

2  
177339

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5.96

Том 42

Министерство здравоохранения  
и медицинской промышленности  
Российской Федерации  
Эндокринологический  
научный центр РАМН

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 42

сентябрь—октябрь

5 • 1996

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал "Проблемы эндокринологии"  
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,  
выборочно публикуются журналом  
"Neuroscience and Behavioral Physiology"

С 1995 г. журнал является членом  
Европейской ассоциации научных  
редакторов (EASE)

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

117819, Москва, ГСП-7, Научный проезд, 6  
Издательство "Медицина"  
Тел. (095) 120-40-33  
Факс (095) 120-40-32  
Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*  
Научные редакторы *Е. И. Адамская,*  
*М. Б. Анциферов, Л. Я. Рожинская*

## ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40  
Факс (095) 928-60-03  
Ответственность за достоверность информации,  
содержащейся в рекламных материалах, несут  
рекламодатели

Редактор *Н. К. Гришина*  
Художественный редактор *М. Б. Белякова*  
Корректор *А. М. Шувалова*  
Компьютерная верстка: *С. А. Родичев*  
Сдано в набор 07.06.96.  
Подписано в печать 12.07.96.  
Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>8</sub>  
Печать офсетная  
Усл. печ. л. 5,88.  
Усл. кр. отт. 7,84.  
Уч. изд. л. 8,0.  
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

Индекс 71462  
для индивидуальных подписчиков  
Индекс 71463  
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660. Пробл. эндокринологии. Т. 42. 1996. № 5. 1—48.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)  
БАБИЧЕВ В. Н.  
БЕЛКИН А. И.  
БУЛАТОВ А. А.  
ВЕТШЕВ П. С.  
ГЕРАСИМОВ Г. А. (зам. главного редактора)  
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.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)  
АКМАЕВ И. Г. (Москва)  
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)  
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)

1749339



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 1996

**СОДЕРЖАНИЕ**

**Клиническая эндокринология**

*Дедов И. И., Лебедев Н. Б., Сунцов Ю. И., Шербачева Л. Н., Кураева Т. Л., Максимова В. П., Губанов Н. В., Андрианова Е. А., Трофименко Е. В., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г., Миленькая Т. М., Токмакова А. Ю., Галстян Г. Р., Мищенко Б. П., Арбузова Т. И., Книзева А. П., Андрейченко А. П., Пилюттик В. Ф.* О национальном регистре сахарного диабета. Сообщение 2. Эпидемиология инсулинзависимого сахарного диабета и частота его осложнений в детской популяции Москвы . . . . . 3

*Лебедева Е. А.* Антиокислительные системы плазмы крови в патогенезе диабетических микроангиопатий . . . . . 10

*Абусуев С. А., Хачиров Д. Г.* Отдаленные последствия применения пестицидов и заболеваемость сахарным диабетом в сельской местности . . . . . 12

*Воронцов А. В., Дедов И. И., Шестакова М. В., Миленькая Т. М., Книзева А. П.* Гликозаминогликаны в терапии диабетической нефропатии . . . . . 14

*Попков С. А., Старкова Н. Т., Морозова Т. П., Волобуева Ю. В.* О лечении климактерических расстройств у женщин при сахарном диабете II типа . . . . . 18

*Бурумкулова Ф. Ф., Котова Г. А., Герасимов Г. А.* Эффективность различных начальных доз мерказолила при лечении диффузного токсического зоба . . . . . 20

*Матвеевко Е. Г., Горобец В. Ф., Втюрин Б. М., Паршин В. С., Олейник Н. А., Румянцев П. О., Лешаков С. Ю., Боровикова М. П.* Узловой зоб и рак щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в загрязненных радионуклидами районах Калужской области . . . . . 23

*Касаткина Э. П., Козлова С. И., Прытков А. Н., Тарская Л. А., Патютко Р. С., Леликова Г. П.* Клинико-цитогенетические корреляции при смешанной дисгенезии гонад . . . . . 26

*Козлов Г. И., Слоимский Б. Ю.* Опыт применения андриола и препарата тестостерона (сустанона-250) при андрогендефицитных состояниях . . . . . 30

**Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях**

*Мельниченко Г. А., Романцова Т. И., Черноголов В. А., Павлова М. Г.* В помощь больным с гипоталамо-гипофизарными расстройствами (школа больного) . . . . . 32

**Экспериментальная эндокринология**

*Кадырова Д. А., Атаханова Б. А., Рахимова М. Л., Умарова Г. Д., Туракулов Я. Х.* Изучение полиморфизма гена тиреоглобулина щитовидной железы человека . . . . . 34

*Бабичев В. Н., Савельева И. П., Балаболкин М. И.* Характеристика рецепторов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, связывающих сульфаниламидные препараты, при экспериментальном сахарном диабете . . . . . 37

**Обзоры**

*Нижарадзе И. А.* Экспериментальные и клинические аспекты применения лютеинизирующего гормона — рилизинг-гормона и его аналогов . . . . . 40

*Камаяева О. И., Сура В. В.* Об участии иммунных механизмов в патогенезе диабетической нефропатии . . . . . 42

**CONTENTS**

**Clinical Endocrinology**

*Dedov, I. I., Lebedev, N. V., Suntsov, Yu. I., Scherbacheva, L. N., Kurayeva, T. L., Maximova, V. P., Gubanov, N. V., Andrianova, Ye. A., Trofimenko, Ye. V., Kudryakova, S. V., Ryzhkova, S. G., Milenkaya, T. M., Tokmakova, A. Yu., Galstyan, G. R., Mischenko, B. P., Arbuzova, T. I., Knyazeva, A. P., Andreichenko, A. P., Pilyutik, V. F.* The National Register of Diabetes Mellitus. Communication 2. Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus and incidence of its complications in children of Moscow . . . . . 3

*Lebedeva, Ye. A.* Antioxidant systems of blood plasma in the pathogenesis of diabetic microangiopathies . . . . . 10

*Abusuyev, S. A., Khachirov, D. G.* Remote effects of using pesticides and incidence of diabetes mellitus in the rural regions . . . . . 12

*Vorontsov, A. V., Dedov, I. I., Shestakova, M. V., Milenkaya, T. M., Knyazeva, A. P.* Glycosaminoglycans in therapy of diabetic nephropathy . . . . . 14

*Popkov, S. A., Starkova, N. T., Morozova, T. P., Volobuyeva, Yu. V.* Therapy of the climacteric disorders in women with type II diabetes mellitus . . . . . 18

*Burumkulova, F. F., Kotova, G. A., Gerasimov, G. A.* Efficacy of different starting doses of methimazole (mercazolil) in the treatment of diffuse toxic goiter . . . . . 20

*Matveyenko, Ye. G., Gorobets, V. F., Vtyurin, B. M., Parshin, V. S., Oleinik, N. A., Rumyantsev, P. O., Leshakov, S. Yu., Borovikova, M. P.* Nodular goiter and thyroid cancer in children and adolescents living at the territories of Kaluga district contaminated with radionuclides . . . . . 23

*Kasatkina, E. P., Kozlova, S. I., Pрытков, A. N., Tarskaya, L. A., Patyutko, R. S., Lelikova, G. P.* Clinical and cytogenetic correlations in mixed gonadal dysgenesis . . . . . 26

*Kozlov, G. I., Slonimsky, B. Yu.* Andriol and Sustanon-250, a testosterone preparation, in therapy of androgen deficiencies . . . . . 30

**Principles and Methods of Autocontrol in Endocrine Diseases**

*Melnichenko, G. A., Romantsova, T. I., Chernogolov, V. A., Pavlova, M. G.* Guidelines for patients with the hypothalamo-pituitary disorders; School for patients . . . . . 32

**Experimental Endocrinology**

*Kadyrova, D. A., Atakhanova, B. A., Rakhimova, M. L., Umarova, G. D., Turakulov, Ya. Kh.* Study of human thyroglobulin gene polymorphism . . . . . 34

*Babichev, V. N., Savelyeva, I. P., Balabolkin, M. I.* Characterization of pancreatic  $\beta$ -cell receptors binding sulfanilamides under conditions of experimental diabetes mellitus . . . . . 37

**Review of Literature**

*Nizharadze, I. A.* Experimental and Clinical Aspects of using luteinizing hormone releasing factor and its analogs . . . . . 40

*Kamayeva, O. I., Sura, V. V.* On the contribution of immune mechanisms to the pathogenesis of diabetic nephropathy . . . . . 42

Госуд. Центр. Медицинская Библиотека  
 Чистоборова Карагандинская ССР  
 1749339

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996  
УДК 616.379-008.64-053.2 (470-25)

*И. И. Дедов, Н. Б. Лебедев, Ю. И. Сунцов, Л. Н. Щербачева, Т. Л. Кураева, В. П. Максимова, Н. В. Губанов, Е. А. Андрианова, Е. В. Трофименко, С. В. Кудрякова, С. Г. Рыжкова, Т. М. Миленская, А. Ю. Токмакова, Г. Р. Галстян, Б. П. Мищенко, Т. И. Арбузова, А. П. Князева, А. П. Андрейченко, В. Ф. Пилюттик*

## **О НАЦИОНАЛЬНОМ РЕГИСТРЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА. СООБЩЕНИЕ 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЧАСТОТА ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ МОСКВЫ**

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

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) занимает ведущее место среди хронических заболеваний детского возраста. В результате этого заболевания снижается продолжительность жизни и значительно увеличивается смертность лиц молодого возраста.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют об увеличении заболеваемости ИЗСД детей за последние десятилетия. Более значительное увеличение заболеваемости ИЗСД во всех возрастных группах детей отмечено в Финляндии, Швеции, Норвегии, Австралии, Дании, Польше [6].

