ТТГ 0,5–5,0 мЕД/л. Ниже представлены наиболее частые причины низкого уровня ТТГ в крови.

Заболевания:

— автономная функция щитовидной железы (узловой токсический зоб, субклиническое протекание диффузного токсического зоба);

— тяжелое соматическое заболевание;

— высокий уровень хорионического гонадотропина (I триместр беременности, токсикоз беременных, беременность с пузырным заносом, хорионкарцинома);

— после лечения тиреотоксикоза, безболевого или послеродового тиреоидита;

— "центральный" (вторичный или третичный) гипотиреоз.

Лекарственные средства:

— лечение супрафизиологическими дозами тироксина;
— лечение глюкокортикоидами;
— введение дофамина или дофаминергических препаратов (бромокриптина);

— введение соматостатина или его аналогов (октреотида).

Препараты тироксина. Синтетический тироксин, используемый в фармацевтических целях, полностью идентичен тироксину, продуцируемому щитовидной железой. Тироксин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (более 80%), причем не выявлено различий во всасывании — при эу- и гипотиреозе. Всасывание происходит по всей длине тонкой кишки. После приема тироксина наибольшая его концентрация (примерно 10–15% от исходного уровня) определяется через 3–4 ч и сохраняется более 6 ч. Уровень T_3 повышается несколько позже, причем на фоне заместительной терапии тироксином концентрация T_3 сохраняется постоянной. Это представляется важным достоинством, поскольку при назначении T_3 уровень его в крови меняется и может быть ответствен за ряд побочных эффектов.

На отечественном рынке представлены препараты тироксина в основном германских фирм ("Хенцинг-Берлин", "Берлин-Кеми", "Мерк-Дармштадт"). За рубежом тироксин выпускается во множестве дозировок (например, 11 доз от 25 до 300 мкг в таблетке). На нашем рынке чаще встречается тироксин в дозе 100 мкг. Следует, однако, иметь в виду, что

у нас зарегистрированы и закупаются препараты тироксина в дозе 25 и 50 мкг. В нашей практике имелись случаи, когда больные гипотиреозом были ориентированы врачом на прием 1 таблетки тироксина в день (имелись в виду таблетки, содержащие 100 мкг тироксина). При приеме ими 1 таблетки тироксина с меньшей дозировкой, естественно, нарушалась компенсация гипотиреоза. Поэтому больные обязательно должны быть ориентированы на дозу препарата в микрограммах.

Иногда встает вопрос о целесообразности использования комбинированных препаратов, содержащих тироксин, и трийодтиронин в различных соотношениях. На наш взгляд, если для заместительной терапии назначение препарата одного тироксина желательно, то для супрессивной терапии могут быть использованы только препараты одного тироксина. Это ограничивает сферу использования комбинированных препаратов редкими случаями снижения периферической конверсии T_4 в T_3 .

Факторы, влияющие на дозировку тироксина. Ниже приведены случаи, при которых может измениться потребность организма в тироксине:

Повышение потребности в тироксине

Снижение абсорбции в кишечнике:

заболевания слизистой тонкой кишки (например, спру),
после операции яицо-яйцевального шунтирования или ре-
зекции тонкой кишки,
понюсы при диабете,
цирроз.

Беременность.

Прием препаратов, снижающих абсорбцию:

холестирамин,
сукралфат,
окись алюминия,
сульфат железа,
возможно, ловастатин.

Препараты, увеличивающие выведение неметаболизированного T_4 :

рифампицин,
карбамазепин,
возможно, фенитоин.

Препараты, блокирующие конверсию T_4 в T_3 :

амидарон,
дефицит селена.

Снижение потребности в тироксине

Старение (возраст старше 65 лет).

В этих ситуациях следует более внимательно контролировать дозировку препарата с тем, чтобы уровень ТТГ в крови находился в соответствующих пределах.

Во время беременности потребность в тироксине в среднем возрастает на 45%, причем уровень ТТГ следует контролировать не реже 1 раза в 2 мес. Сразу после родов доза тироксина должна быть снижена до таковой до беременности. Больные должны принимать тироксин не ранее чем спустя 3 ч после приема препаратов, которые могут снизить его абсорбцию в кишечнике.

Последствия приема тироксина в супрафизиологической дозе. Даже при отсутствии клинических проявлений избыточные дозы тироксина, блокирующие уровень ТТГ в крови, приводят к изменениям в периферических тканях. Было установлено уменьшение систолических интервалов и увеличение частоты сердцебиений в ночные времена, увеличение концентрации в крови печеночных ферментов (аспартат- и аланинаминотрансферазы).

Тиреоидные гормоны увеличивают костный обмен. У женщин, получающих тироксин в супрафизиологической дозе, было обнаружено увеличение концентрации в крови остеокальцина (маркера увеличенного костного метаболизма) и возрастание экскреции с мочой пиридиновых и дезоксициридиновых специфических маркеров костной резорбции. У женщин в пременопаузе на фоне избыточной дозы тироксина отмечено уменьшение костной массы позвонков, бедра, в костях запястья, что существенно увеличивает риск переломов. Наличие этого осложнения представляет собой большую проблему, поскольку большинство (70%) больных, получавших супрессивную терапию по поводу узлового зоба или рака щитовидной железы, — женщины, а лечение подчас длится много лет.

Заместительная терапия при первичном гипотиреозе. У большинства больных первичным гипотиреозом эффективную компенсацию можно получить при назначении тироксина в дозе около 1,6 мкг на 1 кг идеальной массы. Потребность в тироксине у новорожденных (10–15 мкг на 1 кг массы) и детей (более 2 мкг на 1 кг массы) заметно выше.

Вследствие уменьшения метаболизма тиреоидных гормонов потребность их с возрастом снижается.

Причина, вызвавшая гипотиреоз, также влияет на дозу тироксина. Сообщалось, что потребность в тироксине у больных со спонтанным гипотиреозом выше, чем у пациентов после хирургического лечения и приема радиоактивного йода при диффузном токсическом зобе. Возможно, что это связано с остаточной продукцией гормонов собственной щитовидной железой. Уровень ТТГ при диагностике гипотиреоза также прямо коррелирует с оптимальной заместительной дозой тироксина.

Как уже отмечалось выше, определение уровня ТТГ чувствительным методом является оптимальным для контроля лечения гипотиреоза. При компенсации гипотиреоза уровень ТТГ должен находиться в пределах нормы, т. е. от 0,5 до 5,0 мЕД/л.

У больных моложе 65 лет при отсутствии сердечного заболевания рекомендуется назначение тироксина в дозе 1,6 мкг на 1 кг массы, при значительном ожирении — в расчете на 1 кг идеальной массы. У большинства женщин первоначальная доза будет составлять от 75 до 100 мкг в день, у мужчин — до 150 мкг в день. Препарат можно принимать всей дозой 1 раз в день, обычно утром. На фоне лечения происходит постепенное снижение уровня ТТГ в крови. Первый контроль уровня ТТГ следует провести не ранее чем через 2 мес от начала лечения. Чем выше был уровень ТТГ до лечения, тем больший срок потребуется для нормализации уровня ТТГ. Если через 4 мес уровень ТТГ не нормализовался при регулярном приеме тироксина, то дозу его можно повысить на 25 мкг. Контроль уровня ТТГ у больных гипотиреозом следует в идеале проводить не реже 1 раза в полгода, особенно в первый год лечения, так как на фоне компенсации гипотиреоза метаболический клиренс тироксина может возрастать и дозу препарата потребуется увеличить. Заместительная терапия при первичном гипотиреозеносит, как правило, пожизненный характер.

Большую осторожность следует проявлять у больных с кардиальной патологией и лиц старше 65 лет, у которых также может быть нераспознанное сердечное заболевание. У этой группы больных наиболее вероятны побочные эффекты заместительной терапии тироксином. Известно, что тиреоидные гормоны увеличивают как частоту сердечных сокращений, так и сократимость миокарда. При этом повышается потребность миокарда в кислороде. Ретроспективная оценка назначения тироксина 1503 больным гипотиреозом показала, что у 2% больных (средний возраст 71 год) на фоне лечения впервые развился явления стенокардии. У 38% больных с уже имеющейся стенокардией сердечные симптомы исчезли или уменьшились, не изменились у 45% пациентов и ухудшились у 16% больных.

Лечение тироксином больных с кардиальной патологией и пациентов в возрасте старше 65 лет следует начинать с 25 мкг, увеличивая дозу по 25 мкг каждые 2 мес до нормализации уровня ТТГ. При появлении или усилении кардиальных симптомов доза тироксина должна быть уменьшена или препарат даже может быть на время отменен. Одновременно следует провести коррекцию кардиальной терапии. Ниже суммированы подходы к заместительной терапии тироксином.

Начальный этап заместительной терапии у больных гипотиреозом

Больные без кардиальной патологии моложе 65 лет

Доза тироксина назначается из расчета 1,6 мкг на 1 кг идеальной массы.

Ориентировочная начальная доза: женщины — 75–100 мкг/сут, мужчины — 100–150 мкг/сут.

Больные с кардиальной патологией и/или старше 65 лет

Начальная доза 25 мкг в день.

Увеличивать дозу на 25 мкг с интервалом 2 мес до нормализации уровня ТТГ в крови.

При появлении или усилении проявлений кардиальных симптомов провести коррекцию кардиальной терапии.

Заместительная терапия при "центральном" гипотиреозе. Эта форма гипотиреоза возникает при поражении гипофиза (вторичный гипотиреоз) и/или гипоталамуса (третичный гипотиреоз). У некоторых больных вторичным гипотиреозом уровень ТТГ в крови либо находится в пределах нормы, либо парадоксально повышен, что связывают с секрецией иммunoактивного, но биологически неактивного ТТГ. При вторичном гипотиреозе следует исключить также наличие издражнечниковой недостаточности. При существовании такой следует назначить заместительное лечение глюкокортикоидами, а только затем тироксин. Контроль эффективности лечения следует проводить, основываясь на уровне свободного T_4 в крови.

Заместительная терапия при субклиническом гипотиреозе. При субклиническом гипотиреозе имеет место повышение концентрации ТТГ в крови на фоне нормального уровня свободного T_4 и T_3 . У большинства больных клинические симптомы гипотиреоза отсутствуют. Известно, что между уровнем ТТГ и уровнем свободного T_4 имеется логарифмическая зависимость, в связи с чем даже небольшое снижение концентрации свободного T_4 трансформируется в значительно большее увеличение уровня ТТГ. Таким образом, субклинический гипотиреоз определяется тогда, когда уровень свободного T_4 формально находится границах нормы. До настоящего времени в литературе не существует единого мнения о необходимости заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе. Разумеется, назначение тироксина должно быть обосновано необходимостью компенсации физиологических и биохимических нарушений, которые возникают при снижении продукции тироксина.

Имеется ли при субклиническом гипотиреозе снижение действия тиреоидных гормонов в периферических тканях (кроме гипофиза)? В последнее время были проведены исследования уровня липопротеинов при субклиническом гипотиреозе. Большинство авторов приходят к мнению, что уровень холестерина и триглицеридов у больных субклиническим гипотиреозом не отличается от такого у здоровых людей. Имеются сообщения и о повышении уровня липидов при этом состоянии. На фоне лечения тироксином и снижения уровня ТТГ до границ нормы было отмечено снижение концентрации в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в среднем на 22% и увеличение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). При этом на фоне лечения снижались коэффициенты холестерин/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП, которые коррелируют с риском развития сердечно-сосудистой патологии. Не было выявлено различий в величине систолических интервалов у больных субклиническим гипотиреозом, получающих тироксин (средняя доза 71 мкг в сутки) или плацебо. Величина систолических интервалов нормализовалась у ряда больных с наиболее выраженными нарушениями. В другом исследовании на фоне приема тироксина у больных субклиническим гипотиреозом на 10% возросли показатели сократительной функции левого желудочка на фоне максимальной физической нагрузки. Не существует единства взглядов на то, являются ли эти данные достаточным обоснованием для назначения тироксина.

Является ли субклинический гипотиреоз начальной стадией явного гипотиреоза? Исследования показали, что ни наличие умеренно повышенного уровня ТТГ (от 6 до 10 мЕД/л), ни определение антитиреоидных антител (к тиреоглобулину или пероксидазе) в крови само по себе не повышает риска развития явного гипотиреоза. У женщин с повышенным уровнем ТТГ и наличием антител риск развития гипотиреоза заметно повышен, в возрасте старше 65 лет гипотиреоз развивается у 80% больных в течение 4 лет. По всей видимости, риск развития гипотиреоза при изолированном повышении уровня ТТГ до 10 мЕД/л невысок.

Таким образом, заместительная терапия при субклиническом гипотиреозе оправдана при уровне ТТГ более 10 мЕД/л или при повышении уровня ТТГ и наличии антитиреоидных антител в крови. Целью лечения должна быть нормализация уровня ТТГ, что, как правило, достигается назначением тироксина в дозе 1 мкг на 1 кг массы в день (суточная доза 50–75 мкг).

Физиологическое обоснование супрессивной терапии. Смысл супрессивной терапии тиреоидными гормонами заключается в том, что на фоне подавления секреции ТТГ снижаются рост и функциональная активность аномальной ткани щитовидной железы, поскольку ТТГ является одним из важнейших стимуляторов пролиферации ткани щитовидной железы. До настоящего времени не известно, необходимо ли достигать одинакового уровня подавления секреции ТТГ при доброкачественных и злокачественных заболеваниях щитовидной железы.

Супрессивная терапия у больных с солитарным узлом. Существуют разноречивые мнения об эффективности супрессивной терапии при узловом зобе. Это связано с крайней негомогенностью включаемых в исследованные группы больных, а также с принадлежностью их к юодефинитной популяции или нет. Установлено, что у 15–30% больных с солитарным, функционально неактивным узлом размеры его могут уменьшаться на 50% и более без всякого лечения. Имеющиеся данные литературы свидетельствуют как в пользу эффективности супрессивной терапии при солитарном узле щитовидной железы, так и против нее.

Пробное супрессивное лечение тиреоидными гормонами рекомендовано пациентам с солитарным, функционально

неактивным узлом, данные пункционной биопсии которого свидетельствуют о доброкачественном его характере, а базальный уровень ТТГ находится в пределах нормы или несколько повышен.

Женщинам в пременопаузе и мужчинам моложе 60 лет рекомендовано назначение тироксина в дозе 100–150 мкг в день с целью снижения уровня ТТГ менее 0,1 мЕД/л. Из-за возможных побочных действий у женщин в постменопаузе, мужчин старше 60 лет и у пациентов с кардиальной патологией используют меньшие дозы тироксина (100 мкг и менее) с целью снижения уровня ТТГ от 0,1 до 0,3 мЕД/л. Лечение должно продолжаться 1 год, а размеры узла оцениваются либо пальпаторно, либо ультразвуковым методом. Если на фоне лечения отмечается дальнейший рост узла, то лечение тироксином прекращается, проводится повторная пункционная биопсия и решается вопрос о хирургическом лечении. Если не отмечается дальнейшего роста узла или он уменьшается в размерах, то лечение прекращают на 6 мес и вновь продолжают лишь в случае повторного увеличения размеров узла.

Супрессивная терапия при многоузловом нетоксическом зобе (МНЗ). При этом заболевании узлы имеют различную анатомическую картину с участками геморрагий, кистозного перерождения или фиброза. Могут также встречаться участки с автономной функцией. У части больных размер зоба может спонтанно уменьшаться без лечения. Имеются данные, что на фоне супрессивной терапии тироксином в течение 9 мес уменьшаются размеры щитовидной железы более чем на 13% отмечено у 58% больных.

Супрессивная терапия рекомендована больным МНЗ, если базальный уровень ТТГ в крови превышает 1 мЕД/мл. На фоне приема тироксина уровень ТТГ в крови должен находиться в пределах 0,5–1 мЕД/мл. Если на фоне лечения происходит уменьшение размеров зоба или как минимум стабилизация его роста, то лечение тироксином продолжают, периодически контролируя уровень ТТГ в крови. Если на фоне лечения происходит дальнейшее снижение уровня ТТГ, то это может свидетельствовать либо о развитии функциональной автономии железы, либо о передозировке тироксина. В этом случае лечение тироксином следует прервать на 2 мес и вновь исследовать уровень ТТГ. Если уровень ТТГ останется повышенным (менее 1 мЕД/мл), то тироксин более назначать не нужно. Следует более детально обследовать больного, включая пункционную биопсию щитовидной железы, для решения вопроса о хирургическом лечении. Такую же тактику следует избрать при продолжении роста узла на фоне лечения тироксином. Супрессивная терапия не показана больным МНЗ, если уровень ТТГ составляет 0,5–1 мЕД/л. Это может свидетельствовать об уже развившейся функциональной автономии железы, требующей наблюдения, а впоследствии, как правило, хирургического лечения.

Супрессивная терапия для профилактики рецидива узлового зоба после оперативного лечения. У большинства больных, которым была проведена двусторонняя резекция долей щитовидной железы, развивается гипотиреоз, и они в дальнейшем нуждаются в заместительной терапии. У больных с односторонней резекцией доли назначение тироксина обосновывается необходимостью предотвращения рецидива роста узлов в оставшейся ткани железы. Ряд ретроспективных исследований, в которые было включено 659 больных после операции по поводу узлового зоба с длительностью наблюдения от 5 до 8 лет, показал, что назначение тироксина не снижает частоту рецидивов зоба (частота рецидивов составляла 10% за 8 лет). Однако имеются и данные в пользу профилактического приема тироксина, который уменьшает частоту рецидивов узлового зоба после операции.

Наличие йодного дефицита может быть дополнительным фактором, увеличивающим риск развития послеоперационного рецидива узлового зоба, субклинического или явного гипотиреоза. В этой связи мы рекомендуем профилактический прием тироксина всем больным с двусторонней резекцией долей щитовидной железы. После односторонней резекции прием тироксина рекомендован тем больным, у которых уровень ТТГ через 2 мес после операции превышает верхнюю границу нормы — 5 мЕД/мл. Остальным больным рекомендовано регулярное (1 раз в 6 мес в течение первого года после операции, затем ежегодно) клиническое и/или ультразвуковое определение объема щитовидной железы и уровня ТТГ в крови. При тенденции к росту этих показателей целесообразно назначение тироксина в супрессивных дозах.

Диффузный нетоксический зоб (ДНЗ). является наиболее распространенной эндокринной патологией. В зонах йодного дефицита частота ДНЗ у детей достаточно велика: от 20 до 40% детей в средней полосе России по данным ультразвукового исследования имеют увеличение объема щитовидной железы, а в предгорных и горных районах, в Западной и Вост-

точной Сибири, государствах Центральной Азии частота ДНЗ еще более велика. У взрослых частота диффузного зоба меньше, чем у детей, однако на смену ему приходит повышенная частота узлового зоба, особенно у женщин. В отечественной литературе иногда встречаются рекомендации назначать лечение тироксином детям с эутиреоидным увеличением щитовидной железы. Подобного рода рекомендации также существуют и в зарубежной литературе, особенно в американской и скандинавской. Однако надо иметь в виду, что в силу эффективной йодной профилактики проблемы йодного дефицита США, Канаде, Британской Америке, Австралии, Скандинавских странах не существует. Увеличение щитовидной железы у детей в этих странах встречается менее чем у 5% детей и носит спорадический характер. Причиной зоба, как правило, являются либо наследственные нарушения биосинтеза гормонов в щитовидной железе, либо аутоиммунный тиреоидит. При этих заболеваниях необходимость назначения тироксина вполне обоснована.

Вместе с тем абсурдно рекомендовать прием тироксина всем детям и подросткам с увеличением щитовидной железы в зоне йодного дефицита. В этих регионах следует проводить программы широкомасштабной йодной профилактики, обзор которых выходит за рамки настоящей публикации.

Какой же тактики должен придерживаться врач в отношении больных с диффузным эутиреоидным увеличением щитовидной железы? С нашей точки зрения, целесообразно рекомендовать этим лицам прием йода из расчета 150–200 мкг в день. Для этого можно использовать имеющийся в аптечной сети препарат антиструмин (1000 мкг калия йодида в 1 таблетке) в дозе 1 таблетка 1–2 раза в неделю. Разумной альтернативой антиструмину могут послужить импортные поливитаминные препараты, содержащие суточную дозу йода (150 мкг): Уникап, Витрум, Центрум и ряд других. Как правило, этих назначений будет достаточно, чтобы предотвратить дальнейший рост зоба и даже достигнуть уменьшения его объема. Лишь при неэффективности приема физиологических доз йода (дальнейшее увеличение объема щитовидной железы) показано назначение тироксина на срок 6–12 мес.

Отечественным эндокринологам хорошо известен препарат тиреокомб, содержащий, помимо 70 мкг тироксина и 10 мкг трийодтиронина, 150 мкг йодида калия. Сходный препарат (Йодтирокс, 100 мкг тироксина и 100 мкг йодида калия) зарегистрирован в нашей стране фирмой "Мерк-Дармштадт". В настоящее время проводятся исследования по соотношению эффективности этого препарата с тироксином и йодом в плане лечения лиц с ДНЗ.

Супрессивная терапия при раке щитовидной железы. Дифференцированные формы рака щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный) составляют более 90% всех случаев злокачественных новообразований этого органа. Вследствие медленного роста и позднего выявления метастазов больные после хирургического лечения и радиоидтерапии нуждаются в длительном наблюдении. Пациентам назначается лечение высокими дозами тироксина для подавления секреции ТТГ. Необходимость подавления секреции ТТГ обосновывается тем, что в ответ на стимуляцию ТТГ в клетках дифференцированного рака отмечается усиление роста и увеличение активности аденилатциклизазы вследствие наличия в них рецепторов ТТГ. Таким образом, ТТГ является фактором роста для оставшихся клеток опухоли щитовидной железы. Ретроспективное исследование установило, что частота рецидива рака щитовидной железы в течение 10 лет у больных, получавших супрессивную терапию тироксином, составляла 17% по сравнению с 34% у больных без лечения.

Супрессивную терапию тиреоидными гормонами следует назначать всем больным дифференцированным раком щитовидной железы после операции. Вместе с тем не исследованной остается степень наиболее эффективного подавления уровня ТТГ. Если иммунометрический метод анализа ТТГ второго поколения имеет чувствительность до 0,1 мЕД/л, то методы анализа третьего поколения имеют чувствительность от 0,01 до 0,05 мЕД/л.

Задачей супрессивной терапии является снижение концентрации ТТГ в крови до уровня менее 0,1 мЕД/л. Для этого используются более высокие дозы тироксина, чем для заместительной терапии: обычно от 2,2 до 2,5 мкг на 1 кг массы в день. Тироксин в такой дозе вызывает явления тиреотоксикоза, в том числе и развитие остеопении. Вместе с тем польза от профилактики рецидива опухоли превышает негативные последствия лечения тироксином. Наиболее высокая частота рецидивов дифференцированного рака щитовидной железы отмечается в течение первых 5 лет после операции. Если больной относится к группе с потенциально низким послеоперационным риском рецидива опухоли (возраст менее 50 лет у женщин и менее 40 лет у мужчин, размер первичной опухоли менее 4 см в диаметре, отсутствие экстракапсулярного роста), то по прошествии 5 лет супрессивной терапии при отсутствии рецидива опухоли дозу тироксина можно несколько уменьшить. При этом уровень ТТГ в крови должен находиться в пределах 0,1–0,3 мЕД/л. Лечение носит пожизненный характер. У больных с более агрессивными морфологическими типами рака (фолликулярная карцинома, опухоль из клеток Гюртле), а также с наличием метастазов дозировка тироксина не должна снижаться и уровень ТТГ должен оставаться ниже 0,1 мЕД/л (для диагностических тестов второго поколения) или в пределах 0,01–0,1 мЕД/л (при использовании тестов третьего поколения). Эти больные также должны наблюдаваться онкологом, специализирующимся в области терапии рака щитовидной железы.

Таким образом, появление и все более широкое внедрение в практику чувствительных методов определения ТТГ позволило более обоснованно контролировать дозировку тироксина для заместительной и супрессивной терапии. Вместе с тем возникает необходимость в более детальных проспективных исследованиях эффективности супрессивной терапии при узловом зобе и раке щитовидной железы, оценке риска и пользы этого терапевтического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА, РЕКОМЕНДУЕМАЯ ПО ДАННОМУ ВОПРОСУ

Герасимов Г. А., Александрова Г. Ф., Внотченко С. Л. // Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1995. — С. 80–96.

Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы: (Пособие для врачей) / Дедов И. И., Герасимов Г. А., Гончаров Н. П. и др. — М., 1994.

Ригге Дж., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 5. — С. 36–39.

Mandel S., Brent G., Larsen P. // Ann. intern. Med. — 1993. — Vol. 119, N 6. — P. 492–502.

Поступила 15.06.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-07:611.814.1]-092.9

Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов, О. В. Мельникова

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ПЕПТИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ ГИПОТАЛАМУСА У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

Известно, что кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ) синтезируется в основном в медиальном мелкоклеточном субъядре паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ММ ПВЯ) [7]. По классическим представлениям, состояние синтетической и секреторной активности этих нейронов прежде всего зависит от уровня в крови глюкокортикоидов и АКТГ, а также ряда метаболитов, в частности глюкозы [24]. Известно также, что КРФ сам по себе является мощным регулятором аппетита [8] и секреции инсулина [20]. В последние годы показана важная роль в регуляции состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), ее центрально-го звена, группы регуляторных нейропептидов, синтезирующихся в нейронах ММ ПВЯ, тем более, что именно эти пептидергические нейроны содержат рецепторы к глюкокортикоидам [12]. Кроме того, установлено [10], что КРФ и ряд нейропептидов синтезируются в одних и тех же нейронах. Учитывая эти сведения, мы решили изучить взаимоотношения ГГНС и группы регуляторных нейропептидов, синтезирующихся в зоне ММ ПВЯ, при сахарном диабете у крыс линии Вистар для выяснения их возможной роли в патогенезе данного заболевания и регуляции эндокринной функции поджелудочной железы.

Материалы и методы

Исследования проведены на 36 крысах-самцах линии Вистар массой 230—250 г в осенне-зимний период. Животные находились в условиях естественного освещения, на стандартном рационе питания и были разделены на три экспериментальные группы (по 10—12 крыс в каждой): 1-я группа — контрольная, 2-я группа — животные с сахарным диабетом продолжительностью 15 дней, 3-я группа — животные с продолжительностью заболевания 36 дней. Сахарный диабет (легкое течение) моделировали при помощи введения стрептозотоцина (50 мг/кг в 0,5 мл цитратного буфера внутривенно) [1]. Контрольным животным вводили 0,5 мл цитратного буфера внутривенно. Определение глюкозы и тест толерантности, а также забой животных для извлечения органов и взятия крови проводили в 10 ч после 16-часового голодания животных. Концентрацию глюкозы в крови определяли ортотолуидиновым методом. Состояние ГГНС оценивали с помощью радиоиммунологического определения в периферической крови концентраций КРФ, АКТГ, кортикостерона и кортизола наборами RENINSULA LABORATORIES INC (США), CIS INTERNATIONAL (Франция), РИН-В-³Н (СНГ) и СТЕРОН-К-¹²⁵I (Беларусь) соответственно, а также по данным морфогистохимических (площади нейронов и их ядрышек и содержание в них нуклеиновых кислот) исследований нейронов ММ ПВЯ.

Для изучения системы регуляторных нейропептидов использовали метод непрямой иммунофлюоресценции. Для идентификации иммуноположительных нейронов животным (не менее 4 из каждой экспериментальной группы) вводили 120 мкг колхицина в 20 мкл физиологического раствора на 100 г массы тела под эфирным наркозом за 48 ч до забоя с

целью блокирования аксоноплазматического транспорта нейропептидов в левый латеральный желудочек микротрекором с помощью стереотаксического прибора. Контролем служили интактные животные и крысы с различными сроками заболевания сахарным диабетом, которым вместо колхицина вводили физиологический раствор в том же объеме или же проводили такую же операцию, но без введения объема жидкости. В качестве первичных антител применяли кроличьи антисыворотки к холецистокинину (ХЦК), вазоактивному пептиду (ВИП), бомбезину (Б), нейротензину (НТ), кальцитонин-ген-родственному пептиду (КГРП), лей- и мет-энкефалину (л- и м-ЭНК) производства фирмы "Amersham" (Англия), а вторичных — козы IgG, коньюгированные с FITC ("Amersham", Англия). Время инкубации серийных срезов гипоталамуса толщиной 12 мкм с первичными антителами составляло 48 ч на холоду, а со вторичными — 45 мин, после чего срезы изучали под микроскопом. Для исследования каждого пептида использовали по 5—6 срезов из различных отделов ММ ПВЯ.

Изучение распределения иммуноположительных пейронов в зоне ММ ПВЯ и их количества, определение содержания в них нейропептидов проводили на компьютерной цитофлюориметрической системе на базе микроскопа ЛЮМАМИ2 по описанной ранее методике [1]. Содержание пептидов в нейронах, прямо пропорциональное интенсивности флюoresценции, выражали в условных микроединицах (усл. мкед).

Для морфогистохимических исследований гипоталамус крыс фиксировали в жидкости Карнуга, а затем после стандартной гистологической обработки готовили срезы толщиной 4 мкм и окрашивали их для выявления нуклеиновых кислот галлоцианн-хромовыми квасцами по Эйнасону [4]. Изучение препаратов как в видимом спектре, так и спектре флюoresценции проводили также на компьютерной системе анализа изображения VIDAS-2.5 ("Zeiss-kontron-elektronik", Германия), связанной посредством высокочувствительной телекамеры СОНУ 4722 (США) с микроскопом AXIOSKOP ("Zeiss", Германия). Все полученные данные обрабатывали статистически с применением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

После введения животным стрептозотоцина отмечались характерные для сахарного диабета изменения в виде гипергликемии, нарушения теста толерантности к глюкозе, деструкции островков Лангерганса, гипонсултинемии, гиперглюкагон-гиперсоматостатинемии, описанные нами в предыдущих работах [1—3].

В ММ ПВЯ отмечалось увеличение площади нейронов и увеличение содержания в них нуклеиновых кислот (табл. 1). В плазме крови возрастила концентрация КРФ ($21,51 \pm 0,49$ пг/мл против $19,81 \pm 0,62$ пг/мл в контроле; $p < 0,05$), АКТГ ($144,6 \pm 32,7$ пг/мл против $58,9 \pm 7,69$ пг/мл в контроле; $p < 0,05$), кортикостерона ($271,4 \pm 34,0$ пг/мл против $72,8 \pm 4,56$ пг/мл в контроле; $p < 0,001$) и кортизола ($14,86 \pm 0,88$ нг/мл против $9,95 \pm 1,17$ нг/мл в контроле; $p < 0,001$). Таким образом, при развитии сахарного диабета повышалась активность ГГНС, что отмечено и другими авторами в условиях как эксперимента, так

Таблица 1

Морфогистохимические показатели состояния нейропептидных клеток ММ ПВЯ при сахарном диабете ($M \pm m$)

Ядра гипоталамуса	Контроль	Диабет	
		15 дней	36 дней
ММ ПВЯ:			
клетка	$63,9 \pm 1,25$	$82,9 \pm 0,79^{**}$	$81,3 \pm 0,74^{**}$
	$738,4 \pm 13,2$	$978,5 \pm 18,4^{**}$	$836,1 \pm 20,0^{**}$
ядрышко	$2,34 \pm 0,13$	$1,89 \pm 0,08^{*}$	$2,39 \pm 0,11$
	$75,0 \pm 1,13$	$86,4 \pm 1,48^{**}$	$73,4 \pm 1,23$

Примечание. В числителе — морфометрические показатели, в знаменателе — содержание нуклеиновых кислот. Здесь и в табл. 2 достоверность различий к контролю: одна звездочка — $p < 0,005$, две — $p < 0,001$.