В 1989 г. в Сент-Винсенте (Италия) под эгидой ВОЗ и Международной диабетологической федерации состоялась встреча представителей всех европейских государств со специалистами-диабетологами и была принята международная декларация, подчеркивающая важность мероприятий по снижению смертности и инвалидизации больных ИЗСД [3]. Среди путей реализации Сент-Винсентской декларации рекомендованы оценка эпидемиологических ситуаций в регионах и формирование регистров сахарного диабета различного уровня.

Во многих странах созданы и функционируют национальные регистры сахарного диабета детского возраста. Регистр сахарного диабета в современном представлении — это автоматизированная информационная система непрерывного медико-статистического наблюдения за заболеваемостью и смертностью в связи с этим заболеванием [4]. Регистр сахарного диабета является базой для эпидемиологических, иммунологических и генетических популяционных исследований, направленных на изучение этиологии и патогенеза, разработки методов профилактики и прогнозирования заболевания.

Основное назначение регистра — информационное обеспечение практического здравоохранения при решении задач лечебно-профилактической помощи (планирование подготовки необходимого числа специалистов для работы с больными детьми, обеспечение больных достаточным количеством лекарственных препаратов, средствами для самоконтроля).

Имеющиеся результаты эпидемиологических исследований в России единичны и разобщены [5, 9, 12, 14], поэтому необходимы стандартизованные исследования, которые позволят прово-

дить сравнение полученных результатов с аналогичными данными из этих регионов.

Целью настоящего исследования явилось стандартизованное по мировым критериям изучение распространенности, заболеваемости ИЗСД детей в Москве, а также изучение частоты специфических осложнений диабета. Подобное популяционное исследование с оценкой степени полноты информации проводилось в Москве впервые.

### **Материалы и методы**

Регистр детей с ИЗСД создавался с использованием методики и диагностических критериев, рекомендованных Интернациональной группой по изучению эпидемиологии сахарного диабета. Регистрировали фамилию, имя, отчество ребенка, пол, дату рождения, адрес, дату первой инъекции инсулина, название стационара, диагноз (см. приложение). Кроме того, фиксировали дозу инсулина (отдельно быстродействующего и пролонгированного), антропометрические данные, диету, наличие специфических осложнений.

В регистр включали детей в возрасте от 0 до 15 лет, постоянно проживающих в Москве на момент регистрации. 1-м источником информации были данные, полученные от окружных (районных) педиатров-эндокринологов. Также были получены данные из стационаров Москвы (2-й источник). В Москве все дети с впервые выявленным сахарным диабетом госпитализируются в эндокринологические отделения следующих клиник: детской клинической больницы № 1 (Морозовской), детской клинической больницы № 7, больницы МПС № 3, Республиканской детской клинической больницы и в детское отделение Эндокринологического научного центра РАМН. Мы расценивали 2 описанных выше источника информации как независимые, потому что 1-й источник регистрировал все случаи сахарного диабета среди детей, проживающих в конкретных районах Москвы, 2-й — все новые случаи (данные клиник) сахарного диабета в Москве независимо от конкретного проживания ребенка. Кроме того, мы имели личные и телефонные контакты с большинством детей и их родителей, так как исследование предусматривало скрининг специфических осложнений заболевания. Полноту составления регистра оценивали с использованием метода двойного охвата ("capture-recapture method"). Сущность его состоит в том, что используется 2 независимых источника информации о количественном составе интересующей популяции. Далее с использованием специальной формулы, учитывающей количество индивидуумов, определяют расчетное количество индивидуумов в популяции и оценивают полноту регистра [11]. Данные о численности детской популяции Москвы получены из частичной переписи населения за 1994 г.

Содержание гликированного гемоглобина исследовали на анализаторе IMX фирмы "Abbot" (США) стандартизованными наборами. Уровень Hb A<sub>1</sub> до 10% оценивали как компенсацию, а более 12% — как декомпенсацию диабета (в норме уровень Hb A<sub>1</sub> составляет 4,8—7,8%).

Диагностику и скрининг диабетической ретинопатии проводили путем исследования глазного дна с помощью прямой офтальмоскопии после расширения зрачка и фотографирования

глазного дна на сканирующей лазерной фундус-камере CLSO фирмы "Zess" с записями на дискеты и видеокассеты. Выявленные изменения классифицировали по офтальмоскопическим критериям, предложенным Е. Конер и М. Порта в 1992 г.

Диагностику и скрининг диабетической нефропатии осуществляли определением микроальбуминурии на аппарате "Spectrum CX 3" фирмы "Abbot" иммунотурбометрическим методом с использованием наборов. Тест считался положительным, если концентрация альбумина в моче превышала 30 мг/сут, концентрация более 300 мг/сут расценивалась как макроальбуминурия.

Диагноз ограничения подвижности суставов (ОПС) основывался на клиническом осмотре кистей рук, сложенных ладонными поверхностями вместе, а также при осмотре других суставов. В случае невозможности сомкнуть как минимум 2 пальца тест считался положительным. К ОПС I степени относили поражение 2-3 пальцев кисти, II степени — более 3 пальцев кисти и других суставов [13].

Диагностику и скрининг сенсорной нейропатии проводили на основании определения вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона. Порог вибрационной чувствительности определяли в стандартной точке у основания I пальца на медиальной поверхности стопы. Исследование проводили при горизонтальном положении больного. В качестве контрольных значений приняты результаты исследования здоровых детей в возрасте от 10 до 15 лет (6-8 Гц).

Физическое развитие оценивали по перцентильным таблицам для детей московской популяции, разработанным детским отделением Эндокринологического научного центра РАМН совместно с Институтом антропологии МГУ им. М. В. Ломоносова.

## Результаты и их обсуждение

На 01.01.95, согласно собранной информации, зарегистрировано 892 ребенка в возрасте от 0 до 14 лет 11 мес и 30 дней с ИЗСД. Таким образом, распространенность ИЗСД, по данным настоящего регистра, составила 57,23 на 100 000 детского населения. Детское население на 01.01.95 составило 1 558 464 человека. По полу и возрасту дети распределились следующим образом: в возрасте до 1 года больных не зарегистрировано, от 1 года до 3 лет ИЗСД отмечен у 16 девочек и 24 мальчиков, от 4 до 6 лет — у 67 и 69, от 7 до 10 лет — у 127 и 150 детей соответственно. Наибольшее число больных отмечено в подростковом возрасте: 203 девочки и 237 мальчиков (рис. 1). По длительности сахарного диабета больные распределились следующим образом: с давностью ИЗСД более 10 лет было наименьшее количество больных (1%), 5-10 лет — 231 (26%) больной, с длительностью сахарного диабета до 5 лет — наибольшее количество детей — 478 (53%); больных с впервые выявленным сахарным диабетом было 172 (20%)

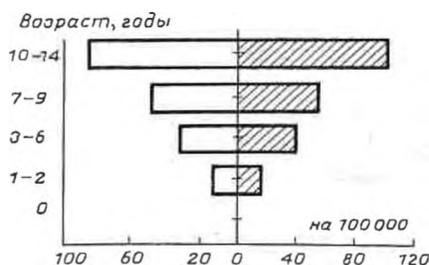


Рис. 1. Распространенность ИЗСД у детей до 15 лет с учетом возраста и пола (на 100 000 детского населения).

Светлые прямоугольники — мальчики, заштрихованные — девочки.

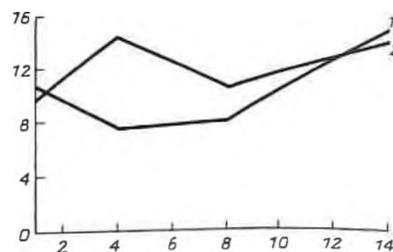


Рис. 2. Частота ИЗСД у детей до 15 лет с учетом возраста и пола больных (на 100 000 детского населения).

1 — мальчики; 2 — девочки. По оси абсцисс — возраст (в годах).

(рис. 2). Распространенность ИЗСД у детей Москвы на 01.01.92, рассчитанная ранее на основании 3 независимых источников информации с использованием "capture-recapture method", составила 50,9 на 100 000 детского населения. Теоретически число больных ИЗСД детей составило 903 человека, при этом у педиатров-эндокринологов состоял на учете только 691 больной [2].

Как показали предыдущие исследования, заболеваемость ИЗСД у детей в Москве в 70-е годы составляла 5,17 на 100 000 детского населения, в 80-е — 9,7 на 100 000. Этот показатель близок к заболеваемости в большинстве стран Восточной Европы [8]. По данным Национального регистра сахарного диабета, в Москве за 1994 г. вновь выявлено 172 случая ИЗСД у детей, и заболеваемость составила 11,29 на 100 000 детского населения (рис. 3).

За 10 лет (1980-1990 гг.) в Москве умерли 28 детей, страдающих ИЗСД; летальность составила в среднем 0,52% в год, что несколько ниже, чем в США и Японии, и выше, чем в Израиле и Финляндии. Среди детей с ИЗСД, умерших в Москве, в 75% случаев причиной смерти являлась диабетическая кетоацидотическая кома [10]. В 1994 г. летальность оставалась на прежнем уровне. В Москве зарегистрирован 1 летальный случай у ребенка с ИЗСД 13 лет; причиной смерти явилась диабетическая кетоацидотическая кома, развившаяся на фоне отмены инсулина матерью ребенка.

### Клиническая характеристика обследуемой популяции

Все дети получали лечение инсулином человека в режиме интенсифицированной и традиционной терапии. Суточная доза инсулина у детей с ИЗСД в среднем составляла  $25 \pm 1,43$  ЕД. Средние суточные дозы инсулина короткого, средней продолжительности и длительного действия соответственно составляли 14, 12 и 8 ЕД. Большую часть суточной дозы независимо от возраста и по-

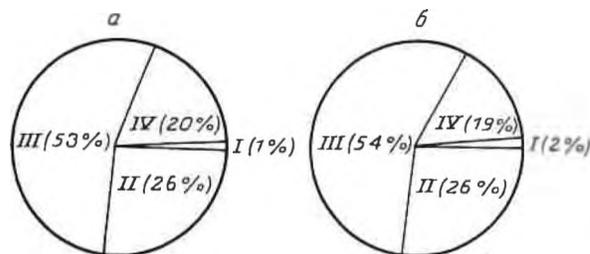


Рис. 3. Распределение детей с ИЗСД (в %) в зависимости от длительности диабета.