и клиники [15, 22]. Вместе с тем обращали на себя внимание особенности состояния ГГНС в этих условиях, которые проявлялись в том, что, несмотря на высокий уровень глюкокортикоидов и АКТГ, торможения активности КРФ-синтезирующих нейронов не наблюдалось. Не влияло на состояние ГГНС и развитие гипергликемии, которая, как известно, также тормозит секрецию КРФ в гипоталамусе [24]. Особенности состояния ГГНС при сахарном диабете у экспериментальных животных и людей в виде нарушения чувствительности центральных звеньев этой системы как к стимулирующим, так и к угнетающим влияниям отмечены и другими авторами [9, 17]. Вместе с тем, при данной патологии, как показано рядом исследователей, возрастает чувствительность ГГНС к другим стимулирующим влияниям, например к окситоцину [25]. Анализ наших собственных данных и литературных сведений о состоянии ГГНС при сахарном диабете позволяет предположить, что в условиях сахарного диабета изменяется принцип функционирования ГГНС и в регуляцию ее состояния включаются новые факторы, напри-

мер катехоламины и пептидергическая система. Подтверждением этого предположения стали результаты наших исследований нейропептидов в зоне ММ ПВЯ.

Без предварительного введения колхицина пептиды содержащие нейроны не идентифицировались. На этот процесс не влияли также операция или введение в латеральный желудочек физиологического раствора. После введения колхицина у интактных животных в зоне ММ ПВЯ в количественном отношении преобладали ХЦК-иммуноположительные нейроны (табл. 2), а максимальное содержание в клетке нейропептида было характерно для НТ.

У животных 2-й экспериментальной группы с длительностью заболевания 15 дней реакция пептидергической системы в зоне ММ ПВЯ была неоднозначной. Значительно возрастало количество идентифицированных НТ и КГРП-иммуноположительных нейронов, хотя содержание в них самих нейропептидов достоверно уменьшалось (см. табл. 2). В то же время концентрация этих нейропептидов в срединном возвышении гипоталамуса, так же как и количество иммунореактивных волокон, значительно возрастало, отражая процесс активной их секреции из нейронов. Количество идентифицированных ХЦК-, л-ЭНК и Б-иммуноположительных нейронов в этот период уменьшалось, а м-ЭНК и ВИП-иммуноположительных нейронов практически не изменялось. При этом содержание в клетках этих нейропептидов достоверно увеличивалось, так же как количество иммунореактивных волокон в срединном возвышении и концентрация в них нейропептидов.

Дальнейшее развитие сахарного диабета вызывало к 36-му дню значительное (несколько раз) увеличение количества идентифицированных иммуноположительных нейронов, содержащих изучаемые нейропептиды, по сравнению как с контролем, так и с предыдущим сроком (см. табл. 2). Однако содержание в клетках нейропеп-

Таблица 2

Содержание нейропептидов в нейронах ММ ПВЯ (1) и срединном возвышении (2) гипоталамуса крыс ($M \pm m$)

Нейропептид	Контроль		Диабет			
			15 дней		36 дней	
	1	2	1	2	1	2
НТ	$1369,5 \pm 25,8$	$762,3 \pm 18,3$	$1072,3 \pm 15,2^{**}$	$1387,0 \pm 19,9^{**}$	$992,4 \pm 19,3^{**}$	$805,7 \pm 17,3$
	170	47	570	291	529	123
КГРП	$1057,9 \pm 26,6$	$452,9 \pm 31,8$	$906,6 \pm 16,8^{**}$	$1477,0 \pm 25,0^{*}$	$930,2 \pm 12,1^{**}$	$992,0 \pm 26,4^{**}$
	139	34	328	171	824	64
ХЦК	$987,9 \pm 17,6$	$365,5 \pm 20,6$	$1194,6 \pm 29,2^{**}$	$1142,3 \pm 28,5^{**}$	$988,2 \pm 12,4$	$589,8 \pm 20,1^{**}$
	422	29	243	171	895	87
л-ЭНК	$986,3 \pm 20,6$	$349,4 \pm 15,9$	$1206,2 \pm 23,9^{**}$	$1123,6 \pm 32,4^{**}$	$1092,4 \pm 20,3^{**}$	$1337,0 \pm 16,1^{**}$
	249	31	191	105	621	94
м-ЭНК	$883,8 \pm 23,6$	$548,8 \pm 17,5$	$1192,9 \pm 30,3^{**}$	$1160,6 \pm 17,4^{**}$	$691,0 \pm 14,0^{**}$	$1484,0 \pm 20,9^{**}$
	195	44	205	105	309	141
Б	$893,1 \pm 19,1$	$451,5 \pm 25,1$	$1247,3 \pm 26,0^{**}$	$1646,3 \pm 39,6^{**}$	$1006,3 \pm 15,5^{**}$	$1542,9 \pm 35,4^{**}$
	219	46	162	154	591	75
ВИП	$936,4 \pm 24,7$	$469,4 \pm 27,2$	$1074,1 \pm 24,3^{**}$	$1744,6 \pm 32,4^{**}$	$892,4 \pm 19,5$	$1396,0 \pm 27,9^{**}$
	181	29	171	124	335	56

Примечание. В числителе — содержание нейропептидов (в усл. мкед), в знаменателе — количество идентифицированных нейронов и иммунореактивных волокон.

тидов в основном снижалось, за исключением уровня л-ЭНК и Б, который был достоверно увеличен по сравнению с контролем, но не с предыдущим сроком развития диабета. В среднем возвышении снижалась концентрация НТ, КГРП и ХЦК, по сравнению с предыдущим сроком, оставаясь достоверно выше, чем в контроле. Концентрация же л-, м-ЭНК и Б в среднем возвышении увеличивалась еще в большей степени, отражая процесс активной секреции этих пептидов.

Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что развитие сахарного диабета характеризуется повышением активности ГГНС на всех уровнях. При этом в процесс регуляции ее центрального звена — КРФ-синтезирующих нейронов, а также передней доли гипофиза — активно вовлекается пептидергическая система гипоталамуса, о чем свидетельствуют приведенные выше данные.

Возникает естественный вопрос о значении выявленных нами изменений ГГНС и пептидергической системы гипоталамуса.

В работах S. Ceccatelli и соавт. [10] показано, что изучаемые нами нейропептиды локализованы преимущественно в КРФ-синтезирующих нейронах ММ ПВЯ, что уже само по себе предполагает их участие в регуляции состояния ГГНС. Кроме того, установлено [14, 18, 19], что нейроны ММ ПВЯ, в которых идентифицируются л- и м-ЭНК, ВИП, КГРП, нейротензин, направляют свои аксоны в наружную и в меньшей мере во внутреннюю зоны срединного возвышения, откуда пептиды попадают в переднюю долю гипофиза, принимая участие в регуляции его гормональной функции. В частности, волокна, содержащие энкефалины и КГРП, имеют тесные контакты с кортикотропоцитами гипофиза [14, 19], что свидетельствует об их роли в регуляции секреции АКТГ. С другой стороны, эти факторы могут самостоятельно или опосредованно оказывать влияние на процессы, имеющие отношение к регуляции углеводного обмена и эндокринной функции поджелудочной железы.

Известно, что в условиях нормы основным регулятором функции В-клеток являются глюкоза и некоторые аминокислоты. Влияние же других факторов, таких, как нервная и эндокринная система, нейропептиды и медиаторы, невелико. Однако в условиях патологии (сахарный диабет) и действия чрезвычайных факторов (стресс) их эффекты значительно возрастают, что подчеркивают в своих обзорах В. П. Федотов и соавт. [6], E. Widmaier [26], а также показано в наших работах [4, 5]. При этом они могут действовать на процессы синтеза и секреции инсулина, на его взаимодействие с рецепторами, на метаболизм глюкозы и липидов, а также синтез и секрецию контрипульсарных гормонов. О возможной роли нейропептидов в регуляции ГГНС мы уже говорили выше. Однако эффекты КРФ не ограничиваются его влиянием на переднюю долю гипофиза. Данные литературы показывают [8, 20], что этот нейрогормон является мощным регулятором аппетита и обладает способностью стимулировать секрецию инсулина. Установлено [11], что КГРП, синтезируясь в ММ ПВЯ, оказывает влияние на синтез АКТГ и СТГ в аденоцитофи-

зе. При этом данный пептид вызывает развитие инсулинерезистентности, а также ряд контрипульсарных эффектов, характерных для глюкокортикоидов. Такие пептиды, как ВИП, ХЦК, м-ЭНК, могут оказывать прямое стимулирующее действие на секрецию инсулина [6, 11, 16], а НТ аналогичное действие может осуществлять через n. vagus [13], влияния которого на состояние В-клеток хорошо известны. В свою очередь Б оказывает защитное действие на В-клетки в ответ на влияние диабетогенных факторов как *in vivo*, так и *in vitro* [21].

Следовательно, реализация эффектов нейропептидов на уровне гипоталамуса и гипофиза, а также на уровне периферии может иметь своим следствием развитие как патологических, так и компенсаторных механизмов при сахарном диабете, знание которых в перспективе позволит использовать эти факторы с целью коррекции данного заболевания.

Выводы

1. Развитие экспериментального сахарного диабета характеризуется повышением активности ГГНС, что проявляется гипертрофией нейронов ММ ПВЯ и их ядрышек, а также увеличением в крови концентрации КРФ, АКТГ и глюкокортикоидов.

2. У животных с экспериментальным сахарным диабетом отмечаются выраженные изменения состояния пептидергической системы в зоне ММ ПВЯ и срединном возвышении гипоталамуса, что свидетельствует об ее участии в патогенезе данного заболевания¹.

ЛITERATURA

1. Колесник Ю. М., Василенко Г. В., Абрамов А. В. // Арх. пат. — 1992. — Т. 54, № 12. — С. 24—27.
2. Колесник Ю. М., Абрамов А. В. // Пробл. эндокринол. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 37—40.
3. Колесник Ю. М., Орестенко Ю. Н., Абрамов А. В. // Там же. — Т. 39, № 1. — С. 45—48.
4. Колесник Ю. М., Орестенко Ю. Н., Абрамов А. В. // Физiol. журн. им. И. М. Сеченова. — 1993. — Т. 79, № 9. — С. 34—41.
5. Колесник Ю. М., Абрамов А. В. // Укр. биохим. журн. — 1993. — Т. 65, № 3. — С. 99—104.
6. Федотов В. П., Садовникова Н. В., Чернушкина А. В. // Пробл. эндокринол. — 1992. — Т. 38, № 5. — С. 12—17.
7. Antoni F. A., Fink G., Sheward W. J. // J. Endocrin. — 1990. — Vol. 125, N 2. — P. 175—183.
8. Arase K., Shargill N. S., Bray G. A. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256, N 3. — P. R751—R756.
9. Bellush L. L., Henley W. N. // Physiol. Behav. — 1990. — Vol. 47, N 2. — P. 231—238.
10. Ceccatelli S., Eriksson M., Hokfelt T. // Neuroendocrinology. — 1989. — Vol. 49. — P. 309—323.
11. Choi S. B., Frontoni S., Sloan L. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — Suppl. — P. 113.
12. Cintra A., Fuxé K., Sofsini V. et al. // J. Steroid Biochem. — 1991. — Vol. 40, N 1—3. — P. 93—103.
13. Duan Shu-Min, Shimizu Nobuaki // Acta Physiol. sin. — 1992. — Vol. 44, N 5. — P. 427—433.
14. Gond J. U., Zhang X. U. // J. comp. Neurol. — 1992. — Vol. 326, N 1. — P. 101—111.
15. Guillaume-Gentil C., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 7. — P. 494A.

¹ Изучение распределения нейропептидов у животных выполнено по гранту N UDE000 Международного научного фонда Дж. Сороса.

16. Karlsson S., Ahren B. // *Acta physiol. scand.* — 1991. — Vol. 2. — P. 397–403.
17. Kopelman P. G., Grossman A., Lavender P. et al. // *Clin. Endocr.* — 1988. — Vol. 28, N 1. — P. 15–18.
18. Larsen P. J., Mikkelsen J. D. // *J. comp. Neurol.* — 1992. — Vol. 326, N 2. — P. 180–192.
19. Merchenthaler I. // *Ibid.* — N 1. — P. 112–120.
20. Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. // *Neuroendocrinology* — 1990. — Vol. 52, N 1. — P. 52–56.
21. Song Yu, Yu Ji-Ren // *Acta physiol. sin.* — 1991. — Vol. 43, N 4. — P. 428–435.
22. Tsigas C., Crosby S., Gybson S. et al. // *Diabetologia*. — 1989. — Vol. 32, N 7. — P. 550A.
23. Uah M. A., Straub S., Jerspohl E. J. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 34. — Suppl. 2. — P. 64.
24. Widmaier E. P., Plotksy P. M., Sutton S. W., Vale W. W. // *Amer. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 225, N 3, Pt 1. — P. 287–292.
25. Widmaier E. P., Shah P. R., Lee G. // *Regul. Peptid.* — 1991. — Vol. 34, N 3. — P. 235–249.
26. Widmaier E. P. // *Molec. cell. Endocr.* — 1991. — Vol. 75, N 1. — P. C1–C6.

Поступила 30.05.95

Yu. M. Kolesnik, A. V. Abramov, O. V. Melnikova - RELATIONSHIPS BETWEEN THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AND PEPTIDERIC SYSTEMS OF THE HYPOTHALAMUS IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

S ummary. The status of the hypothalamo-pituitary-adrenal system (HPAS) and the group of regulatory neuropeptides synthesized in the zone of the medial small-cell hypothalamic subnucleus, the principal site of production of corticotropin-releasing factor, were studied in Wistar rats. HPAS was studied by radioimmunological and morphohistochemical methods, the neuropeptidergic system by indirect immunofluorescence which helps measure the levels of neuropeptides, bombesin, vasoactive intestinal peptide, leu- and met-enkephalines, calcitonin-gene-related peptide, and cholecystokinin in the neurones and medial eminence of the hypothalamus. Development of diabetes mellitus in rats was found to be associated with an increase of HPAS activity and alteration of the peptidergic system presenting as an increase of the number of identified immunoreactive neurones and changed content of neuropeptides in neurones and of their concentration in the medial eminence.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1996

УДК 616.45-089.87]-07:616.154:577.175.53

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация, В. Ю. Бутнев, В. М. Горлушкин

ВЛИЯНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ГЕСТАГЕНА ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА БУТАНАТА НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ И ЭНДОКРИННУЮ ФУНКЦИЮ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И НАДПОЧЕЧНИКОВ У ПАВИАНОВ ГАМАДРИЛОВ¹

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

Введение гестагенов вызывает частичное подавление процесса сперматогенеза в результате угнетения секреции гонадотропных гормонов [3, 4, 10, 11].

Для предупреждения развития возможных побочных эффектов (нарушение либидо, сексуальной потенции) гестагены в качестве индукторов азооспермии вводятся совместно с андрогенами. Однако до настоящего времени ни одна из применяемых комбинаций гестагенов и андрогенов не обеспечивает 100% индукции азооспермии у людей. Так, медроксипрогестерона ацетат в комбинации с тестостерона энантатом вызывает азооспермию в 14–79% случаев [10]. Аналогичные результаты получены и в комбинации данного гестагена с 19-нортестостерон-гексилоксифенилпропионатом [8].

Для поиска более эффективных пролонгированных препаратов стероидов в рамках специальной программы ВОЗ был осуществлен синтез ряда эфиров гестагенов и андрогенов [5].

В результате их скрининга по фармакодинамическим показателям был отобран левоноргестрел бутанат и тестостерон-транс-4-н-бутилциклогексил-карбоксилат (тестостерона буциллат) [9, 12].

Преклинические испытания комбинации этих препаратов в качестве средства индукции азооспермии проводились на модели обезьян самцов павианов гамадрилов. В настоящей работе представлен первый этап исследований по оценке эффективности различных доз гестагена в ин-

дукции азооспермии и сопутствующих изменений гонадотропной функции гипофиза и эндокринной функции надпочечных и половых желез.

Материалы и методы

Работа выполнена на 18 половозрелых самцах павианов гамадрилов (*Papio hamadryas*) в возрасте 7–14 лет, массой тела 20–25 кг, родившихся и выросших в Сухумском приматологическом центре.

Исследование включало три этапа: контрольный период — 6 мес, период введения препарата — 6 мес (0–24 нед) и восстановительный период — 6 мес (24–48 нед).

Суспензии левоноргестрела бутаната в персиковом масле вводили дважды, с интервалом 3 мес, глубоко внутримышечно в глотеус максимус.

Обезьянам ($n = 6$) 1-й группы препарат вводили в дозе 1 мг/кг (1-я инъекция) и 8 мг/кг (2-я инъекция), 2-й группы ($n = 6$) — в дозе 2 мг/кг (1-я и 2-я инъекции), 3-й группы ($n = 6$) — в дозе 4 мг/кг (1-я и 2-я инъекции).

Образцы крови (10 мл) брали из локтевой вены в 9 ч 30 мин–10 ч 30 мин. Сразу же после взятия крови животных наркотизировали кетамина гидрохлоридом в дозе 2 мг/кг ("Калипсол", "Гедеон Рихтер", Венгрия) и получали образцы спермы методом электроЭякуляции.

В контрольном периоде и в период введения препарата образцы крови и спермы брали с интервалом 2 нед, а в восстановительный период с интервалом 4 нед.

Анализ спермы (объем семенной жидкости, концентрация сперматозоидов, их подвижность) проводили в соответствии с руководством ВОЗ [14].

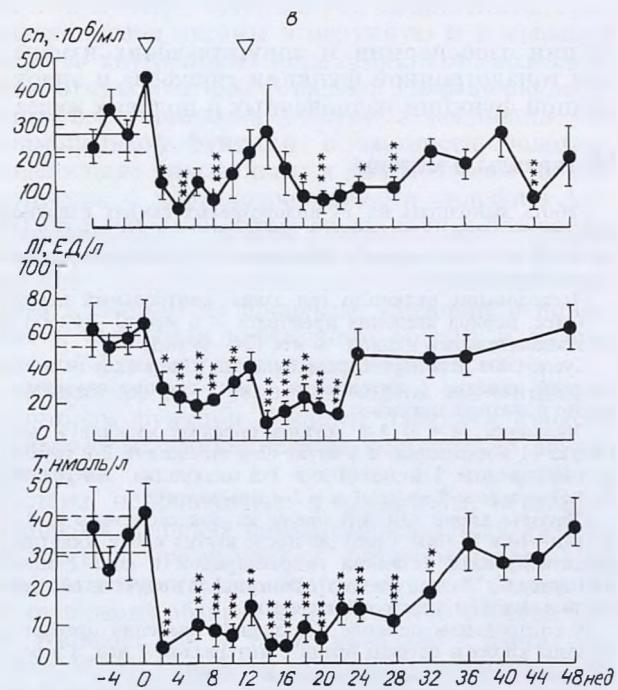
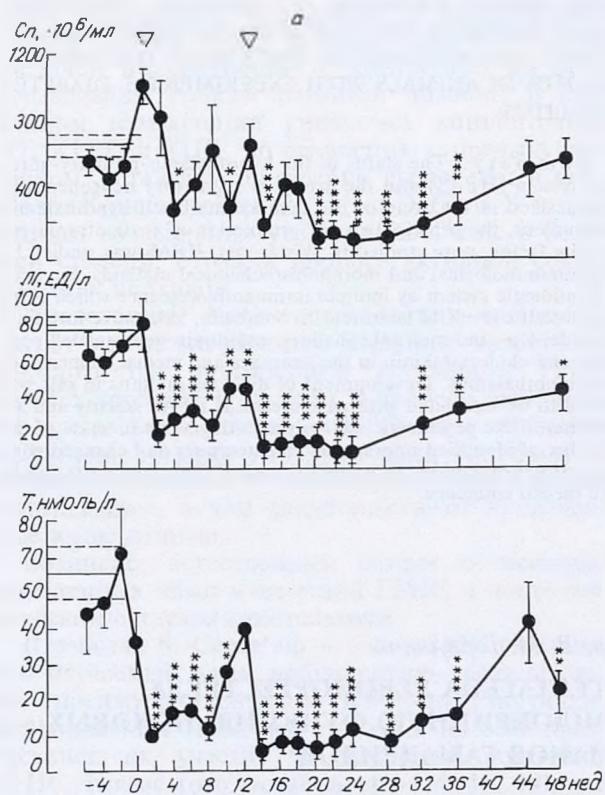
Плазму крови хранили при -20°C до проведения анализа гормонов.

Лютенизирующий гормон (ЛГ) определяли биорадиоиммunoлогическим методом в условиях *in vitro* с использованием дозозависимой реакции дисперсионной культуры клеток Лейдига мышей в отсутствии стандарта ЛГ 69/104 [13].

Чувствительность метода составляла 0,015 мЕД/проба, коэффициент вариации в пределах одной реакции — 11%, между реакциями — 14,5%.

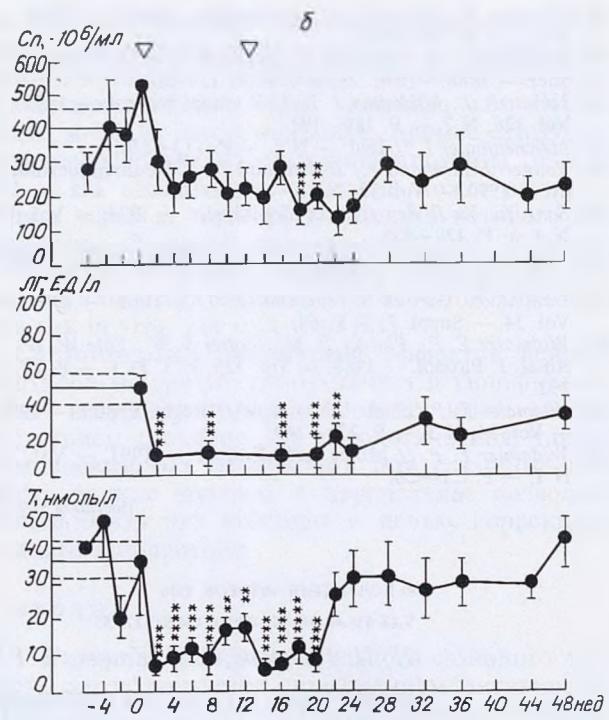
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) определяли биорадиоиммunoлогическим методом с использованием ароматазной активности гранулематозных клеток яичников половозрелых крыс [6, 7]. Чувствительность метода составляла 0,06

¹ Работа выполнена при поддержке Программы репродукции человека ВОЗ (консультант — д-р Дж. Вейтс).



мЕД/проба, коэффициент вариации внутри реакции — 13%, между реакциями — 18%.

Содержание тестостерона (Т) и кортизола (F) определяли радиоиммunoологическим методом с использованием стандартизованных наборов реактивов ВОЗ. Радиоиммunoологическое определение прегненолона (Δ^5 -Пр) и дегидроэпиандростерона (ДЭА) проводили с предварительным хроматографическим выделением стероидов на силиките [1]. Коэффициент вариации в пределах одной реакции составлял 9,7% (Т), 7,4% (F), 9% (Δ^5 -Пр), 8% (ДЭА), а между реакциями 11% (Т), 10% (F), 12 (Δ^5 -Пр) и 11% (ДЭА).



Динамика средних значений количества сперматозоидов (C_n), уровня ЛГ и Т у обезьян при введении левоноргестрела бутаната последовательно в дозах 1 и 8 мг/кг (а), в дозе 2 мг/кг (б) и в дозе 4 мг/кг (в).

Пунктиром обозначены пределы средних значений ($M \pm m$) показателей в контролльном периоде обследования; одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,02$, три — $p < 0,01$, четыре — $p < 0,001$.

Результаты и их обсуждение

В контролльном периоде у животных, которым вводили последовательно 1 и 8 мг/кг левоноргестрела бутаната, количество сперматозоидов составляло $632 \pm 65 \cdot 10^6$ /мл, из них $70 \pm 2\%$ активно подвижных форм. Введение 1 мг гестагена вызывало резкие колебания в содержании сперматозоидов в пределах 40—130% от контролльных значений. Количество активно подвижных форм снижалось при этом в среднем на 40% (см.

рисунок, а). Последующее введение гестагена в дозе 8 мг/кг оказывало выраженное ингибирующее действие на количество сперматозоидов и их подвижность, соответствующие показатели снижались в среднем на 60—70% по сравнению с контрольными величинами.

Содержание Т и ЛГ у этих животных в контрольном периоде составляло 55 ± 8 нмоль/л и 77 ± 7 ЕД/л соответственно. Введение обеих доз гестагена вызывало значительное снижение содержания гормонов: меньшая доза — в среднем на 60%, а большая — на 80% (см. рисунок). Нормализация уровня гормонов наблюдалась на 5-й месяц восстановительного периода, когда уровень Т и ЛГ достигал 32 ± 7 нмоль/л и 49 ± 18 ЕД/л соответственно, что достоверно не отличалось от контрольных величин (см. рисунок, а).

Содержание сперматозоидов и активно подвижных форм перед введением гестагена в дозе 2 мг/кг составляло соответственно $383 \pm 53 \cdot 10^6$ /мл и $69 \pm 3\%$. После введения препарата количество сперматозоидов уменьшилось в среднем на 50%, а их подвижность — на 40% (см. рисунок, б).

Процесс восстановления показателей спермограммы протекал неравномерно. У отдельных животных нормализация показателей наблюдалась в течение первых 3 мес восстановительного периода, а у 1 животного процесс сперматогенеза оставался подавленным на протяжении 6 мес.

Средний базальный уровень ЛГ и Т у животных этой группы составлял соответственно 49 ± 7 ЕД/л и 36 ± 5 нмоль/л. Введение гестагена вызывало снижение уровня Т в среднем на 65%, а уровня ЛГ — на 75% с последующим восстановлением на протяжении первых 3 мес восстановительного периода (см. рисунок, б).

У обезьян 3-й группы, которым вводили левоноргестрела бутанат в дозе 4 мг/кг, концентрация сперматозоидов и количество активно подвижных форм в контрольном периоде составляли $315 \pm 51 \cdot 10^6$ /мл и $64 \pm 3\%$ соответственно (см. рисунок, в). Введение гестагена вызывало выраженное снижение количества сперматозоидов (на 60%) и их подвижности (40—50%). Восстановление показателей регистрировалось на 2—4-й месяцы восстановительного периода. Исходный уровень Т и ЛГ у животных данной группы составлял 35 ± 5 нмоль/л и 59 ± 6 ЕД/л соответственно. Под действием препарата уровень Т и ЛГ снижался в среднем на 75 и 60% соответственно по сравнению с контрольным периодом. Нормализация содержания ЛГ наступала на 2-м месяце восстановительного периода, а Т — на 3-м месяце.

Содержание ФСГ в плазме снижалось в меньшей степени и без выраженного дозозависимого эффекта. В ответ на введение гестагена последовательно в дозах 1 и 8 мг/кг содержание ФСГ снижалось с $15,5 \pm 1,3$ ЕД/л в контрольном периоде до $8,8 \pm 1,3$ и $9,5 \pm 2,3$ ЕД/л, т. е. в среднем на 40—48%. При двукратном введении гестагена в дозе 2 мг/кг средний уровень ФСГ на протяжении 6 мес экспериментального периода составлял $14 \pm 1,5$ ЕД/л, что на 37% ниже контрольного уровня. Введение гестагена в дозе 4 мг/кг вызывало снижение уровня ФСГ с 37 ± 8 ЕД/л в контрольном периоде до 21 ± 2 ЕД/л, т. е. в среднем на 45%.

Для оценки возможного влияния длительного воздействия избытка гестагена на функциональную активность надпочечных желез у животных,

которым вводили 4 мг/кг гестагена, регистрировали динамику концентрации надпочечниковых гормонов в периферической крови. В контрольном периоде содержание F в крови составляло 996 ± 156 нмоль/л, ДЭЛ — $14,7 \pm 1,6$ нмоль/л, А⁵-Пр — $6 \pm 1,3$ нмоль/л. Введение левоноргестрела бутаната не вызывало достоверных изменений в показателях функциональной активности коры надпочечников: содержание F находилось в пределах 990—1200 нмоль/л, ДЭА — 12—17 нмоль/л, А⁵-Пр — 3—6 нмоль/л.

Таким образом, двукратное введение левоноргестрела бутаната с интервалом 3 мес в диапазоне доз 1—8 мг/кг вызывает длительное (до 6 мес) подавление процесса сперматогенеза различной интенсивности, но не до стадии азооспермии. Последнее обстоятельство связано с недостаточным подавлением уровня ЛГ и ФСГ и секреции Т, поскольку показано, что экспериментальная индукция азооспермии у обезьян развивается на фоне полного подавления гонадотропной функции гипофиза [2]. Увеличение дозы гестагена с 4 до 8 мг не приводило к усилению ингибирующего действия препарата на секрецию гонадотропинов и процесс сперматогенеза. В связи с этим для дальнейших испытаний эффективности левоноргестрела бутаната в комбинации с тестостероном буциклилатом была рекомендована доза гестагена 4 мг/кг.

Выводы

1. Левоноргестрела бутанат в диапазоне доз 1—8 мг/кг оказывает ингибирующее действие на процесс сперматогенеза, усиливающееся с увеличением дозы, но не до стадии азооспермии.
2. В зависимости от дозы гестагена содержание ЛГ снижается на 35—80%, ФСГ — на 35—60%, Т — на 60—85%.
3. Использование дозы и режим введения гестагена не оказывают воздействия на секреторную функцию коры надпочечников.