а — мальчики; б — девочки. I — длительность диабета более 10 лет, II — 5-10 лет, III — до 5 лет, IV — впервые выявленный диабет.

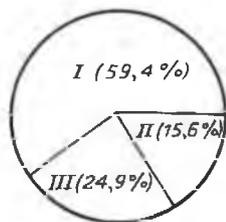


Рис. 4. Распределение детей с ИЗСД (в %) в зависимости от уровня гликированного гемоглобина.

I — уровень Hb A<sub>1c</sub> более 12%, II — менее 10%, III — 10–12%.

ла ребенка составлял инсулин короткого действия. Для оценки степени компенсации заболевания на момент обследования у всех детей был определен уровень гликированного гемоглобина. Как показали результаты обследования, большинство детей (56,1%) находились в декомпенсированном состоянии, и уровень Hb A<sub>1c</sub> у них был более 12%. Только у 18,1% больных уровень Hb A<sub>1c</sub> был ниже 10%, и их состояние расценивалось как компенсированное. Остальные дети находились в субкомпенсированном состоянии, уровень Hb A<sub>1c</sub> у них был в пределах 10–12%. Средний уровень Hb A<sub>1c</sub> в популяции составил  $13,1 \pm 2,8\%$ , а Hb A<sub>1c</sub> —  $10,01 \pm 2\%$  (рис. 4). Уровень гликированного гемоглобина коррелировал с длительностью заболевания. При длительности диабета менее 5 лет содержание Hb A<sub>1c</sub> составляло  $12,4 \pm 3\%$ , при длительности заболевания более 10 лет —  $14,1 \pm 2,2\%$ .

#### Скрининг осложнений сахарного диабета

Частота поражения органа зрения в детской популяции Москвы составила 12,9%, из них у 4,5% детей выявлена диабетическая ретинопатия I степени. Она характеризовалась наличием в парамакулярной области резкого расширения капилляров, микроаневризм, множественном ретинальных геморрагий в средних и поверхностных слоях сетчатки. У части детей отмечались экссудативные очажки, друзы сетчатки. Средний возраст детей с диабетической ретинопатией I степени составил 11,8 года, возраст начала ИЗСД — 3,5 года, средняя длительность заболевания — 8,2 года. Средний уровень гликированного гемоглобина в этой группе детей составлял  $14,9 \pm 3,7\%$ . Длительность сахарного диабета прямо коррелировала с частотой диабетической ретинопатии: так, при длительности диабета до 10 лет она выявлена у 11,3%, более 10 лет — у 47,6% обследованных.

Помутнение хрусталика отмечено у 3,2% детей, из них у 2,5% наблюдалось частичное изменение хрусталика в виде небольших помутнений серого цвета, напоминающих хлопья снега, комки ваты, вакуолей; выявлялось также утолщение задней сумки хрусталика. У 0,7% детей отмечено интенсивное помутнение хрусталика с резким снижением зрения, у 4,2% диагностирована ангиопатия сетчатки (расширение венозных капилляров, неровность калибра венозных сосудов). Поскольку эти изменения нередко могут быть первыми офтальмологическими проявлениями ретинопатии, детям был рекомендован тщательный офтальмологический контроль. При обследовании органа зрения мы впервые использовали фотографирование глазного дна с помощью лазерной сканирующей камеры, которая позволяла выявлять

#### Эпидемиологическая характеристика ОПС

Степень ОПС	Пол		Возраст больных	Возраст начала ИЗСД	Длительность ИЗСД	Hb A <sub>1c</sub> , %
	м.	ж.				
I	19	18	9–14 (12,4)	1–10 (5,4)	4–12 (7,0)	13,3
II	9	12	10–14 (12,6)	8 мес–8 лет (3,8)	6–12 (8,8)	17,0

Примечание. В скобках — средний возраст.

изменения, не регистрируемые при прямой офтальмоскопии.

Частота ОПС в детской популяции Москвы составила 7%, а при длительности заболевания 10–15 лет — 38%, что близко к другим специфическим осложнениям ИЗСД. Эпидемиологическая характеристика ОПС представлена в табл. 1. Из табл. 1 видно, что среди больных с ОПС отсутствуют половые различия, не различался также средний возраст больных с ОПС I и II степени. В то же время у больных с ОПС II степени длительность заболевания была больше, а средний возраст манифестации меньше, чем при ОПС I степени.

Средний уровень Hb A<sub>1c</sub> у больных с ОПС I степени не отличался от среднепопуляционного, составляя  $13,3 \pm 3,2\%$ . У больных с ОПС II степени он был существенно выше и достигал в среднем  $17 \pm 2,5\%$ . Полученные данные показывают, что факторами риска ОПС являются манифестация ИЗСД в первые годы жизни, длительность диабета более 4–6 лет, препубертатный и пубертатный возраст, плохой метаболический контроль.

Взаимосвязь ОПС с другими осложнениями ИЗСД представлена в табл. 2. Обращает на себя внимание более высокая частота катаракты, диабетической ретинопатии, микроальбуминурии у больных с ОПС, особенно II степени. Правда, она не достигает описанного нами ранее на клиническом материале уровня, когда вероятность развития других осложнений при ОПС составляет 40–50%.

Учитывая легкость диагностики ОПС при простом осмотре суставов и имеющуюся корреляцию с другими осложнениями, появление ОПС должно стать для врача сигналом повышенного риска развития других осложнений. С другой стороны, высокая частота этого осложнения в конкретной популяции является маркером неудовлетворительного метаболического контроля в целом.

Наиболее ранним и достоверным скрининг-методом диагностики сенсорной нейропатии является определение порога вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона [1]. Снижение вибрационной чувствительности выявлено у 3,3% больных. Средняя длительность заболевания у больных этой группы составила 5,5 года, средний возраст — 11,9 года при среднем возрасте

Таблица 2

#### Связь ОПС с другими осложнениями ИЗСД

Степень ОПС	Частота осложнений, %			
	катаракта	ретинопатия	микроальбуминурия	нейропатия
II	18,9	23,8	—	15,7
I	13,8	8,3	14,3	12,1

начала ИЗСД 5,3 года. Уровень  $Hb A_1$  колебался от 9 до 21,5%, составляя в среднем  $14,5 \pm 4,3\%$ .

У 25% детей выявлено сочетание снижения вибрационной чувствительности с диабетической хайропатией различной степени. У 10% больных снижению вибрационной чувствительности сопутствовало развитие катаракты.

Ранним диагностическим симптомом начинающейся диабетической нефропатии является повышенная экскреция альбумина с мочой. Повышение экскреции альбумина выявлено у 8,7% больных. Значения микроальбуминурии колебались от 32,4 до 168,1 мг/л. Давность диабета в среднем составила  $8,2 \pm 1,2$  года. Уровень  $Hb A_1$  в среднем составил  $14,6 \pm 4,4\%$ . У 50% больных микроальбуминурия сочеталась с катарактой, у 33,3% — с ограничением подвижности суставов. Лишь у 1 пациента уровень микроальбуминурии был выше 300 мг/сут, что расценено нами как макроальбуминурия.

Динамика роста детей с ИЗСД является одним из клинических маркеров компенсации диабета. Задержка роста отмечена у 3,1% обследованных, у них наблюдался высокий средний уровень гликированного гемоглобина ( $15,6 \pm 3,9\%$ ). При хорошем метаболическом контроле длина тела и темпы роста детей с ИЗСД были в пределах возрастных норм.

Обследование детей московской популяции показало, что специфические осложнения сахарного диабета встречаются уже в детском и подростковом возрасте. Наиболее часто регистрировались микроальбуминурия (8%) и ОПС (7%), реже выявлялись диабетическая ретинопатия, сенсорная нейропатия и задержка физического развития (рис. 5). Эти показатели являются относительно невысокими, что связано с небольшой средней длительностью заболевания (4,3 года). При длительности заболевания более 10 лет частота этих осложнений составила 40—50%. По данным зарубежных исследователей, у 10—60% подростков в возрасте 15—18 лет при длительности диабета 5—7 лет развивается диабетическая ретинопатия. Частота микроальбуминурии у подростков, больных ИЗСД, по данным литературы, составляет 10—15% при длительности заболевания более 5 лет [7].

Обнаруженная в нашем исследовании корреляция осложнений сахарного диабета с уровнем гликированного гемоглобина подтверждает значение плохого метаболического контроля в их развитии. Учитывая возможность регресса начальных диабетических осложнений при достижении компенсации углеводного обмена, их своевременная диагностика и мониторинг с контролем уровня гликированного гемоглобина могут дать положительный эффект.

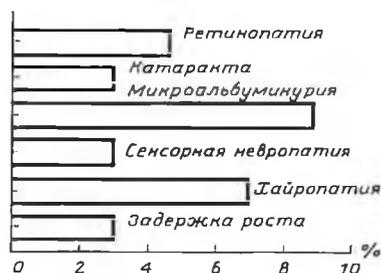


Рис. 5. Распространенность осложнений (в %) среди детей с ИЗСД.

Подводя итог проведенной работе, следует отметить, что увеличивающаяся заболеваемость сахарным диабетом у детей требует все большего внимания со стороны органов здравоохранения. При этом организация помощи детям с диабетом в Москве достаточно высока: наличие нескольких специализированных клиник, эндокринологического диспансера, районных и окружных педиатров-эндокринологов, несколько действующих школ самоконтроля является залогом достижения хорошей компенсации сахарного диабета. Все дети получают человеческие инсулины, большинство находится на интенсифицированной схеме инсулинотерапии. Однако, несмотря на это, по уровню гликированного гемоглобина и частоте осложнений метаболический контроль в исследуемой популяции нельзя считать удовлетворительным [8].