ЛITERATURA

1. Гончаров Н. П., Антоничев А. В., Кацая Г. В. и др. // Вопр. мед. химии. — 1979. — № 1. — С. 92—95.
2. Achitar F. B., Marshall G. R., Wickings E. J., Nieschlag E. // J. clin. Endocrin. — 1983. — Vol. 56. — P. 534—540.
3. Barbieri R. L., Ryan K. J. // Acta endocr. (Kbh.). — 1980. — Vol. 94. — P. 419—423.
4. Brache V., Alvarez-Sanchez F., Lean P. et al. // Contraception. — 1982. — Vol. 25. — P. 591—603.
5. Crabbe P., Archer S., Benagiano G. et al. // Steroids. — 1983. — Vol. 44. — P. 243—253.
6. Huhtaniemi I. T., Fahl K., Rannikko S., Hsueh A. J. // J. clin. Endocrin. — 1988. — Vol. 66. — P. 308—313.
7. Jia X. C., Hsueh A. J. // J. Endocrin. — 1986. — Vol. 119. — P. 1570—1577.
8. Knuth U. A., Yeung C.-H., Nieschlag E. // Fertil. and Steril. — 1989. — Vol. 51. — P. 1011—1018.
9. Rajalakshmi M., Ramakrishnan Pr. // Contraception. — 1989. — Vol. 40. — P. 399—412.
10. Schearer S. B., Alvarez-Sanchez F., Anselmo J. et al. // Int. J. Androl. — 1978. — Suppl. 2. — P. 680.
11. Setty B. S., Kar A. B. // J. exp. Biol. — 1969. — Vol. 7. — P. 49—51.
12. Weinbauer G. F., Marshall G. R., Nieschlag E. // Acta endocr. (Kbh.). — 1986. — Vol. 113. — P. 128—132.
13. Wickings E. J., Qasi M. H., Nieschlag E. // J. Reprod. Fertil. — 1979. — Vol. 57. — P. 497—504.
14. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. — 2-nd Ed. — Cambridge, 1987.

Поступила 23.11.94

Summary. The efficacy of levonorgestrel butanate in doses 1, 2, 4, and 8 mg/kg in spermatogenesis suppression was studied in adult male *Papio hamadriasis*. The drug was injected intramuscu-

larly twice with 3 month interval. All gestagen doses had an inhibitory effect of spermatogenesis, this effect increasing with the dosage build-up. None of the animals developed azoospermia, which was due to incomplete suppression of the pituitary gonadotrophic function and of testosterone secretion. Hormonal concentration in the peripheral blood was 55-60% reduced in response to the minimal dose and 60-80% reduced in response to the maximal dose. Injection of long-acting gestagen did not influence the secretion of adrenocortical hormones hydrocortisone, dehydroepiandrosterone, and pregnenolone.

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-06:616.441-008.64]-008.6

B. A. Олейник, Е. В. Эпштейн, Е. В. Савран

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И ГИПОТИРЕОЗ (СИНДРОМ ВАН ВИКА—РОССА—ГЕННЕСА)

Институт эндокринологии и обмена веществ (дир.— член-корр. АМН Украины Н. Д. Троицко)
АМН Украины, Киев

В последние годы внимание врачей различных специальностей все больше привлекают заболевания и синдромы, связанные с нарушенной секрецией пролактина (ПРЛ). Выделение ПРЛ как самостоятельного гормона из гипофиза человека произошло относительно недавно — в 1970 г. [50]. Это событие в последующие годы существенно изменило представление о регуляции репродуктивной функции и происхождении бесплодия у женщин и мужчин. Выяснилось, что избыточная секреция ПРЛ, которому ранее отводилась скромная роль регулятора лактации в послеродовом периоде, ответственна более чем за 25% случаев нарушений менструального цикла, гипогонадизма и бесплодия. Накопленные клинические и экспериментальные данные показали, что нарушение секреции ПРЛ и связанный с этим нарушением симптомокомплекс возникает как при первичном поражении пролактиносекретирующих структур, так и при различных других эндокринных и неэндокринных заболеваниях, а также при приеме некоторых фармакологических препаратов. Эти данные легли в основу современного представления о первичной гиперпролактинемии как самостоятельной нозологической единице и ее вторичных формах, наблюдаемых при других заболеваниях [5].

Одним из таких заболеваний является первичный гипотиреоз (ПГ).

Впервые взаимосвязь лактации и гипотиреоза отметил W. Jackson [44], который описал случай развития стойкой лактации у больной после тиреоидэктомии. Им также было высказано предположение, что тиреоидэктомия стимулирует секрецию "лактотропного" гормона.

Сочетание ПГ с лактацией-аменореей известно в литературе под названием синдрома Van Вика—Росса—Геннеса. Обособление данного клинического варианта было основано на общем представлении о связи гиперпролактинемии, индуцированной ПГ, с нарушениями в половой сфере, доминирующими в этом симптомокомплексе.

J. Van Wyk и M. Grumbach [77] описали необычный симптомокомплекс у 3 девочек с декомпенсированным ПГ, когда, в отличие от сопутствующего этому заболеванию отставания в половом развитии, они наблюдалась у больных (7, 8 и 12 лет) макромастию, лактацию, преждевременное менархе и меноррагии. У всех больных была выявлена аденома гипофиза. Назначение заместительной терапии тиреоидными гормонами и достижение компенсации гипотиреоза привело к регрессу признаков преждевременного полового развития, прекращению лактации и уменьшению размеров гипофиза. Авторы также предложили патогенетическую концепцию неспецифического гормонального перекрытия (overlap), согласно которой первичное поражение органа-мишени, по принципу обратной связи, приводит к гипоталамическим расстройствам, сопровождающимся увеличением пролакции не одного, а двух гормонов, имеющих общие регуляторные механизмы. Они также указали на вторичный генез аденомы гипофиза при длительной нелечебной мицедеме.

Следует отметить, что в литературе 60-х годов неоднократно встречались сообщения о сочетании ПГ с лактацией-аменореей, однако авторы ошибочно расценивали их как случаи сочетания ПГ с синдромом Чиари—Фроммеля [22, 53, 64].

A. Hennies [40], F. Ross и соавт. [63] наблюдали первичный гипотиреоз с лактацией и аменореей, развившимися после родов. Обобщая литературные сведения и собственные наблюдения, а также обсуждая механизмы гормонального "перекрытия" на уровне гипофиза, F. Ross и соавт. [63] пришли к выводу, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к ингибированию гипоталамических центров, регулирующих выделение ПРЛ, а также, возможно, гонадотропинов. Они также впервые указали на необходимость обоснования этого синдрома от синдрома Чиари—Фроммеля, а также на то, что клиническое улучшение в большинстве случаев было достигнуто применением тиреоидных гормонов.

Таким образом, сочетание ПГ с лактацией, аменореей или другими нарушениями менструального цикла не совсем правильно во всех случаях называют синдромом Van Вика—Росса—Геннеса, поскольку ювенильный вариант синдрома (Van Wyk—Grumbach) по своим клиническим проявлениям отличается от такового у взрослых. Кроме того, в литературе можно встретить и обоснование послеродового варианта синдрома (Ross—Hennies), когда суммируется патологическая лактация, вызванная гипотиреозом, который мог длительное время протекать скрыто, и физиологическая послеродовая лактация. Беременность и роды, с одной стороны, приводят к манифестиации гипотиреоза, а с другой стороны, часто маскируют истинную природу заболевания, затрудняя его диагностику.

К 1970 г. в литературе описано 17 случаев сочетания ПГ с синдромом лактации-аменореи и 2 случая, в которых гипотиреоз сочетался только с лактацией, а менструальный цикл сохранялся регулярным. Сообщалось также о наилучши у 9 больных рентгенологических признаков аденомы гипофиза и об успешном лечении данного симптомокомплекса тиреоидными гормонами у 5 из 19 больных [15, 23, 24, 34].

Идентификация ПРЛ человека как отдельного гормона и внедрение в клиническую практику радиоиммunoологического метода его определения [43] позволило установить, что такие патологические состояния, как лактация, синдром лактации-аменореи, другие нарушения менструального цикла, бесплодие, а также снижение либидо и потенции у мужчин являются проявлениями гиперпродукции ПРЛ. Тогда же впервые C. Edwards и соавт. [29] обнаружили у 3 больных ПГ женщин с синдромом лактации-аменореи повышенное базальное уровня ПРЛ в крови. Ими же было показано, что лечение тиреоидными гормонами нормализует повышенное содержание ПРЛ в плазме крови у этих больных, что приводит к исчезновению лактации и восстановлению менструального цикла. Годом позже L. Jakobs и соавт. [46] обнаружили умеренное повышение концентрации ПРЛ в крови у 2 боль-

ных ПГ женщин, у которых на фоне заболевания имелась лактация, а менструальный цикл оставался регулярным.

Были опубликованы другие аналогичные работы, в которых сообщалось о повышенной концентрации ПРЛ в крови у больных, у которых ПГ сочеталась с лактореей-аменореей. G. Tolis и соавт. [74], обследуя 4 женщины с ПГ и синдромом лактореи-аменореи, не выявили повышения базальной концентрации ПРЛ у этих больных, однако при более частых исследованиях ПРЛ было установлено, что в определенные периоды концентрация ПРЛ намного превосходит среднюю величину. Назначение тироксина или бромэргокриптина нормализовало уровень ПРЛ у этих больных.

Сообщалось также о многочисленных случаях сочетания ПГ с синдромом лактореи-аменореи и увеличенными размерами турецкого седла [48, 59], причем концентрация ПРЛ в крови была повышенной или находилась в пределах нормы.

В настоящее время возможность развития микроаденомы гипофиза при ПГ не вызывает сомнений [6, 47, 72], тем не менее только в ряде случаев при этом обнаружено повышение концентрации ПРЛ в крови. M. Ahmed и соавт. [14] показали, что существуют два типа гипофизарной гиперплазии — изолированная гиперплазия тиреогрофов и гиперплазия тиреогрофов совместно с лактотрофами. Эти данные указывают на возможность существования двух механизмов ответа гипофиза на ПГ — изолированным повышением секреции ТТГ и сочетанным повышением концентрации ТТГ и ПРЛ.

В 1966 г. был выделен в чистом виде [65], а затем искусственно синтезирован [19] первый гипоталамический рилизинг-гормон тиролиберин (ТРГ). В экспериментальных исследованиях *in vitro* [71] было показано, что ТРГ стимулирует секрецию не только ТТГ, но и ПРЛ из нормальных и онкологических ПРЛ-секретирующих клеток. Одновременно другими исследователями [45] было выявлено повышение у человека уровня плазменного ПРЛ в ответ на введение ТРГ.

L. Jacobs и соавт. [45], сообщая о собственных наблюдениях сочетания синдрома лактореи-аменореи с ПГ и обобщая данные литературы, впервые высказали мысль о том, что патогенез развития данного синдрома связан с прямым стимулирующим влиянием ТРГ на секрецию ПРЛ, а лечение тиреоидными гормонами является патогенетически обоснованным.

Обнаружение ТРГ оказывать рилизинг-действие на секрецию ПРЛ определило интерес исследователей к изучению гиперпролактизмического состояния при ПГ. A. Toft и соавт. [73], обследовав 32 пациентки с нелеченым ПГ, выявили достоверно повышенную по сравнению со здоровыми базальную концентрацию ПРЛ в крови, при этом ни у одной из обследуемых не было обнаружено ни лактореи, ни нарушений менструального цикла. R. Fossaai и соавт. [32], обследовав 15 больных гипотиреозом женщины в возрасте от 16 до 65 лет, обнаружили у них нормальный уровень ПРЛ (за исключением 1 больной, у которой имелось умеренное повышение концентрации ПРЛ), несмотря на высокий уровень ТТГ у всех обследованных и наличие лактореи у 3 больных. Реакция на введение 200 мкг ТРГ, а также суточные колебания секреции ПРЛ у этих больных соответствовали таковым у здоровых женщин. Несколько позже T. Onishi и соавт. [57], обследуя 16 больных гипотиреозом женщин, выявили повышение содержания ПРЛ в крови у 10 из них, причем авторами была выявлена положительная корреляция между базальными концентрациями ТТГ и ПРЛ, а также между степенью их увеличения в ответ на введение ТРГ. У 5 обследуемых в постлеровом периоде имелась стойкая лакторея, которая исчезала на фоне лечения трийодтиронином и восстанавливалась при отмене лечения.

В литературе не существует единого мнения относительно частоты встречаемости гиперпролактизии при ПГ. По данным R. Conigeras и соавт. [26], гиперпролактизия выявлена у 88% больных со спонтанным и у 33% больных с постоперационным гипотиреозом. S. Franks и соавт. [33] считают, что постоянное или транзиторное повышение концентрации ПРЛ в крови встречается приблизительно у 57% больных ПГ. K. Kafevio и соавт. [47] приводят данные, что гиперпролактизия у пациентов с ПГ встречается не чаще, чем в 25% случаев, а если сравнивать сопоставляемых пациентов по полу и возрасту, то этот показатель будет еще меньше.

Несмотря на то что гиперпролактизия в вышеперечисленных сообщениях была выявлена только у отдельных больных, в последующие годы работами многочисленных исследователей [2–5, 31, 67] было показано, что у больных ПГ женщины средний базальный уровень ПРЛ достоверно выше такового у здоровых лиц, а лакторея или синдром лактореи-аменореи может наблюдаться у больных как с повышенным, так и с нормальным базальным уровнем ПРЛ.

Изучение гипофизарных резервов ПРЛ у больных с ПГ при помощи нагрузочного теста с ТРГ выявило гиперergicический и пролонгированный характер ответа, что свидетельствует о повышенной лактотропной функции гипофиза у этих больных [2, 5, 41, 56, 73, 79].

Данные о частоте развития лактореи при ПГ также противоречивы. По мнению A. Boyd и соавт. [21], лакторея как симптом ПГ встречается относительно редко, примерно в 5% случаев. H. Bohnet и соавт. [18] считают лакторею частым, но редко выявляемым при осмотре симптомом ПГ. В. Н. Прилепская и соавт. [8] выявили лакторею у 64,3% больных ПГ женщины с вторичной аменореей и бесплодием.

По многочисленным данным литературы [3, 10, 20, 54], при ПГ встречаются всевозможные нарушения менструального цикла и бесплодие, при этом наиболее выраженной формой нарушений является вторичная аменорея, частота которой, как сообщили L. Moltz и соавт. [54], колеблется от 1,5 до 6%.

Большинство исследователей отмечают, что лакторея-аменорея как клиническое проявление гиперпролактизии чаще развивается у молодых женщин до 35 лет, в то время как в более старшем возрасте преобладают нарушения менструального цикла в виде онсменореи, дисфункциональных маточных кровотечений, ановуляции в сочетании с лактореей или без нее [21, 70].

По мнению K. Grubb [38], в развитии лактореи-аменореи только у отдельных больных ПГ с гиперпролактизацией важное значение имеет длительность повышения уровня ПРЛ.

Выраженную симптоматику гиперпролактизии при ПГ, когда достаточно умеренное, "неопухолевое" повышение секреции ПРЛ вызывает лакторею-аменорею, что не всегда наблюдается при опухолевых формах СПГА, объясняют повышенной чувствительностью периферических тканей даже к незначительной гиперпролактизии на фоне дефицита тиреоидных гормонов [42, 52]. Другое объяснение заключается в том, что, помимо повышения уровня ПРЛ, в условиях дефицита тиреоидных гормонов происходит нарушение обмена биотенных аминов в гипоталамусе, это приводит к ингибированию секреции ГиРГ-лиолиберина, а значит — к нарушению цикличности выделения гонадотропинов, нарушениям менструального цикла вплоть до аменореи, бесплодию [17, 9].

Классическое объяснение феномена гиперпролактизии при ПГ, впервые постулированное L. Jacobs и соавт. [45], заключается в том, что сниженный уровень гормонов при ПГ вызывает по принципу "обратной связи" гиперпродукцию тиролиберина, что приводит к повышению секреции не только ТТГ, но и ПРЛ. Тем не менее, причина возникновения гиперпролактизии только у определенных групп больных окончательно не известна.