Проведенный нами анализ случаев с высоким содержанием гликированного гемоглобина показал, что во многих семьях недооценивается состояние метаболического контроля, и дети нуждаются в повторном обучении в школе самоконтроля. У этих больных результаты исследования гликированного гемоглобина явились стимулом для более тщательной компенсации сахарного диабета. У некоторых детей отмечалось более тяжелое течение сахарного диабета с потребностью в инсулине, превышающей 1 ЕД/кг массы тела. Часть детей с высоким содержанием гликированного гемоглобина была из семей с низким социальным уровнем.

Госпитализация в детскую клинику Эндокринологического научного центра РАМН детей с наиболее высокими показателями гликированного гемоглобина позволила добиться у них удовлетворительной компенсации углеводного обмена.

С целью улучшения медицинской помощи детям с сахарным диабетом в Москве необходимо применять следующие мероприятия:

- использование в лечении детей только инсулинов человека;
- мониторированное исследование уровня гликированного гемоглобина, повышающее мотивацию больных к улучшению самоконтроля и позволяющее проводить их дифференцированный отбор для направления на госпитализацию;
- более тщательную работу с семьями детей с высоким содержанием гликированного гемоглобина, направление их на повторные циклы по обучению самоконтролю;
- организацию бесплатного снабжения детей с сахарным диабетом средствами самоконтроля;
- анализ заболеваемости, смертности и качества метаболического контроля.

## Выводы

1. Заболеваемость ИЗСД у детей московской популяции, по данным Национального регистра 1994 г. (11,2 на 100 000 детского населения), выше, чем в предшествующее десятилетие (9,7 на 100 000 детского населения).

2. Частота специфических осложнений сахарного диабета составляла 2—8%, при длительности заболевания более 10 лет — 16—48%.

3. Средний уровень гликированного гемоглобина в популяции составлял:  $Hb A_1$  —  $13,1 \pm 2,8\%$ ,  $Hb A_{1c}$  —  $10,01 \pm 2,3\%$ . Удовлетворительная компенсация отмечена только у 18,1% больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бравенбер Б., Эркеленс Д. // Диабетогрфия. — 1995. — № 1. — С. 13—14.
2. Губанов Н. В. Заболеваемость, распространенность и смертность у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в г. Москве: Автореф. дис. ... канд. наук. — М., 1995.
3. Дедов И. И., Анциферов М. Б. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 1. — С. 4—12.
4. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г. // Там же. — 1995. — № 3. — С. 4—7.
5. Лебедев Н. Б., Кураева Т. Л. // Там же. — 1994. — № 5. — С. 4—7.
6. Торофименко Е. В., Лебедев Н. Б., Губанов Н. В. и др. // Там же. — 1994. — № 4. — С. 61—64.
7. Consensus Guidelines for the Management of IDDM in Childhood and Adolescence. — London, 1995. — P. 31.
8. Dedov I., Scherbacheva L., Curaeva T. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 8, N 3. — Suppl. — P. 217.
9. Gubanov N., Lebedev N., Dedov I. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. A-175.
10. Gubanov N., Lebedev N., Sunzov U., Dedov I. // Diabetes Care and Research in Europe (Abstracts Third European Meeting from the Implementation of the St. Vincent Declaration). — Athens, 1995. — P. 26.
11. Hook E., Regal R. // Amer. J. Epidemiol. — 1992. — Vol. 135, N 9. — P. 1060—1067.
12. Lebedev N., Curaeva T., Sergeev A. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. A-310.
13. Rozenblom A. // Clin. Res. — 1974. — Vol. 22. — P. 92.

14. Shubnikov E., Podar T., Tuomilehto J. // Diabet. Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 915—917.

Поступила 17.11.95

I. I. Dedov, N. B. Lebedev, Yu. I. Suntsov, L. N. Scherbacheva, T. L. Kurayeva, V. P. Maximova, N. V. Gubanov, Ye. A. Andrianova, Ye. V. Trofimenko, S. G. Kudryakova, S. V. Ryzhkova, T. M. Milenkaya, A. Yu. Tokmakova, G. R. Galstyan, B. N. Mischenko, T. I. Arbuzova, A. P. Knyazeva, A. P. Andreichenko, V. F. Pilyutik — THE NATIONAL REGISTER OF DIABETES MELLITUS. COMMUNICATION 2. EPIDEMIOLOGY OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND INCIDENCE OF ITS COMPLICATIONS IN CHILDREN OF MOSCOW

**Summary.** The National Register of Diabetes Mellitus in children living in Moscow has been created. By January 1, 1995 there were 892 children with insulin-dependent diabetes in Moscow. The prevalence and incidence of the disease were, respectively, 57 and 11.2 per 100,000 children. The degree of compensation of the metabolic control in the population in general was poor (Hb A<sub>1</sub> — 13.4±2.8%, Hb A<sub>1c</sub> — 10.01±2%). The incidence of diabetic retinopathy, cataracts, sensory neuropathy, microalbuminuria, limited morbidity of the joints, growth delay was 4.5, 3.2, 3.3, 8.7, 7, and 3.1%, respectively.

Наименование учреждения

Национальный регистр сахарного диабета

**КАРТА**

регистрации и наблюдения больного сахарным диабетом  
(нужное обвести)

**РАЗДЕЛ 0.**

1. КОД формы	2. ДАТА заполнения карты	3. КОД учреждения по ОКПО	4. Дополнительный КОД
40-95			

**РАЗДЕЛ 1 — ИДЕНТИФИКАЦИЯ.**

1. Номер в регистре: _____
2. Фамилия _____
3. Имя _____
4. Отчество _____
5. Пол больного: 1 — мужчина; 2 — женщина.
6. Дата рождения (чис., мес., год): _____
7. Социальное положение: _____ 1 — руководитель, 2 — служащий, 3 — рабочий, 4 — фермер, также лица, связанные с выполнением сельхозработ, 5 — пенсионер, 6 — дошкольник, 7 — школьник (учащийся ПТУ), 8 — студент (высшего или среднего специального учебного заведения), 9 — неработающий.

**РАЗДЕЛ 2 — АДРЕС МЕСТА ЖИТЕЛЬСТВА БОЛЬНОГО.**

1. Почтовый индекс _____	Телефон _____
2. Населенный пункт _____	
3. Республика (край, область) _____	
4. Район (округ) _____	
5. Улица _____ дом _____ корпус _____ квартира _____	

**РАЗДЕЛ 3 — СВЕДЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА.**

1. Год установления диагноза: 19__ г.	
2. Год начала инсулинотерапии: 19__ г.	
3. Тип диабета: _____	4 — другие типы диабета
1 — инсулинзависимый	5 — нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)
2 — инсулиннезависимый	
3 — сахарный диабет беременных	
4. Рост (в см) _____ (п. 4 и 5 заполняются со слов больного)	
5. Вес (в кг) _____	
6. Диета: 1 — нет, 2 — да, 3 — не регулярно.	
7. Название сахароснижающих таблеток и их количество в день, получаемых больным в момент заполнения карты:	
а) _____ таб.	
б) _____ таб.	
8. Название получаемых инсулинов и их суммарная доза за сутки в момент заполнения карты:	
а) _____ ЕД/сутки	
б) _____ ЕД/сутки	
в) _____ ЕД/сутки	
г) _____ ЕД/сутки	

## РАЗДЕЛ 4 — ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

1. Вид осложнения	2. Год установления осложнения
1. <b>ЗАДЕРЖКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ</b> у детей: 1 — нет, 2 — да	19__ г.
2. <b>КАТАРАКТА:</b> 1 — нет, 2 — да, 3 — отсутствие зрения на один или оба глаза вследствие <b>КАТАРАКТЫ</b> , 9 — нет сведений.	19__ г.
3. <b>РЕТИНОПАТИЯ:</b> 1 — нет, 2 — непролиферативная стадия, 3 — препролиферативная стадия, 4 — пролиферативная стадия, 5 — отсутствие зрения на один или оба глаза вследствие <b>РЕТИНОПАТИИ</b> , 9 — нет сведений.	19__ г.
4. <b>НЕФРОПАТИЯ:</b> 1 — нет, 2 — протеннурия, 3 — компенсированная, 4 — декомпенсированная, 5 — диализ, 6 — трансплантация, 9 — нет сведений.	19__ г.
5. <b>СЕНСОРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ:</b> 1 — нет, 2 — болезненная, 3 — другие нарушения чувствительности, 4 — отсутствие чувствительности, 9 — нет сведений.	19__ г.
6. <b>АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ:</b> 1 — нет, 2 — да, 9 — нет сведений.	19__ г.
7. <b>МАКРОАНГИОПАТИЯ Н/КОНЕЧНОСТЕЙ:</b> 1 — нет; 2 — да; 3 — ампутация; 9 — нет сведений.	19__ г.
8. <b>ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА:</b> 1 — нет; 2 — без изъязвления; 3 — с изъязвлением; 4 — ампутация (более одного пальца); 9 — нет сведений.	19__ г.
9. <b>СТЕНОКАРДИЯ:</b> 1 — нет, 2 — напряжения, 3 — покоя, 9 — нет сведений.	19__ г.
10. <b>ИНФАРКТ МИОКАРДА:</b> 1 — нет, 2 — да, 3 — повторный, 9 — нет сведений.	19__ г.
11. <b>АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЙ КАРДИОСКЛЕРОЗ:</b> 1 — нет; 2 — да	19__ г.
12. <b>НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ:</b> 1 — нет; 2 — да; 9 — нет сведений.	19__ г.
13. <b>ГИПЕРТОНИЯ:</b> 1 — нет, 2 — да, 9 — нет сведений.	19__ г.