S. Bigos и соавт. [16], обследуя 50 женщин с ПГ различной степени тяжести, обнаружили повышение уровня ПРЛ лишь у тех пациенток, у которых уровень тироксина в плазме крови был ниже 26 нмоль/л, и сделали вывод, что повышенный уровень ПРЛ наблюдается только при тяжелых формах гипотиреоза. R. Confreras и соавт. [26], обследовав 50 больных ПГ женщин, выявили прямую корреляционную связь между длительностью заболевания и уровнем ПРЛ при спонтанном и уровнем ТТГ и концентрацией ПРЛ при постоперационном гипотиреозе. К тому же они обнаружили, что у женщин с лактореей имеется более выраженное повышение уровня ПРЛ и что они значительно моложе тех, у кого лакторея отсутствовала. В то же время L. Van Gaal [75] не обнаружил корреляции между уровнем ТТГ и концентрацией ПРЛ.

В литературе имеются многочисленные сообщения о случаях гиперпролактизии при легких [66] и даже субклинических [27, 31] формах гипотиреоза. По мнению H. Bohnet и соавт. [18], повышение секреции ПРЛ может быть маркером субклинических форм гипотиреоза у женщин с бесплодием. При обследовании ими с помощью ТРГ-теста 150 женщин, страдающих бесплодием, у 20 пациенток был выявлен субклинический гипотиреоз, у 11 из них — недостаточность лuteинизирующей фазы менструального цикла и у 8 — латентная гиперпролактизия. Терапия L-тироидином нормализовала менструальный цикл и восстановила fertilitet у этих больных. R. Pepperell и соавт. [60] рекомендуют при неэффективности терапии бромэргокриптином идиопатических гиперпролактизмических состояний дополнительно включать в лечение L-тироидин.

E. A. Соснова и соавт. [10], обследуя больных женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом различной степени тяжести, не выявили корреляционной связи между повышением уровня ТТГ, общего тироксина, общего трийодтиронина и ПРЛ. Т. О. Чернова и соавт. [13] получили данные о

развитии гиперпролактинемии у больных ПГ женщин вне зависимости от уровня ТТГ и длительности заболевания. В. В. Потин и соавт. [7] установили корреляционную связь между уровнем ТТГ и концентрацией ПРЛ и между уровнем тироксина и концентрацией ПРЛ у больных ПГ женщин с нормопролактинемией, в то время как у пациенток с гиперпролактинемией такая связь отсутствовала. Имеются данные о том, что беременность, роды и abortion являются главными провоцирующими факторами развития гиперпролактинемии у больных ПГ женщин [8, 72].

Однако, несмотря на бесспорные доказательства того, что усиление секреции ПРЛ у человека и различных видов животных происходит не только при введении синтетического ТРГ, но и практически во всех состояниях, когда предполагается выброс эндогенного ТРГ (дефицит тиреоидных гормонов вследствие их фармакологической блокады [36], струмэктомии [49], недостаточности йода в районах зобной эндемии [55], а также при спонтанном гипотиреозе), отсутствие четкой корреляционной связи между содержанием в крови ТТГ или тиреоидных гормонов и уровнем ПРЛ поставило под сомнение факт простой связи между гиперпродукцией ТРГ и гиперсекрецией ПРЛ у больных ПГ. Кроме того, в литературе накопилось большое количество экспериментальных и клинических сведений, свидетельствующих о том, что не на все раздражители гипофиз реагирует синхронным выбросом ТТГ и ПРЛ: после введения анти-ТРГ-сыворотки гипотиреоидным экспериментальным животным [39], при стрессе [25], во время кормления грудью [28], после оперативного вмешательства [61] и др. Расхождение реакций тиреотропной и лактотропной функции гипофиза констатируется также при тиреотоксикозе. У женщин в манифестной фазе этого заболевания обнаруживается отчетливое повышение уровня ПРЛ в крови, хотя тиреотропная функция гипофиза в данных обстоятельствах не усиливается [1].

До настоящего времени не получены доказательства повышения концентрации ТРГ в гипоталамусе при ПГ. J. Raai и соавт. [58] не обнаружили повышения содержания ТРГ в срединном возвышении и гипоталамусе у тиреоэктомированных животных. J. Rowdell и соавт. [62] не выявили изменения уровня ТРГ в крови портальной системы тиреоидэктомированных крыс, но обнаружили его снижение у гипертиреоидных животных. Вместе с тем N. Liao и соавт. [51] показали, что при гипотиреозе повышается число ТРГ-содержащих нейронов и уровень мРНК ТРГ.

Было также показано, что если назначение тиреоидных гормонов при ПГ достаточно быстро нормализует уровень ТТГ, то при сопутствующей гиперпролактинемии на нормализацию уровня ПРЛ уходит иногда до 10–28 мес [72].

T. Yamada и соавт., обследовав 14 больных ПГ с лактацией-аменореей и аденоомой гипофиза, обнаружили приходящее нарушение полей зрения у 10 больных в начальном периоде лечения L-тироксином. I. Van Grootenhuis и соавт. [76] описали транзиторное повышение базального уровня ПРЛ в начальном периоде заместительной терапии тироксином, которое совпадало с ослаблением его реакции на введение ТРГ у 18 больных ПГ, в то время как базальный уровень ТТГ прогрессивно снижался.

Неоднозначность изменений тиреотропной и лактотропной функций гипофиза, наблюдаемая во многих физиологических и экспериментальных условиях, имеет место также при ПГ, о чем свидетельствует развитие гиперпролактинемического синдрома только у определенного количества больных с этой патологией.

Приведенные сведения указывают на возможность участия, помимо первичного дефицита тиреоидных гормонов и ответной гиперпродукции ТРГ, других факторов, способствующих развитию гиперпролактинемии при ПГ.

В этой связи представляют интерес имеющиеся в литературе данные, касающиеся изменения дофаминергической регуляции секреции ПРЛ в условиях ПГ.

При проведении функциональных тестов с блокатором дофаминовых рецепторов метоклопрамидом C. Feek и соавт. [30], L. Bishop и соавт. [17] выявили снижение дофаминергического ингибирования секреции ПРЛ у больных ПГ женщин. L. Fish и соавт. [31] считают, что у больных ПГ причиной снижения дофаминергического тонуса гипоталамуса является истощение запасов в нем дофамина, при этом особо подчеркивается роль длительно существующего дефицита тиреоидных гормонов. J. Silva и соавт. [68] сообщили, что при длительном дефиците тиреоидных гормонов непосредственно угнетается продукция дофамина — основного пролактинингирующего фактора.

Вместе с тем другие исследователи [37, 38] выявили повышение дофаминергического торможения секреции ПРЛ на уровне гипофиза у больных ПГ женщин. При этом S. Green-

рай и соавт. [37] показали, что степень и выраженность дофаминергического влияния зависит от степени тяжести гипотиреоза. Однако, поскольку дофамин является одним из основных пролактинингирующих факторов, авторы считают, что в условиях первичного гипотиреоза имеют место нарушения секреции ПРЛ на рецепторном или пострецепторном уровнях, что и обусловливает резистентность лактотрофов гипофиза к ингибиторному эффекту дофамина.

H. N. Tkachenko и соавт. [12], обследуя больных ПГ женщин при помощи ТРГ-теста и теста с метоклопрамидом, получили данные о том, что гиперпролактинемия развивается в тех случаях, когда имеется нарушение именно дофаминергического контроля секреции ПРЛ, поскольку не наблюдалось существенных различий в реакции лактотрофов у больных с гипер- и нормопролактинемией в ответ на стимулирующее влияние ТРГ. T. O. Chernova и соавт. [13] в аналогичных исследованиях выявили, что у больных ПГ женщины с гиперпролактинемией реакция лактотрофов гипофиза в ответ на экзогенное введение ТРГ значительно слабее, чем у больных с нормопролактинемией, в то время как у больных с гиперпролактинемией имеется более значимое снижение дофаминергического ингибирования секреции ПРЛ.

По мнению G. A. Gerasimov и соавт. [35], причиной развития гиперпролактинемии у больных ПГ является нарушение макроаминергической регуляции секреции ПРЛ: усиление стимулирующего влияния ТРГ, с одной стороны, и ослабление тормозящего влияния дофамина — с другой.

До настоящего времени окончательно не решен вопрос о том, является ли достижение состояния компенсации ПГ с помощью заместительной терапии тиреоидными гормонами единственным способом лечения гиперпролактинемического синдрома, или имеется необходимость в дополнительном назначении препаратов, подавляющих секрецию ПРЛ. Большинство исследователей [3, 5, 11, 12, 14, 38] показали, что адекватное восполнение дефицита тиреоидных гормонов устраняет причину развития гиперпролактинемии и приводит к регрессу гиперпролактинемического симптомокомплекса, что проявляется прекращением лактации, нормализацией менструального цикла и восстановлением fertильности.

Однако имеются сообщения и о том, что лечение только тиреоидными гормонами в ряде случаев оказывается неэффективным.

Tak, K. Maisziga и соавт. [52] сообщили о сочетании ПГ с синдромом лактации-аменореи у 29-летней женщины, когда назначение заместительной терапии тиреоидными гормонами привело к нормализации уровня ТТГ, но снижения повышенного уровня ПРЛ удалось достичь только с помощью бромэргокриптина. Комбинированная терапия тироксином и бромкриптином способствовала исчезновению лактации, восстановлению овуляторного менструального цикла и по истечении 3 мес от возобновления менструаций наступлению беременности, закончившейся физиологическими родами здоровым ребенком.

B. Wajchenberg и соавт. [78] сообщили о случае ПГ с гиперпролактинемией и аденоомой гипофиза у 30-летней женщины, когда на фоне лечения тироксином нормализовался уровень ТТГ, но сохранялся высокий уровень ПРЛ. Трансскеноидальная гипофизэктомия нормализовала уровень ПРЛ, гистологическое исследование показало, что опухоль представлена тиреотрофами. Аналогичный случай описали ранее S. Stoffer и соавт. [69], однако в этом случае гистологическое исследование показало гиперплазию пролактотрофов.

Причиной подобной неэффективности тиреоидной терапии в лечении гиперпролактинемического состояния при ПГ является наличие субклинической микропролактиномы до присоединения ПГ [42], а по мнению B. B. Potina [7], — развитие вторичной пролактиномы у отдельных больных с ПГ. H. N. Tkachenko и соавт. [12] предлагают рассматривать стойкое сохранение гиперпролактинемии, лактации и ановуляции у больных первичным, стойко компенсированым гипотиреозом женщин в качестве косвенного признака наличия пролактинсекретирующей аденоомы гипофиза, что, по мнению авторов, является показанием к дополнительному назначению препаратов, подавляющих секрецию ПРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексин Б. В., Бриндак О. И. // Успехи соврем. биол. — 1985. — Т. 99, № 1. — С. 95—109.
2. Вакуленко А. Д., Низкова Ж. М., Симакова Т. М. // Пробл. эндокринол. — 1981. — № 4. — С. 6—10.
3. Вейнберг Э. Г., Горгидзе Б. В., Сабахтаршвили М. А., Макарова О. С. // Клин. мед. — 1982. — Т. 60, № 3. — С. 106—108.