## РАЗДЕЛ 5 — ИНВАЛИДНОСТЬ.

1. Год установления инвалидности: 19\_\_ г.

2. Инвалидность: 1 — нет инвалидности, 2 — первая гр., 3 — вторая гр.,  
4 — третья гр., 5 — инвалид детства

3. Причина инвалидности:

1 — сахарный диабет;	5 — нефропатия;
2 — инфаркт миокарда;	6 — ампутация конечности;
3 — нарушение мозгового кровообращения;	7 — иные сосудистые осложнения;
4 — отсутствие зрения;	8 — другие заболевания.

## РАЗДЕЛ 6 — СВЕДЕНИЯ О БЕРЕМЕННОСТЯХ У БОЛЬНЫХ ЖЕНЩИН.

1. Общее число беременностей: \_\_\_\_\_

2. Число беременностей, закончившихся нормальными родами: \_\_\_\_\_

3. Число беременностей с неблагоприятным исходом: \_\_\_\_\_

1 — выкидыш: _____	3 — мертворождение: _____
2 — недоношенность: _____	4 — врожденные пороки: _____

4. Беременность в год регистрации или наблюдения и ее исход:

1 — беременности нет, 2 — беременна в настоящий момент, 3 — беременность прервана,  
4 — нормальные роды, 5 — самопроизвольный аборт, 6 — мертворождение,  
7 — недоношенность, 8 — врожденные пороки.

ВРАЧ \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
подпись Ф. И. О. телефон

Е. А. Лебедева

## АНТИОКСИДЛИТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Н. И. Вербова) Самарского государственного медицинского университета

В исследованиях последних лет широко обсуждается влияние продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на формирование сосудистых осложнений сахарного диабета. Общеизвестным является тот факт, что при диабете процессы ПОЛ значительно ускоряются, и накопление продуктов перекисидации коррелирует с выраженностью диабетических микроангиопатий (МАП) [6]. Большинство авторов изучали состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты в мембранах и цитоплазме клеток, в частности эритроцитов [1, 5]. В нашем исследовании мы сделали акцент на изучение антиоксидантных факторов плазмы крови, так как именно здесь происходят основные процессы образования и нейтрализации свободных радикалов.

Мы определяли концентрацию в плазме селена — жизненно важного микроэлемента, обладающего антиоксидантными свойствами. Он ингибирует реакции взаимодействия кислорода с органическими радикалами и препятствует окислению ненасыщенных жирных кислот и липидов. Селен входит в состав глутатионпероксидазы (ГП), которая локализована в эритроцитах и осуществляет восстановление перекиси водорода и органических гидроперекисей. Другим ферментативным антиоксидантом, изученным в нашей работе, была мочевая кислота; считают, что она способна ингибировать образование перекисного радикала и защищает липопротеиды от окисления [7]. Как интегральный показатель антиоксидантных ферментативных факторов нами была изучена общая антиоксидантная активность (АОА) плазмы. Ферментативное звено представлено экстрацеллюлярной супероксиддисмутазой (СОД) и каталазой.

Целью настоящей работы было изучение процессов ПОЛ и элементов низкомолекулярной и ферментативной защиты плазмы крови у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с различной длительностью заболевания и выраженностью диабетических МАП.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 114 больных ИЗСД в возрасте от 15 до 70 лет (средний возраст  $36,8 \pm 2,2$  года), из них 63 мужчины и 51 женщина. Впервые выявленный диабет диагностирован у 13 пациентов, диабет длительностью от 1 года до 5 лет — у 33, от 6 до 10 лет — у 30, более 10 лет — у 38 человек. Все больные находились в состоянии декомпенсации. В зависимости от наличия и выраженности МАП все пациенты были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли 13 больных с впервые выявленным сахарным диабетом без признаков МАП. 2-ю группу составили 50 человек с начальными проявлениями сосудистых поражений — ретинопатией I стадии, нефропатией I стадии, периферической ангио- и невропатией без выраженного болевого синдрома и трофических язв. В 3-ю группу вошел 51 пациент с выраженными проявлениями МАП — ретинопатией II—III стадии, нефропатией II—III стадии, ангио- и невропатией с постоянным болевым синдромом или трофическими нарушениями.

Исследование проводили в 2 этапа. На I этапе обследовали 69 пациентов, у которых изучали интенсивность ПОЛ по содержанию малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), определяли концентрацию селена плазмы, активность ГП эритроцитов, а также АОА плазмы. На II этапе работы обследовали 45 больных с МАП, у которых определяли активность СОД, каталазы и концентрацию мочевой кислоты в плазме. Контрольная группа состояла из 51 здорового донора.

Концентрацию МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [9], содержание ДК — путем фотометрирования [2]. Активность СОД измеряли по реакции восстановления нитросинего тетразолия [4], активность каталазы — по методике [10], основанной на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Активность ГП в эритроцитах определяли по методу [3], концентрацию селена в плазме — спектрофлуориметрическим методом [12], содержание мочевой кислоты — по реакции [11]. Общую АОА оценивали по способности плазмы уменьшать окисление липопротеидов под влиянием ионов двухвалентного железа [8].

## Результаты и их обсуждение

Как показали наши исследования, при декомпенсированном сахарном диабете наблюдается высокодостоверное ( $p < 0,001$ ) повышение уровня МДА и статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение содержания ДК по сравнению с контролем (табл. 1). Эти изменения отмечены как у больных с впервые выявленным диабетом, так и у длительно болеющих пациентов с МАП. Мы не обнаружили достоверных различий в концентрации селена плазмы у больных диабетом и здоро-

Таблица 1

Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы у больных ИЗСД в зависимости от выраженности МАП

Группа обследованных	Число обследованных	МДА, нмоль/мл	ДК, усл. ед.	Селен, нг/мл	Активность ГП, ед. на $10^6$ клеток	АОА, усл. ед.
1-я	13	$4,20 \pm 0,19^{***}$	$8,07 \pm 0,61^*$	$91,47 \pm 6,50$	$51,47 \pm 6,50$	$62,22 \pm 2,81^{**}$
2-я	28	$4,23 \pm 0,16^{***}$	$7,37 \pm 0,24$	$98,70 \pm 4,18$	$51,57 \pm 3,60$	$51,15 \pm 2,61$
3-я	28	$4,24 \pm 0,17^{***}$	$7,71 \pm 0,24^*$	$94,48 \pm 2,54$	$54,31 \pm 3,42$	$49,21 \pm 3,07$
Контрольная	35	$3,30 \pm 0,06$	$6,70 \pm 0,24$	$96,30 \pm 2,60$	$58,35 \pm 2,57$	$47,90 \pm 2,56$

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочки — достоверность различий с контролем: одна —  $p < 0,05$ , две —  $p < 0,01$ , три —  $p < 0,001$ .

Таблица 2

СОД, каталаза, мочевая кислота у больных ИЗСД при наличии начальных (1-я группа) и выраженных (2-я группа) МАП

Группа обследованных	Число обследованных	Активность СОД, ед на 1 мг белка	Активность каталазы, ед/с	Мочевая кислота, мм/л
1-я	22	9,26 ± 1,01	1,06 ± 0,28	176,66 ± 14,22**
2-я	23	14,28 ± 1,91	0,85 ± 0,12	163,75 ± 27,57**
Контрольная	16	10,35 ± 1,27	1,21 ± 0,25	282,72 ± 27,50

вых лиц. Данные литературы по этому вопросу весьма разноречивы. Одни авторы находят снижение уровня селена [22], другие указывают на его повышение [14, 15] при неизменной активности ГП. Наши результаты согласуются с работой [25], где не обнаружено существенных различий между больными ИЗСД и здоровыми.

Активность ГП эритроцитов также не претерпевает достоверных различий ни у больных с впервые выявленным диабетом, ни у пациентов с МАП. Можно сделать вывод, что система селен плазмы — ГП эритроцитов не изменяется при ИЗСД, несмотря на усиление ПОЛ. Вопрос об активности внутриклеточных ферментов, в том числе ГП, широко дискутируется в литературе. Одни авторы [16, 26] показали достоверное снижение ГП и СОД эритроцитов (причем у больных с ретинопатией уменьшение активности ГП было значительнее, чем в группе без МАП), другие [21] нашли увеличение активности ГП и снижение СОД эритроцитов. И. И. Дедов и соавт. [5] обнаружили достоверное повышение активности эритроцитарных ферментов у больных в дебюте заболевания. Однако в последнее время стали появляться работы, свидетельствующие о сохранении активности ГП и СОД [13, 19]. Т. С. Балашова и соавт. [1] не обнаружили достоверных различий в активности СОД, каталазы, ГП эритроцитов у больных с явлениями МАП и без них, что согласуется с нашими исследованиями. Активность сывороточных ферментов — экстрацеллюлярной СОД и каталазы — также достоверно не отличалась от нормы (табл. 2). К аналогичным выводам пришли S. Marklund и B. Hagglof [20]. Однако в других исследованиях [18, 23] обнаружено повышение активности СОД в плазме у лиц с большой длительностью диабета при сочетании с нефропатией.

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что больные ИЗСД находятся в состоянии оксидантного стресса на всех стадиях формирования и прогрессирования МАП, однако активность системы селен — ГП, плазматической СОД и каталазы не изменяется. Защита клеток и тканей от повреждающего действия свободных радикалов осуществляется, по-видимому, не ферментами, а низкомолекулярными соединениями. Показано, что АОА, которая является интегральным показателем неферментативной антиперекисной защиты, достоверно повышается у лиц с впервые выявленным диабетом в ответ на оксидантный стресс. Но у больных с длительно существующим диабетом, осложненным МАП даже в начальных стадиях развития, мы наблюдали истощение этого защитного механизма и снижение АОА до контрольных значений.

Концентрация мочевой кислоты как одного из антиоксидантов плазмы изучена нами у 20 больных ИЗСД, осложненным МАП, и у 11 лиц контрольной группы. Показано, что уровень мочевой кислоты у больных диабетом был достоверно ниже, чем в контроле ( $p < 0,01$ ). Аналогичные результаты получены в работах [17], причем снижение антиоксидантной способности плазмы коррелировало с уровнем мочевой кислоты [24]. Таким образом, уменьшение концентрации одного из антиоксидантов плазмы — мочевой кислоты может привести к несостоятельности противоперекисной защиты и способствовать формированию диабетических МАП.

## Выводы

1. Система селен плазмы — ГП эритроцитов, активность экстрацеллюлярной СОД, каталазы не изменяются при сахарном диабете, осложненном МАП различной выраженности.

2. Общая АОА плазмы возрастает при впервые выявленном сахарном диабете и возвращается к норме при формировании МАП, что на фоне оксидантного стресса способствует развитию сосудистых осложнений.

3. Отмечено снижение концентрации мочевой кислоты как одного из компонентов неферментной антиоксидантной системы плазмы крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова Т. С., Голега Е. Н., Рудько И. А. и др. // Тер. арх. — 1993. — № 10. — С. 23—27.
2. Верболович В. П., Петренко Н. А. // Вопр. мед. химии. — 1983. — № 1. — С. 26—28.
3. Гаприлов А. Р., Хмара Н. Ф. // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 721—724.
4. Гуревич В. С., Конторщикова К. Н., Шаталова Л. Б. // Там же. — 1990. — № 4. — С. 44—46.
5. Дедов И. И., Горелышева В. А., Романовская Г. А. и др. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 6. — С. 32—33.
6. Зверихановский Ф. А., Жулкевич И. В., Данилишина В. С., Жулкевич Г. Д. // Там же. — 1987. — № 4. — С. 15—18.
7. Кеня М. В., Лукаш А. И., Гуськов Е. П. // Успехи соврем. биол. — 1993. — Т. 113. — С. 456—462.
8. Клебанов Г. К., Бабенкова И. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 5. — С. 59.
9. Коробейников О. Н. // Там же. — 1989. — № 7. — С. 8—10.
10. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Т. // Там же. — 1988. — № 1. — С. 16—19.
11. Рябов С. И., Наточин Ю. В., Бондаренко Б. Б. Диагностика болезней почек. — Л., 1979.
12. Bayfield R. F., Romalis L. J. // J. Biochem. — 1985. — Vol. 144. — P. 569—576.
13. Bono A., Caimi G., Catonia A. et al. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 264—266.
14. Dohi T., Kawamura K., Morita K. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 20, N 11. — P. 671—675.
15. Gebre-Medhin M., Ewald U., Tuvemo T. // Upsala J. med. Sci. — 1988. — Vol. 93, N 1. — P. 57—62.
16. Hagglof B., Marklund S. L., Holmgren G. // Acta endocrinol. — 1983. — Vol. 102, N 2. — P. 235—239.
17. Herman J. B., Medalie J. H., Goldbout U. // Diabetologia. — 1979. — Vol. 12. — P. 47—52.
18. Hisashi N., Moriyasu T., Yuichi H. et al. // J. Jap. Diabet. Soc. — 1990. — Vol. 33, N 12. — P. 965—971.
19. Jos J., Rybak M., Patin P. et al. // Diabet. Metab. — 1990. — Vol. 16. — P. 498—503.
20. Marklund S. L., Hagglof B. // Clin. chim. Acta. — 1984. — Vol. 142, N 3. — P. 299—305.
21. Matkovic B., Vorga S. L., Szabo L., Witas M. // Horm. Metab. Res. — 1982. — Vol. 14, N 1. — P. 77—79.
22. Schlienger J. L., Grunenberger F., Marier E. A. et al. // Presse med. — 1988. — Vol. 17, N 21. — P. 1076—1079.
23. Takao I., Jasushi K., Kunio J. et al. // J. clin. Biochem. Nutr. — 1989. — Vol. 6, N 2. — P. 134—146.

24. Tsai E. T., Brunzell J. D., Chait A. // J. Amer. diabet. Assoc. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 7A.  
 25. Uehara S., Honjo K., Hirano F. et al. // J. clin. Biochem. Nutr. — 1988. — Vol. 5, N 3. — P. 201—207.  
 26. Uzel N., Sivas A., Uysal M., Oz M. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19, N 2. — P. 89—90.

Поступила 02.11.95

**Ye. A. Lebedeva — ANTIOXIDANT SYSTEMS OF BLOOD PLASMA IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC MICROANGIOPATHIES**

**Summary.** The parameters of lipid peroxidation and enzymatic and low-molecular antioxidant systems of blood plasma were

studied in 114 patients with insulin-dependent diabetes mellitus and 51 donors (control group). The activities of extracellular superoxide dismutase, catalase, concentrations of plasma selenium, activity of red cell glutathion peroxidase, and the level of uric acid were measured. Oxidant stress was found to involve no changes of the enzymatic component of antiperioxide defense in patients both at the debut of the disease and with diabetic angiopathies. Evidently, the cell protection is performed not by the enzymatic, but by the low-molecular antioxidant system. The level of total antioxidant activity of the plasma is increased in newly diagnosed diabetes and normalizes by the time of formation of microangiopathies. The concentration of uric acid - one of the plasma antioxidants - is reliably decreased in comparison with the control, which may be significant in the pathogenesis of microangiopathies.

© С. А. АБУСУЕВ, Д. Г. ХАЧИРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-02:615.285.7-22]-07

*С. А. Абусуев, Д. Г. Хачиров*

**ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕСТИЦИДОВ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ**

Кафедры эндокринологии (зав. — проф. С. А. Абусуев) и общей гигиены и экологии человека (зав. — проф. Д. Г. Хачиров) Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала

Данные об эпидемиологии сахарного диабета (СД) в сельской местности Дагестана [1, 2] свидетельствуют о значительном влиянии на заболеваемость природных (высотные климатогеографические пояса, зоны) и антропогенных экологических факторов (средства химизации сельскохозяйственного производства). Установлено, что интенсивные показатели (ИП) заболеваемости СД зависят от суммарных показателей интенсивности применения пестицидов минеральных удобрений, в том числе и азотных.

В то же время, по данным [3], больные СД среди множества причин, провоцировавших, по их мнению, развитие болезни, не отметили средства химизации сельскохозяйственного производства, имеющие тотальное влияние на население, особенно сельское. Авторы не сообщают о месте жительства анкетированных больных и их социальном положении, профессии. Возможно, то, что приоритетные экологические факторы в сельской местности не вошли в группу факторов риска СД, объясняется как отсутствием научно обоснованных данных о диабетогенной значимости средств химизации сельскохозяйственного производства, так и сложившимся традиционным отношением к группе факторов риска этого заболевания. Больные выбирали ответы на предложенные вопросы. Эти же авторы рассматривают развитие СД при сочетании наследственной предрасположенности и неблагоприятного воздействия среды как наиболее вероятный путь реализации диабетогенности экосистемы.

В соответствии с современной классификацией ВОЗ выделяются также формы СД, развивающиеся в результате воздействия химических веществ, повреждения рецепторов к инсулину. В условиях клиники и экспериментальных исследований установлено, что пестициды оказывают общетоксическое действие, обладают кумулятивными свойствами и дают отдаленные мутагенный, эмбриотоксический, гонадотропный, тератогенный и бластомогенный эффекты.

Учитывая полученные данные о выявлении зависимости заболеваемости СД от суммарной территориальной нагрузки (ТН) пестицидов, целью настоящей работы было изучение диабетогенности таких приоритетных химических групп пестицидов, как хлорорганические (ХОС), фосфорорганические (ФОС), медьсодержащие (МС) и карбаматы, являющиеся приоритетными элементами в экосистеме сельской местности Республики Дагестан. В течение последних 3—5 лет ТН пестицидов существенно снизилась, однако, учитывая высокую интенсивность их применения в предшествовавшие годы и кумулятивные свойства, а также неблагоприятные отдаленные последствия, в работе сочли целесообразным использовать данные о ТН перечисленных пестицидов за 5 лет (1983—1987). В доступной литературе нет сведений о потенциальной диабетогенной значимости перечисленных приоритетных химических групп пестицидов, хотя они и находят широкое применение в хозяйственной деятельности.

**Материалы и методы**

Для изучения влияния ХОС, ФОС, МС и карбаматов на заболеваемость СД использованы данные об ассортиментном индексе (АИ) ТН пестицидов в пределах отдельных сельских административных районов, разделенных на 4 группы с учетом величины АИ применения каждой химической группы веществ. АИ ТН пестицидов — безразмерная единица измерения, представляющая произведение ТН (в кг/га) на величину оценочного балла для каждого пестицида отдельно или химической группы суммарно. Оценочный балл учитывает токсичность, кумулятивные свойства, стойкость и летучесть пестицидов. Минимальный оценочный балл — единица. Чем больше превышение над единицей, тем больше биологическая опасность, фактор риска.

Риск развития СД оценивали по величине индекса экологического риска (ИЭР), являющегося отношением ИП заболеваемости СД во 2, 3 и 4-й группах сельских районов к ИП в 1-й группе с наименьшими величинами АИ для всех 4 химических групп пестицидов. Чем выше АИ, тем больше опасность для здоровья населения.