4. Гладкова А. И. // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 3. — С. 46—53.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакто-рея-амеронея. — М., 1985.
6. Измайлова Г. А. // Вопросы эндокринологии. — М., 1986. — С. 52—54.
7. Потин В. В., Юхлова Н. А., Бескровный С. В. // Пробл. эндокринол. — 1989. — № 1. — С. 44—48.
8. Прилепская В. Н., Лобова Т. А., Ларичева И. П. // Акуш. и гин. — 1990. — № 4. — С. 35—38.
9. Соснова Е. А. // Там же. — 1989. — № 4. — С. 6—11.
10. Соснова Е. А., Ларичева И. П. // Там же. — 1990. — № 4. — С. 38—42.
11. Старкова Н. Т., Жиенкулова А. К. // Пробл. эндокринол. — 1983. — № 1. — С. 39—43.
12. Ткаченко Н. Н., Потин В. В., Бескровный С. В., Носова Л. Г. // Акуш. и гин. — 1989. — № 10. — С. 40—43.
13. Чернова Т. О., Колесникова Г. С., Мудрецова С. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 5. — С. 16—18.
14. Ahmed M., Banna M., Sakati N. et al. // Horm. Res. — 1989. — Vol. 32. — P. 188—192.
15. Bercovici B., Ehrenfeld E. N. // J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. — 1963. — Vol. 70. — P. 295.
16. Bigos S. T., Ridgway E. C., Kaurides J. A. et al. // J. clin. Endocrin. — 1978. — Vol. 49. — P. 317—325.
17. Bishop L. S., Chiler L. M., Roolubeger T. P. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 97. — P. 1877—1881.
18. Bohnet H., McNeilly A. // Horm. Metab. Res. — 1979. — Vol. 11. — P. 533—546.
19. Boler J., Eczmann F., Folkus K. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1969. — Vol. 37. — P. 705—710.
20. Bonnyns M., Lenaerts L. A. // J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). — 1989. — Vol. 11, N 4. — P. 457—469.
21. Boyd A. E., Reichlin S. // New Engl. J. Med. — 1975. — Vol. 293. — P. 451—452.
22. Brown D., Hennes R., Ullstom R. A. // J. clin. Endocrin. — 1965. — Vol. 25. — P. 1225—1230.
23. Brozko M. V. // Cas. Lek. ces. — 1970. — Vol. 109, N 43. — P. 1004—1007.
24. Canfield C. J., Bates R. W. // New Engl. J. Med. — 1965. — Vol. 273. — P. 897—898.
25. Clemons J. A., Meites J. // Lactogenic Hormones: Fetal Nutrition and Lactation / Eds J. B. Josimowich et al. — New York, 1974. — P. 11—12.
26. Contreras P., Generini G., Michelsen H. et al. // J. clin. Endocrin. — 1981. — Vol. 53, N 5. — P. 1036—1039.
27. Daniel M., Wayne A. // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1990. — Vol. 163, N 1. — P. 262—263.
28. Davis J. R. E., Wilson E. M., Sheppard M. C. // Neuroendocrin. Perspect. — 1988. — Vol. 6. — P. 221—228.
29. Edwards C. R., Forsyth J. A., Besser G. M. // Brit. med. J. — 1971. — Vol. 3. — P. 462—464.
30. Feek M. C., Sawers J. S., Brown N. C. et al. // J. clin. Endocrin. — 1980. — Vol. 51, N 3. — P. 585—589.
31. Fish L. H., Mariash C. N. // Arch. intern. Med. — 1988. — Vol. 148. — P. 709—711.
32. Fossati P., L'Hermitte M., Derrein G. et al. // Ann. Endocrin. (Paris). — 1979. — Vol. 40, N 5. — P. 643—649.
33. Franks S., Murray M. A., Jequier A. et al. // Clin. Endocrin. — 1975. — Vol. 4. — P. 597—607.
34. Futterweit W., Goodsell C. H. // Mt. Sinai J. Med. — 1970. — Vol. 37. — P. 584—589.
35. Gerasimov G., Chernova T., Goncharov N. // Acta med. austr. — 1992. — Bd 19, Sonderh. 1. — S. 86—88.
36. Gershengorn M. C. // Annu. Rev. Physiol. — 1984. — Vol. 48. — P. 515—526.
37. Greenspan S. L., Klabanski A., Schoenfeld D. et al. // J. clin. Endocrin. — 1986. — Vol. 63. — P. 661—668.
38. Grubbs M. R., Chakeres D., Malarkey W. B. // Amer. J. Med. — 1987. — Vol. 83. — P. 765—769.
39. Harris A. R. S., Chirista D., Vagenaki A. C. // J. clin. Invest. — 1978. — Vol. 64. — P. 441—443.
40. Hennes A., Wajchenberg B. L., Ulhoa-Cintra A. B. // Portugal med. — 1960. — Vol. 44. — P. 693.
41. Hermanns U., Hafez E. // Arch. Androl. — 1981. — Vol. 6. — P. 95—125.
42. Honbo K. S., Van Herle A. J., Kellett K. A. // Amer. J. Med. — 1978. — Vol. 64. — P. 782—785.
43. Hwang P., Guyda A., Friesen H. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1971. — Vol. 68. — P. 1902—1906.
44. Jackson W. P. // J. clin. Endocrin. — 1956. — Vol. 16. — P. 1245.
45. Jacobs L. S., Snyder P. J., Uriger R. D. et al. // Ibid. — 1971. — Vol. 36. — P. 1069—1073.
46. Jacobs L. S., Mariz J. K., Daughaday W. G. // Ibid. — 1972. — Vol. 34. — P. 484—490.
47. Katsenbach K., Valimaki M., Keenen L. et al. // Clin. Endocrin. — 1985. — Vol. 21. — P. 617—621.
48. Keye W. R., Ho Yuen B., Kopf R. et al. // Obstet. and Gynec. — 1976. — Vol. 49. — P. 697—702.
49. Kolesnick R. N., Gershengorn M. C. // Amer. J. Med. — 1985. — Vol. 79, N 6. — P. 729—739.
50. Lewis U. J., Singh R. N. P., Sinha Y. N. et al. // J. clin. Endocrin. — 1971. — Vol. 33. — P. 153—156.
51. Liao N., Bulant M., Nicolas P. // Neuroendocrinology. — 1989. — Vol. 50. — P. 217—223.
52. Matsuura K., Mizumoto J., Matsui K. et al. // Int. J. Fertil. — 1982. — Vol. 27, N 3. — P. 181—183.
53. Melnyk C. S., Greer M. A. // J. clin. Endocrin. — 1965. — Vol. 25. — P. 761—766.
54. Moltz L., Trapp M., Bispink G. et al. // Geburtsch. u. Frauenheilk. — 1987. — Bd 47, N 4. — S. 228—239.
55. Muller E. E. // Prolactin Gene Fam. and Receptor: Molecular Biology Problem: Proceedings of the 5-th International Congress of Prolactin. — Amsterdam, 1988. — P. 377—387.
56. Ogawa N., Miyoshi M. // Folia endocr. jap. — 1974. — Vol. 50. — P. 1252—1253.
57. Onishi T., Miyai K., Aono T. et al. // Amer. J. Med. — 1977. — Vol. 63, N 3. — P. 373—378.
58. Pan J. T., Chen C. W. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, N 6. — P. 3146—3152.
59. Pelosi M. A., Langer A., Zanvetor J. et al. // Obstet. Gynec. — 1977. — Vol. 49, N 1. — P. 12—14.
60. Pepperell R., Aust E. // Fertil. and Steril. — 1981. — Vol. 35, N 3—4. — P. 267—274.
61. Pontiroli A. E., Scarpignato C. // Horm. Res. — 1986. — Vol. 23, N 3. — P. 129—135.
62. Rondell J. M. M., De Greef W. J., Van der Schoot P. et al. // Endocrinology. — 1988. — Vol. 123. — P. 523—529.
63. Ross F., Nusynowitz M. L. // J. clin. Endocrin. — 1968. — Vol. 28, N 5. — P. 591—595.
64. Savely C., Modlinger-Ordonfer M., Zeczeni-Nagy L. // Endocrinology. — 1965. — Vol. 76. — P. 129—141.
65. Schally A. V., Bowers C. Y., Redding T. W. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1966. — Vol. 25. — P. 165—169.
66. Semple C. G., Beustall G. H. // Brit. med. J. — 1983. — Vol. 286. — P. 1200—1201.
67. Shahshani M. N., Wong E. T. // Arch. intern. Med. — 1978. — Vol. 138. — P. 1411—1412.
68. Silva J. E. // Bailliere's clin. Endocrin. — 1988. — Vol. 2, N 3. — P. 541—565.
69. Stoffer S. S., McKeel D. W., Jr. et al. // Fertil. and Steril. — 1981. — Vol. 36, N 5. — P. 682—685.
70. Takeda R., Minagawa F., Nakabayashi H. // Nippon Rinsho. — 1986. — Vol. 44, N 3. — P. 671—677.
71. Tashjan A., Barowsky N., Jensen D. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1971. — Vol. 43. — P. 516—523.
72. Thomas D. J. B., Touzel K. // Clin. Endocrin. (Oxf.). — 1987. — Vol. 27. — P. 289—295.
73. Toft A. D., Boyns A. R., Cole E. N. et al. // Clin. Endocrin. — 1973. — Vol. 2, N 3. — P. 289—295.
74. Tolis G., McKenzie J. M. // Acta endocrin. (Kbh.). — 1976. — Vol. 82. — P. 57.
75. Van Gaal L., Abs R., De Leeuw J. et al. // Bul. Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol. — 1982. — Vol. 12, N 5. — P. 315—321.
76. Van Groenendaal I. H. L. M., Fisher H. R. A., Hageng W. H. L. et al. // Clin. Endocrin. — 1983. — Vol. 19, N 2. — P. 207—212.
77. Van Wyk J. J., Grumbach M. M. // J. Pediat. — 1960. — Vol. 57. — P. 416—420.
78. Wajchenberg B. L., Tsanaclis A. M. C., Marino R. Jr. // Acta endocrin. (Kbh.). — 1984. — Vol. 106, N 1. — P. 61—66.
79. Yamayi T. // Metabolism. — 1974. — Vol. 23. — P. 745—751.

© М. И. БАЛАБОЛКИН, 1996

УДК 616.43-061.22.053(470) • 1995

ИНФОРМАЦИЯ О III ПЛЕНУМЕ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

11—13 мая 1995 г. в Москве (Центр реабилитации санатория им. А. И. Герцена) состоялся III пленум Российской ассоциации эндокринологов, посвященный вопросам организации помощи больным диабетом. Повестка дня включала две проблемы: организация мониторинга поздних осложнений сахарного диабета и обсуждение федеральной программы "Сахарный диабет".

Во вступительном слове председатель Российской ассоциации эндокринологов акад. РАМН И. И. Дедов осветил состояние медицинской помощи в России. За последние годы отмечается неуклонное ухудшение специализированной помощи больным диабетом, в частности снабжения инсулином. По сообщениям главных эндокринологов областей и территорий, на протяжении последних 3 лет возникали ситуации, когда из всех препаратов инсулина были в наличии только инсулины или короткого действия, или средней продолжительности действия. Такая ситуация наблюдалась не только в отдаленных районах, но даже в Москве и Московской области.

Ускорение созыва пленума Российской ассоциации эндокринологов было обусловлено серьезным положением, возникшим в связи с поступлением в медицинскую практику инсулинов российско-польского производства с нарушением порядка, установленного Фармакологическим комитетом Минздрава России. Получилось так, что без должной аprobации инсулины российско-польского производства были отправлены в различные регионы России для широкого клинического применения. Причем ни Российская ассоциация эндокринологов, ни Институт диабета ЭНЦ РАМН не были информированы об этом. Это в свою очередь вызвало огромную обратную реакцию в периферии. Кроме того, как стало известно, приказом министра Минздрава РФ был назначен главным диабетологом проф. А. С. Аметов, который, получив программу настоящего пленума, на его заседаниях не присутствовал.

Помимо этого назрела настоятельная необходимость обсуждения Федеральной программы "Сахарный диабет", хотя многие главные эндокринологи уже на местах ознакомились с проектом этой программы, разосланной в свое время Минздравом РФ. И естественно, на пленуме были рассмотрены научно-практические вопросы поздних осложнений сахарного диабета.

Выступление М. Б. Анциферова было посвящено спидруму диабетической стопы. Разграничение заболевания на нейропатическую, ишемическую и смешанную формы в зависимости от патогенеза развития диабетической стопы позволило дифференцированно подойти к терапии с хорошими результатами. Автором были представлены собственные данные и алгоритм диагностики и лечения диабетической стопы.

Доклад Т. М. Милениковой был посвящен диабетической ретинопатии, которая все еще остается частой причиной слепоты при сахарном диабете. Отечественные окулисты в большинстве своем пришли к классификации ретинопатии, предложенную ВОЗ, которая подразделяется на непролиферативную ретинопатию (I степень), и пролиферативную ретинопатию (II степень) и иропролиферативную ретинопатию (III степень). Отмечалось, что профилактика ретинопатии, впрочем, как и всех поздних осложнений, основана на компенсации сахарного диабета.

В докладе были представлены данные по мониторингу состояний глазного дна и проводимой терапии.

Проблемы диабетической нефропатии были представлены в сообщении М. В. Шестаковой, которая осветила вопросы классификации, диагностики и лечения этого ос-

ложнения. Диабетическая нефропатия встречается у 40—50% больных, страдающих сахарным диабетом I типа, и у 15—30% больных диабетом II типа. Современное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ограничение потребления белков и коррекция липидного обмена способствуют стабилизации и более медленному прогрессированию нефропатии.

Проект Федеральной программы "Сахарный диабет" был представлен М. И. Балаболкиным. Федеральная программа "Сахарный диабет" еще в марте 1994 г. была рассмотрена и одобрена коллегией Минздрава РФ. Она включает такие вопросы: создание национального реестра "Сахарный диабет", организация бесперебойного снабжения больных диабетом инсулином и сахаропонижающими пероральными препаратами, организация помощи детям, страдающим диабетом, диабет и беременность, организация обучения больных диабетом и контроля диабета, профилактика и лечение поздних осложнений диабета и разработка отечественного генно-инженерного инсулина человека.

Докладчик и выступающие в прениях подчеркивали рейтинг препаратов инсулина: инсулины человека и монокомпонентные препараты инсулина свинины с ежегодным уменьшением доли применяемого инсулина животного происхождения и замена его инсулином человека. Выступившие в прениях критически оценили политику Минздрава РФ по внедрению инсулинов российско-польского производства и потребовали включения в решение пленума положения о том, что широкомасштабное использование инсулина российско-польского производства будет проводиться лишь после расширенного клинического испытания и рассмотрения результатов этого исследования на заседаниях Фармакологического комитета. Акад. Ю. А. Панков, проф. В. В. Талайотов, Н. И. Вербовая, В. А. Галенок и др. отмечали необходимость проведения научных исследований по генной терапии диабета, необходимость организации производства инсулина человека, создания межрегиональных центров по гемодиализу, лечению ретинопатии, повсеместного обучения больных диабетом и самоконтролю по компенсации диабета и другим аспектам диабетологии.

Подчеркивалось также, что снабжение сахаропонижающими препаратами больных диабетом должно осуществляться централизованно из федерального бюджета. Поэтому необходимо приложить все усилия для утверждения Федеральной программы "Сахарный диабет". Улучшению качества медицинской помощи больным диабетом будет способствовать организация диабетологической службы, которая включает в подготовку врачебных и сестринских кадров.

В период работы пленума Российской ассоциации эндокринологов состоялось заседание комиссии по вопросам преподавания эндокринологии в вузах страны. Отмечалось, что решением всех вопросов, представленных в Федеральной программе "Сахарный диабет", можно будет коренным образом улучшить подготовку врача-эндокринолога, начиная с медицинского вуза, для чего необходимо увеличить количество часов для изучения вопросов эндокринологии и диабетологии.

Председателем комиссии по преподаванию эндокринологии избран акад. РАМН И. И. Дедов.

В заключение была принята резолюция пленума Российской ассоциации эндокринологов. На пленуме было принято решение о проведении очередного Всероссийского съезда эндокринологов в Москве в июне 1996 г.

М. И. Балаболкин (Москва)

УДК 616.4:92 Исламбеков

РАДЖАБ КАПЛНОВИЧ ИСЛАМБЕКОВ
(к 70-летию со дня рождения)



Исполнилось 70 лет со дня рождения известного ученого эндокринолога — консультанта Эндокринологического научного центра РАМН, члена-корреспондента Российской АМН, лауреата Ленинской премии, заслуженного деятеля науки республики Узбекистан, доктора медицинских наук, профессора Раджаба Каплановича Исламбекова.

Р. К. Исламбеков в 1947 г. окончил Ташкентский медицинский институт, а в 1950 г. — аспирантуру.

Р. К. Исламбеков был одним из организаторов Института краевой медицины (ныне Институт эндокринологии) в Ташкенте, в котором он проработал 18 лет — спачала руководителем лаборатории, затем заведующим отделом эндокринологии и директором института.

В 1961 г. он защитил докторскую диссертацию "Клинико-морфологическое исследование эндемического зоба".

Р. К. Исламбеков — талантливый ученый, научные интересы которого сосредоточены в области физиологии и патологии щитовидной железы, проблемы эндемического зоба. Он один из пионеров внедрения в СССР методов диагностики и лечения болезней щитовидной железы радиоактивным йодом. Р. К. Исламбеков предложил и обосновал концепцию о роли йода и других микроэлементов в мультифакториальной этиологии эндемического зоба, на основе которой создан препарат для профилактики и лечения эндемического зоба. Р. К. Исламбеков является организатором многих экспедиций по изучению этиологии, патогенеза и распространенности эндемического зоба в Узбекистане, проведения массовой йодной профилактики, в результате чего заболеваемость эндемическим зобом в данном регионе резко снизилась.

Р. К. Исламбеков — автор более 150 научных работ по различным проблемам эндокринологии, в том числе 7 монографий.

Он внес большой вклад в подготовку высококвалифицированных кадров эндокринологов. Под его руководством подготовлены 20 докторских и кандидатских диссертаций.

Р. К. Исламбеков пользуется заслуженным авторитетом среди специалистов в нашей стране и за рубежом. В 1994 г. он избран академиком Международной академии информатизации.

Трудовая деятельность Р. К. Исламбекова получила высокую правительственную оценку. Он награжден орденом Трудового Красного Знамени, многими медалями.

Поздравляя Р. К. Исламбекова с юбилеем, коллектив Эндокринологического научного центра РАМН желает ему доброго здоровья, многих лет плодотворной деятельности, большого личного счастья.

ОБЪЯВЛЕНИЕ

ВТОРАЯ ПРЕМИЯ ALGEPA ЗА ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА

Дефицит йода снижает продукцию гормонов щитовидной железы, которые необходимы для нормального роста, развития и функционирования мозга и всего организма. Около 1,6 миллиарда людей в 110 странах мира имеют риск развития йодного дефицита, который является наиболее частой и вместе с тем единственной предотвращаемой причиной умственной отсталости.

В этой связи, Ассоциация по борьбе с эндемическим зобом и связанным с ним заболеваниями (A. L. G. E. P. A. — Association pour la Lutte contre le Goitre Endémique et les Pathologies Associées) установила премию за научные исследования и усилия по борьбе с эндемическим зобом. Размер премии — 6.000 долларов США. Для кандидатов не установлено возрастных ограничений. Премия может быть присуждена как за отдельный небольшой научный проект молодого исследователя, так и за труд всей жизни известного ученого. Заявки будут рассматриваться международным жюри в составе 14 признанных экспертов, возглавляемым профессором Ф. Деланжем.

За формами заявок обращаться:

A.L.G.E.P.A.
55 Boulevard Pereire
75017 PARIS, FRANCE
tel.: (33.1) 45.91.76.18
fax.: (33.1) 45.91.51.99

Окончательный срок подачи заявок — 31 мая 1996 года.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 1995 Г.

Клиническая эндокринология

- Абусуев С. А., Хачиров Д. Г., Ахмедханов А. А., Унтилов Г. В. Экологическая эпидемиология сахарного диабета у сельского населения Республики Дагестан 3, 7
- Аметов А. С., Перова Н. В., Винникая Н. Л., Топчиашвили В. З. Атерогенез липидного спектра плазмы крови на фоне сахароснижающей терапии у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом 3, 13
- Балаболкин М. И., Кубатиев А. А., Рудько И. А., Голега Е. Н., Сушикевич Г. Н. Функциональная активность тромбоцитов у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом 1, 6
- Балаболкин М. И., Недосугова Л. В. Применение сульфонилмочевинных препаратов второй генерации и место глюкорегуляции в терапии инсулиннезависимого сахарного диабета 2, 11
- Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Самойлова Е. Б., Коваленко И. Г. Применение метода биоэлектрического импеданса для оценки состава тела у людей с нормальной или избыточной массой тела 4, 19
- Бобров А. Е., Мельниченко Г. А., Пятницкий Н. Ю., Бондаренко М. Г. Особенности психического состояния больных с первичной гиперпролактинемией 2, 22
- 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 6, 19
- Варшавский И. М., Тренин В. И., Шишкин В. М., Боклин А. А. Репарационный остеогенез при сахарном диабете 5, 13
- Гончаров Н. П., Кация Г. В. Гормональная функция половых и надпочечниковых желез человека в различные возрастные периоды 2, 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 адrenalectомии 6, 23
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Бердыкычева А. А. Фертильность женщин с инсулиннезависимым сахарным диабетом 2, 8
- Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г. О регистре сахарного диабета 3, 4
- Дедов И. И., Балаболкин М. И., Мкртумян А. М., Аметов А. С., Каухновский И. М., Чазова Т. Е., Королева Т. С., Кочергина И. И., Матвеева Л. С. Опыт применения глюкобая в терапии сахарного диабета 3, 11
- Дедов И. И., Горелышева В. А., Смирнова О. М., Романовская Г. А., Филиппов И. К. Влияние антиоксидантов на состояние перекисного окисления липидов и функцию в клеток у больных с впервые выявленным инсулиннезависимым сахарным диабетом 5, 16
- Жук Е. А., Галенок В. А. Прекурсорные Т-лимфоциты у больных сахарным диабетом 2, 4
- Жуушатов С. Б., Трусов В. В. Особенности кардиогемодинамики при сахарном диабете 2, 6
- Зелинский Б. А., Сокур С. А. Патофизиология микроциркуляторного русла при ожирении 4, 21
- Калинин А. П., Сидорова О. П., Камынина Т. С., Цыплакова Г. Ю., Голубева Л. Б. Диагитопальмарная дерматоглифика у больных диффузным токсическим зобом 3, 26
- Калинин А. П., Сидорова О. П., Камынина Т. С. Сегрегационный анализ диффузного токсического зоба 6, 6
- Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Маткоевская А. Н., Соколовская В. Н., Волкова Т. Н., Одуд Е. А., Мурсанкова Н. М., Ибрагимова Г. В., Пыков М. И., Бронштейн М. Э., Поверенный А. М., Васина Т. Н. Радиационно-индуцированный патоморфоз эндемического зоба у детей и подростков в очаге йодного дефицита (начальные проявления отдаленных последствий Чернобыльской катастрофы) 3, 17
- Кирятовская Л. Е., Ахадов Т. А., Дзеранова Л. К., Марова Е. И., Кравцов А. К., Снегирева Р. Я., Макаровская Е. Е., Иловайская И. А. Возможности компьютерно-томографического и магнитно-резонансного исследований в диагностике пролактином гипофиза 1, 14
- Кравец Е. Б., Бирюлина Е. А., Миронова З. Г. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у детей с инсулиннезависимым сахарным диабетом 4, 15
- Кудрякова С. В., Сунцов Ю. И., Рыжкова С. Г. Распространенность осложнений сахарного диабета по данным регистра 4, 8
- Лебедев Н. Б., Язловский В. В., Щербачева Л. Н., Кураева Т. Л., Максимова В. П., Сергиенко А. П., Губанов Н. В., Андрианова Е. А., Илюхин В. Н., Осокина И. В., Дедов И. И. Осложнения сахарного диабета I типа и антигены системы HLA 5, 4
- Макаровская Е. Е., Иловайская И. А., Мартынов А. В., Марова Е. И., Мельниченко Г. А., Булатов А. А. Клинико-биохимические корреляции у пациентов с преобладанием высокомолекулярного пролактина в сыворотке крови 1, 19
- Мерсианова И. В., Князев Ю. А., Бурденко М. В., Себко Т. В., Евграфов О. В. Ассоциация инсулиннезависимого сахарного диабета и аллелей локуса HLA-DQAI 4, 3
- Накамуро Тэруо, Кудоу Кэнхэзи, Тэрада Акинори, Ишии Масатака. Содержание 3-гидроксимасляной кислоты, свободного инсулина и глюкагона у больных панкреатическим диабетом 4, 7
- Озерная Т. В., Ясююнас Ю. Ю., Потанина Л. М., Балашов В. А., Галенок В. А. Показатели гемодинамики и толерантность к физической нагрузке при инсулиннезависимом сахарном диабете 5, 10
- Осикина И. В., Щербачева Л. Н., Лебедев Н. Б., Беловалова И. М., Князева А. П., Язловский В. В., Дедов И. И. Эндогенная секреция инсулина и ее взаимосвязь с иммуногенетическими маркерами у детей младшего возраста, больных инсулиннезависимым сахарным диабетом 1, 4
- Осикина И. В., Щербачева Л. Н., Лебедев Н. Б., Язловский В. В., Дедов И. И. Иммуногенетические особенности инсулиннезависимого сахарного диабета в младшем детском возрасте 4, 5
- Панкова С. С., Бурая Т. И., Гончаров Н. П. Использование дексаметазона для дифференциальной диагностики различных форм низкорослости 1, 12
- Потемкина Е. Е., Рафиков Д. С., Фомина Е. Е., Пешева Н. В., Калинин А. П. Гуморальные и клеточные иммунные факторы при аутоиммунном тиреоидите 1, 9
- Пуришанский И. И., Огнева Т. В., Кадыров К. У., Аль-Сахли Х. Ю., Алешикян А. П. Клиническая оценка показателей радионуклидных исследований в диагностике злокачественных опухолей щитовидной железы 2, 17
- Руденко И. Я., Скородуп Ю. Л., Клинович В. Б. Сравнение двух методов определения аутоантител к антигенам ткани щитовидной железы 5, 21
- Свириденко Н. Ю., Майорова Н. М., Назаров А. Н., Арбузова М. И., Мишенко Б. П., Герасимов Г. А. Использование препарата йодированного масла (шипидол) в районах с умеренной йодной недостаточностью 6, 8
- Соколов Е. И., Заев А. П., Хованская Т. П., Жижкина С. А., Петрин С. В., Разин А. С., Филюнов В. К. Влияние инсулиновой нагрузки на некоторые гормонально-метаболические параметры у больных гипоталамическим синдромом 6, 16
- Суркова Е. В., Анциферов М. Б. Роль программ обучения в лечении больных сахарным диабетом II типа 6, 4
- Терещенко И. В., Шевчук В. В. Оценка метаболических и гормональных сдвигов у больных в группах риска по сахарному диабету 4, 11
- Тюльяков А. Н., Булатов А. А., Петеркова В. А., Волеводз Н. Н., Елизарова Г. П. Соматолиберин в исследовании функциональных резервов соматотрофов у детей с низкорослостью 6, 11
- Уланова Л. Н., Земсков А. М., Князев В. И. Особенности иммунного статуса у детей дошкольного возраста с диффуз-

- ным увеличением щитовидной железы в условиях экологического неблагополучия 3, 23
 Шарафетдинов Х. Х., Мещерякова В. А., Плотникова О. А., Черня О. И. Влияние различных источников белка на уровень постепенщика гликемии у больных сахарным диабетом II типа 2, 14
 Шишко П. И., Древаль А. В., Андрианова К. В. Готовые смеси препаратов человеческого инсулина в практике лечения сахарного диабета 4, 17

Заметки из практики

- Ветшев П. С., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С., Романцова Т. И., Ройк О. В. Случай синдрома Сиппля 2, 26
 Козлов Г. И., Калинченко С. Ю. Случай ошибочной диагностики хронической надпочечниковой недостаточности у больного мужским транссексуализмом 1, 25
 Кураева Т. Л., Ремизов О. В. Гипогликемия у детей с сахарным диабетом, предизвращаемая индуцированная инсулитом 6, 27
 Мураховская Е. В., Кацова И. Б. Сочетание кистозно измененной щитовидной железы с кистозными изменениями других органов 2, 27
 Ремизов О. В., Бухман А. И., Кураева Т. Л. Случай костных изменений в стопе у ребенка с сахарным диабетом 5, 23
 Серпуховитин С. Ю., Марова Е. И., Базарова Э. Н., Мамаева В. Г., Пантелейев И. В. Случай синдрома Иценко-Кушинга, обусловленного эктопирированной кортизолпродуцирующей опухолью 1, 23
 Толкачев А. В., Коляскина Н. В., Зыкова Т. А. О трудностях диагностики гиперартериосклеротического криза 5, 22
 Фофанова О. В. Синдром Гетчинсона-Гилфорда (прогрерия) 4, 24
 Шилин Д. Е., Сичинава И. Г. Пубертатный гигантизм у девочки с опухолью гипофиза 3, 28

В помощь практическому врачу

- Гончаров Н. П. Гормональный анализ в диагностике заболеваний щитовидной железы (лекция) 3, 31
 Древаль А. В. Лечение несложенного инсулиновзависимого сахарного диабета (лекция) 4, 27
 Древаль А. В. Профилактика и лечение диабетической макроangiопатии (лекция) 6, 29
 Козлов Г. И., Слонимский Б. Ю. Половые расстройства у мужчин при сахарном диабете (лекция) 5, 25
 Серпуховитин С. Ю., Кирпатовская Л. Е., Комолов И. С. Современные методы лечения аденомы гипофиза 1, 26

Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях

- Касаткина Э. П., Одуд Е. А. Современные аспекты планирования питания ребенка, страдающего сахарным диабетом 4, 34

Экспериментальная эндокринология

- Ахрем А. А., Воробьев М. С., Кисель М. А., Цыбовский И. С., Заборовская З. В., Холодова Е. А. Гиперинсулинемия у крыс с аллоксановым диабетом после орального введения инсулиноводержащих отрицательно заряженных липосом 1, 37
 Бабичев В. Н., Игнатьев Н. С., Балаболкин М. И. Функциональная активность АТФ-зависимых К⁺-каналов β-клеток поджелудочной железы в условиях экспериментально вызванного сахарного диабета и их реакция на введение сульфонимочевиновых препаратов 5, 28

- Бутырев В. Ю., Гончаров Н. П. Взаимосвязь функциональной активности надпочечников и гонад у обезьян в период пубертатии 4, 41

- Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Колесников О. Л., Костин Ю. Ю., Колесникова А. А., Скобелева Н. А., Вязовский И. А., Лившиц Р. И. Гипогликемизирующий эффект стрессорных воздействий и их использование для профилактики сахарного диабета в эксперименте 6, 38

- Гончаров Н. П., Бутырев В. Ю. Влияние малых доз дегидроэпиандростерона на становление гормональной функции семенников исполовозрелых обезьян 1, 30

- Гончаров Н. П., Кацая Г. В., Бутырев В. Ю., Жагундокова Л. Б. Модификация радиоиммунологического метода определения альдостерона 2, 33

- Гурин В. Н., Семенова И. Н. Об участии прогестерона в нарушении терморегуляции у крыс при введении им полного аллюванта Фрейнда 3, 39

- Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Василенко Г. В., Жулинский В. А. Участие различных отделов гипоталамуса в патогенезе экспериментального сахарного диабета у крыс 5, 34

- Науменко Е. В., Жукова А. В., Серова Л. И. Участие гамма-аминомасляной кислоты в механизмах обратной отрицательной связи гипоталамо-гипофизарно-семенникового комплекса 2, 30

- Науменко Е. В., Амикишиева А. В., Серова Л. И. Роль ГАМК-А- и ГАМК-Б-рецепторов головного мозга в механизме обратной отрицательной связи гипоталамо-гипофизарно-семенникового комплекса 4, 36

- Саатов Т. С., Гулямова Ф. Я., Усланова Г. У. Участие ганглиозидов в связывании тироксина плазматическими мембранными 2, 28

- Туракулов Я. Х., Даимова С. Н., Камалиева И. Р. Сравнительное изучение действия тироксина и цитоплазматического тироксина связывающего белка на синтез митохондриальных белков печени и головного мозга крыс разного возраста 3, 36

- Фиделина О. В., Горбатюк О. С., Краснов И. Б., Акмаев И. Г. Реакция парасимпатикорецепторов головного мозга и дорсального ядра вагуса крыс на изменения гравитационной среды 6, 35

- Цейликман В. Э., Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Вязовский И. А., Гиенко И. А., Колесникова А. А., Афанасьев О. А., Лившиц Р. И. Влияние повторных стрессорных воздействий на чувствительность организма к глюкокортикоидам и инсулину 1, 34

- Чурсина Я. Ю., Худаверян Д. Н. Влияние нарратиреоидина на сопротивление мозговых сосудов 4, 38

- Ширшев С. В. Роль гормонально-цитокиновых взаимодействий в формировании гуморального иммунного ответа 1, 32

- Ширшев С. В. Влияние препарата хорионического гонадотропина в регуляции функциональной активности антигеноспецифичных Т-лимфоцитов-супрессоров 5, 31

Обзоры

- Бурумкулова Ф. Ф., Котова Г. А., Герасимов Г. А. Сердечно-сосудистая система при диффузном токсическом зобе 5, 41

- Дедов И. И., Абугова И. А., Шамхалова М. Ш., Шишко П. И. Иммунотерапия при инсулиновзависимом сахарном диабете 4, 43

- Древаль А. В., Медведева И. В., Дороднева Е. Ф., Осипова Э. А. Патогенетическое обоснование применения алиментарных факторов в терапии больных с артериальной гипертензией при сахарном диабете 3, 40

- Олейник В. А., Безверхая Т. П., Эпштейн Е. В., Божок Ю. М. Диагностика рака щитовидной железы 5, 37

- Орлов Е. Н., Николаев Н. Н., Антипов Е. М., Чмокж Л. А., Макаров О. В. Диагностическое значение стероидных профилей мочи 2, 35

- Панькив В. И. Эпидемиология сахарного диабета 3, 44

- Серпуховитин С. Ю., Корниченко В. Н., Гончаров Н. П., Трунин Ю. К., Бухман А. И., Марова Е. И. Современные методы топической диагностики микроаденом гипофиза 2, 39

- Трошина Е. А., Герасимов Г. А., Александрова Г. Ф. Молекулярно-патологические аспекты диагностики рака щитовидной железы 6, 42

- Швыркова Н. А. Состояние центральной нервной системы при экспериментальном сахарном диабете 1, 39

Рецепции

- Кандор В. И. И. Г. Акмаев, Л. Б. Калимуллина. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология 2, 44

Хроника

- Анциферов М. Б., Рябчук М. Открытие Диабетологической образовательной программы для врачей-эндокринологов Москвы по проблеме сахарного диабета II типа 6, 47

- Недосугова Л. В. Глюкобай в терапии сахарного диабета (по материалам международного симпозиума) 2, 45

Юбилеи

- Балаболкин М. И. (К 60-летию со дня рождения) 2, 46

- Вундер П. А. (К 90-летию со дня рождения) 6, 48

- Гончаров Н. П. (К 60-летию со дня рождения) 2, 47

Некрологи

- Памятки профессора В. М. Дильтмана 2, 48

- Памятки А. Г. Мазовецкого 3, 48

- Памятки Е. В. Науменко 3, 47