В качестве источников информации использованы данные республиканской и районных станций защиты растений, районных центров санэпиднадзора, накопленные и систематизированные на кафедре общей гигиены и экологии человека Дагестанской государственной медицинской академии в 1983—1987 гг. Данные о заболеваемости СД за 1985—1993 гг. взяты

Таблица 1

ИП заболеваемости СД в зависимости от АИ ХОС  
(в случаях на 100 000 населения)

Величина АИ ХОС, кг/га	Число районов	ИП		
		СД	СД I типа	СД II типа
До 2,5	6	91,9	25,0	66,9
2,6—5,0	7	100,8	21,5	79,3
5,1—7,0	7	154,5	38,8	115,7
7,1 и более	7	159,9	40,1	119,9
КФ		1,76	1,25	1,52
КО		0,43	0,37	0,41
КД		19,0	14,0	17,0

из банка данных кафедры эндокринологии Дагестанской государственной медицинской академии, накапливающей всю информацию о заболеваемости СД в Дагестане. Влияние указанных химических групп на заболеваемость СД I и II типов оценивали с помощью метода дисперсионного анализа. Разницу ИП заболеваемости СД по разным группам районов по величине АИ оценивали с помощью критерия Фишера (КФ), корреляционного отношения (КО) и коэффициента детерминации (КД). Перечисленные химические группы пестицидов входят в критический уровень нагрузки (КУН) [4, 5]. КУН для гербицидов, ФОС, МС-пестицидов и карбаматов суммарно составляет 3,93 кг/га. По мнению авторов, ТН выше КУН представляет реальную опасность для здоровья. По Дагестану ТН указанных химических групп пестицидовкратно превышала КУН.

### Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены данные дисперсионного анализа зависимости заболеваемости СД от АИ. Из табл. 1 видно, что ИП заболеваемости СД обоих типов линейно растет с увеличением АИ ХОС.

ИЭР для обоих типов СД во 2, 3, 4-й группах районов составил соответственно 109,7, 168,1 и 174,0%. Зависимость заболеваемости СД от АИ ХОС статистически недостоверна, КО свидетельствует о средней силе связи, а КД составил 19%. Для СД I типа отмечен нелинейный рост ИП по группам районов с увеличением АИ ХОС, однако КФ, КО и КД свидетельствуют о меньшей зависимости заболеваемости СД I типа от АИ ХОС, чем ИП заболеваемости СД обоих типов. Наибольшая величина ИЭР (160,4%) отмечена в 4-й группе районов с АИ 7,1 и более, наименьшая (86,0%) — во 2-й группе районов. ИП заболеваемости СД II типа характеризуются линейным ростом с увеличением АИ, а ИЭР составил 118,5, 172,9, 179,2% соответственно по группам районов. Как показывают КФ, КО и КД, зависимость частоты заболеваемости СД II типа от АИ ХОС не носит статистически достоверного характера, хотя эта зависимость более значима, чем для СД I типа. Данные о зависимости СД от АИ ФОС приведены в табл. 2.

Из данных табл. 2 следует, что влияние ФОС на заболеваемость СД обоих типов носит нелинейный характер. ИЭР во 2, 3 и 4-й группах районов составил соответственно 179,3, 182,3 и 144,1%. КФ и КО свидетельствуют о статистически недостоверной слабой связи заболеваемости СД обоих типов с АИ ФОС. Такое заключение правомочно и в отношении СД I и II типов. ИЭР для СД I типа составил соответственно 162,2, 140,5 и 85,6% (зависимость также нелинейная).

Таблица 2

ИП заболеваемости СД в зависимости от АИ ФОС  
(в случаях на 100 000 населения)

Величина АИ ФОС, кг/га	Число районов	ИП		
		СД	СД I типа	СД II типа
До 5,0	6	83,6	25,7	57,9
5,1—8,0	7	149,9	41,7	108,2
8,1—9,0	7	152,4	36,1	116,3
9,1 и более	7	120,4	22,0	98,1
КФ		1,33	1,16	1,38
КО		0,38	0,36	0,39
КД		15,0	13,0	15,0

Для СД II типа ИЭР составил 186,9, 200,9 и 169,4%. Несмотря на весьма значительные величины ИЭР, превышающие показатели для СД I типа, влияние АИ ФОС на заболеваемость СД II типа также статистически недостоверно. ТН МС-пестицидов в КУН варьирует от 2,75 до 4 кг/га. В сельской местности Дагестана, особенно на территории равнинной зоны с развитым виноградарством, ТН МС пестицидов в 2 раза и более превышает КУН. МС-пестициды составляют в суммарной ТН от 18% (по горной зоне республики) до 32% (по предгорной зоне). На территории равнинной зоны удельный вес пестицидов этой группы составил 30,5%.

Из табл. 3 следует что тенденция к росту ИП с увеличением АИ МС-пестицидов очевидна, однако феномен имеет нелинейный характер. ИЭР для ИП заболеваемости СД обоих типов по 2, 3 и 4-й группам районов составил соответственно 126,1, 119,4 и 174%. КФ свидетельствует о статистически незначимой связи средней силы заболеваемости СД обоих типов с АИ МС-пестицидов; невелик и КД.

ИЭР для СД I типа по группам районов составил 162,2, 140,5 и 85,6%, для СД II типа — 186,9, 200,9 и 169,4% соответственно.

Из этих данных следует, что, во-первых, МС-пестициды — фактор риска развития СД, во-вторых, зависимость нелинейная и статистически недостоверная. Значительные величины ИЭР подтверждают, особенно для СД II типа, выраженную тенденцию к росту заболеваемости с увеличением интенсивности применения МС-пестицидов.

Карбаматы имеют КУН 0,58—1,55 кг/га. В реальных условиях в Дагестане за анализируемый период ТН этой группы пестицидов превышала критический уровень нагрузки в 1,5—2 раза.

Таблица 3

ИП заболеваемости СД в зависимости от АИ МС-пестицидов  
(в случаях на 100 000 населения)

Величина АИ МС-пестицидов, кг/га	Число районов	ИП		
		СД	СД I типа	СД II типа
До 18,0	7	96,4	21,8	74,6
18,1—22,0	6	121,6	27,6	94,0
22,1—24,0	8	115,1	26,9	88,2
24,1 и более	9	167,7	43,3	124,4
КФ		1,67	1,66	1,24
КО		0,40	0,40	0,35
КД		16,0	16,0	12,0

Таблица 4

ИП заболеваемости СД в зависимости от АИ карбаматов

Величина АИ карбаматов, кг/га	Число районов	ИП		
		СД	СД I типа	СД II типа
До 5,5	7	125,3	35,0	90,4
5,6—10,0	6	93,4	21,1	72,3
10,1—20,0	7	129,7	5,8	93,9
20,1 и более	7	158,9	32,9	125,9
КФ		0,89	0,55	1,04
КО		0,32	0,26	0,35
КД		10,0	0,7	12,0

В табл. 4 приведены данные дисперсионного анализа зависимости заболеваемости СД от АИ карбаматов.

Данные табл. 4 подтверждают мнение о том, что карбаматы неблагоприятно влияют на заболеваемость СД. ИЭР для СД обоих типов по группам районов составил 74,5, 103,5 и 126,8%, для СД I типа — 60,3, 102,3 и 94,0%, для СД II типа — 80,0, 103,9 и 139,3% соответственно. Корреляционное соотношение свидетельствует о том, что воздействие ХОС, ФОС, МС и карбаматов способствует развитию СД, преимущественно II типа. Из 4 химических групп пестицидов ни по одной не установлено статистически достоверной зависимости ИП СД от АИ. Корреляционное соотношение свидетельствует о связи средней силы (за исключением карбаматов).

ИЭР в большей степени подтверждает диабетогенное действие изученных групп пестицидов. Удельный вес пестицидов с оценочным баллом больше 2, которые представляют наибольшую опасность для здоровья, в среднем по сельской местности составил 59,4% от всех пестицидов, в группе ХОС — 89,1%, ФОС — 19,6%, МС — 100% и карбаматов — 8,2% от всех химических соединений в каждой группе.

## Выводы

1. Пестициды ХОС, ФОС и МС способствуют росту частоты развития СД, в наибольшей степе-

ни это влияние проявляется с помощью ИЭР. При оценке диабетогенности пестицидов по отдаленным последствиям целесообразно их экологический риск рассматривать отдельно для каждой химической группы.

2. Наибольший риск развития СД связан с отдаленными последствиями ХОС, затем МС-пестицидов, имеющих высокий оценочный балл. При оценке диабетогенности экосистемы следует учитывать и отдаленные последствия.

3. При прогнозировании экологических аспектов СД, разработке мероприятий по организации диагностических, лечебных и противодиабетических мероприятий необходимо учитывать не только суммарные показатели интенсивности применения средств химизации, но и конкретные группы химических соединений с учетом их оценочных баллов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абусуев С. А., Хачиров Дж. Г., Ахмедханов А. А. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 1. — С. 21—24.
2. Абусуев С. А., Хачиров Дж. Г., Ахмедханов А. А., Унтилов Г. В. // Там же. — 1995. — № 3. — С. 7—10.
3. Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Генетика сахарного диабета. — Л., 1988. — С. 11—15.
4. Польшенко В. И., Качинский А. Б., Сарницкая Н. П. // Здоровье населения — окружающая среда. — Ростов-н/Д., 1991. — С. 68—69.
5. Wachter A. G. M., Staring W. D. E. 1981. Цит. по Польшенко В. И. и др.

Поступила 22.11.95

## S. A. Abusuyev, D. G. Khachirov — REMOTE EFFECTS OF EXPOSURE TO PESTICIDES AND INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS IN THE RURAL AREAS

**Summary.** Diabetogenic effect of organochlorine, organophosphorus, and copper-containing pesticides and, to a lesser degree, of carbamates, has been established. Diabetes developed in remote periods after exposure to these agents. The relationship between diabetes incidence and the type of pesticide and its concentration used at a certain territory is statistically unreliable, which may be explained by the multifactorial nature of this disease; the correlation is medium-expressed. A greater diabetogenic action was observed for type II diabetes, the ecological risk index, characterizing the tendency to increase of the morbidity, is more informative. The authors explain the diabetogenic effect of pesticides by their general toxic action.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-006.64-06:616.61-085-03:547.963.1]-07

А. В. Воронцов, И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. М. Миленская, А. П. Князева

## ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ В ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

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

Диабетическая нефропатия (ДН) стоит на первом месте среди причин инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом и является не только медицинской, но и острейшей социальной проблемой, актуальность которой стремительно возрастает с каждым годом. Во всем мире в клиническую практику вошел обязательный тест — определение у больных сахарным диабетом микроальбуминурии, являющейся маркером начальной стадии ДН [14]. Диагностика ДН на стадии микроальбуминурии позволяет своевременно провести адекватную терапию и приостановить развитие процесса, который в противном случае

завершается классическим гломерулосклерозом и уремией с неизбежным летальным исходом. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, направленные на поиск средств, влияющих на основные звенья патогенеза ДН и способных предотвратить развитие этого грозного осложнения сахарного диабета. Наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, нормализующими внутриклубочковую и системную гемодинамику [1, 25], в последние годы привлекает внимание возможность применения в комплексной терапии ДН препаратов, содержащих гликозаминогликаны. Эти препараты, помимо их дей-

ствия на систему свертывания крови, обладают способностью предотвращать пролиферацию мезангиума и гиперпродукцию экстрацеллюлярного матрикса, а также утолщение базальной мембраны клубочков и нарушение ее проницаемости и зарядоселективности при диабетическом поражении почек, что было показано в ряде экспериментальных исследований, проведенных в последние годы [10]. Однако известны лишь единичные работы, посвященные оценке клинической эффективности гликозаминогликанов в лечении больных с ДН. В нашей работе впервые в России в рамках мультицентрового исследования проведено изучение эффективности в лечении ДН препарата, содержащего гликозаминогликаны — сулодексид (Sulodexide — VESSEL DUE F; фирма "Alfa Wassermann", Италия). Этот препарат содержит быстро движущуюся гепариноподобную (80%) и дерматановую фракцию (20%).

## Материалы и методы

Сулодексид был использован в лечении 18 больных сахарным диабетом I типа. У 9 больных имелась начинающаяся ДН (характеризовавшаяся микроальбуминурией, т. е. экскрецией альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут), у 9 — выраженная ДН (протеинурия). Критериями исключения больных из исследования являлись неудовлетворительная компенсация углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина > 10%), наличие инфекции мочевых путей, пиелонефрита, мочекаменной болезни, другого заболевания почек, не связанного с сахарным диабетом. За 1 нед до начала лечения отменяли препараты, способные повлиять на результат: препараты, влияющие на систему свертывания, липидный обмен, системную и внутрипочечную гемодинамику. Согласно протоколу испытаний, продолжительность курса лечения сулодексидом составила 3 нед. Препарат вводили внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 600 липопротеинлипазных единиц (1 ампула) 5 дней в неделю с последующим 2-дневным перерывом. Эффект лечения оценивали на основании исследований, проведенных до начала лечения, через 1, 2 и 3 нед после начала лечения, а также через 3 и 6 нед после окончания курса лечения. Все обследованные находились на строгой диете с потреблением белка в пределах 0,9—1,1 г/кг массы тела в сутки и соли не более 10 г/сут. 15 больных, не прошедших курс лечения этими препаратами, составили контрольную группу. Больные основной и контрольной групп не различались по возрасту ( $26,1 \pm 2,01$  и  $23,9 \pm 3,39$  года соответственно), длительности заболевания ( $14,11 \pm 1,99$  и  $13,6 \pm 1,74$  года), среднему уровню гликированного гемоглобина ( $8,82 \pm 0,30$  и  $9,45 \pm 0,73\%$ ).

Обследование больных включало: определение суточной экскреции альбумина с мочой нефелометрическим методом на биохимическом анализаторе "Abbot Spectrum" (фирма "Abbot Laboratories", США); определение протеинурии стандартными методами; определение базальной скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина (результат, полученный при расчете скорости клубочковой фильтрации, соотносили к стандартной поверхности тела ( $1,73 \text{ м}^2$ )); определение содержания в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности на биохимическом анализаторе "Abbot Spectrum" (фирма "Abbot Laboratories", США) с вычислением коэффициента атерогенности сыворотки; определение показателей системы гемостаза — коагулограммы (активированного времени рекальцификации, активированного парциального тромбластинового времени, протромбинового индекса, тромбинового времени), тромбозластограммы, фибриногена, фибринолитической активности на коагулометре фирмы "Schnitger und Gross" (Германия) и тромбозластографе фирмы "Hellige" (Германия); офтальмоскопическую диагностику (проверку остроты зрения, биомикроскопию, офтальмоскопию), а также топографию глазного дна на сканирующей лазерной фундус-камере (у части больных с записью на дискеты) с последующим тщательным анализом фотографий глазного дна, а также сравнительной характеристикой записей на дискетах с помощью персонального компьютера.

Таблица 1

Динамика СКФ и АУ у больных сахарным диабетом I типа с различными стадиями ДН на фоне лечения сулодексидом

Показатель	Микроальбуминурия (n = 9)	Протеинурия (n = 9)
СКФ, мг/мин:		
исходная	$105,98 \pm 9,14$	$111,63 \pm 17,47$
через 3 нед лечения	$106,01 \pm 8,53$	$101,38 \pm 9,52$
АУ, мг/сут; исходная	$94,1 \pm 15,7$	$1721,6 \pm 379,2$
АУ, мг/сут; 1 нед от начала лечения	$72,8 \pm 13,4^*$	$1500,3 \pm 371,7$
АУ, мг/сут; 2 нед от начала лечения	$36,2 \pm 7,1^{***}$	$1095,1 \pm 328,2^{**}$
АУ, мг/сут; 3 нед от начала лечения	$34,6 \pm 8,7^{***}$	$757,4 \pm 237,8^{***}$
АУ, мг/сут; 3 нед после отмены препарата	$37,7 \pm 10,1^{***}$	$861,6 \pm 274,7^{***}$
АУ, мг/сут; 6 нед после отмены препарата	$41,4 \pm 10,6^{**}$	$907,1 \pm 297,4^{***}$

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АУ — альбуминурия. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

## Результаты и их обсуждение

Все больные, получавшие лечение сулодексидом, были разделены на группы: 9 больных с микроальбуминурией и 9 больных с протеинурией. У больных обеих групп в результате лечения сулодексидом снизился уровень экскреции белка с мочой (табл. 1). При этом у больных как с микроальбуминурией, так и с протеинурией тенденция к снижению экскреции альбумина с мочой отмечалась уже через 1 нед, а достоверное снижение — через 2 нед после начала лечения, достигая максимального снижения к концу курса лечения. Обследование больных через 3 и 6 нед после окончания курса лечения сулодексидом показало, что уровень альбуминурии остается достоверно ниже исходных значений, хотя очевидна его тенденция к увеличению, т. е. медленный возврат к исходному состоянию. Что касается скорости клубочковой фильтрации, то, как и ожидалось, ее значения в процессе лечения сулодексидом оставались стабильными. У больных контрольной группы показатели функционального состояния почек во время наблюдения существенно не изменялись.

Для оценки влияния препарата на липидный обмен была проанализирована динамика концентрации в крови общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности и коэффициента атерогенности сыворотки. Эти данные представлены в табл. 2 и свидетельствуют о том, что сулодексид не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен у больных сахарным диабетом I типа. Анализ динамики показателей липидного обмена показывает, что сулодексид оказывает антиатерогенное действие. Выявлено достоверное снижение содержания общего холестерина у больных с протеинурией. В группе больных с микроальбуминурией отмечалась тенденция к снижению содержания общего холестерина, однако достоверного снижения не выявлено. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению содержания триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности и к повышению содержания холестерина липопротеидов высокой плотности во всех группах больных. Коэффици-

ент атерогенности сыворотки достоверно снижался у больных обеих групп.

Для изучения влияния препарата на систему гемокоагуляции оценивали динамику показателей коагулограммы и тромбозластограммы. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение больных сахарным диабетом I типа сулодексидом не оказало существенного влияния на свертывающую систему, хотя и отмечалась тенденция к некоторому снижению свертывающей способности крови на фоне исходной умеренной гиперкоагуляции.

В соответствии со стадией диабетической ретинопатии (по классификации E. Kohner и M. Porta, 1992) все 18 больных были разделены на 3 группы: с непролиферативной диабетической ретинопатией (8 человек), с препролиферативной (6) и с пролиферативной (4). После лечения сулодексидом отмечено улучшение состояния глазного дна у 3 больных с непролиферативной ретинопатией: уменьшились ретинальные кровоизлияния, количество микроаневризм, произошла нормализация калибра капилляров. У 5 больных существенных изменений не отмечено. В группе больных с препролиферативной ретинопатией улучшение состояния глазного дна наблюдалось у 3 больных: частично рассосались ретинальные геморрагии, экссудативные очажки, произошла нормализация калибра сосудов. У 3 больных отмечена стабилизация процесса. В группе лиц с пролиферативной ретинопатией у всех 4 больных отмечена стабилизация процесса на глазном дне. Ухудшений со стороны глазного дна у больных всех групп не обнаружено.

Таблица 2

Динамика показателей углеводного и липидного обмена в процессе лечения сулодексидом больных сахарным диабетом I типа

Показатель	Микроальбуминурия (n = 9)	Протеинурия (n = 9)
Гликемия, ммоль/л:		
исходная	9,06 ± 0,27	9,35 ± 0,36
через 3 нед лечения	8,78 ± 0,26	9,16 ± 0,39
Доза инсулина, ед/кг/сут:		
исходная	0,71 ± 0,05	0,69 ± 0,04
через 3 нед лечения	0,68 ± 0,03	0,68 ± 0,05
ОХ, ммоль/л:		
исходный	6,23 ± 0,42	7,27 ± 0,71
через 3 нед лечения	5,66 ± 0,25	6,64 ± 0,46*
ТГ, ммоль/л:		
исходные	2,06 ± 0,62	2,34 ± 0,50
через 3 нед лечения	1,49 ± 0,32	1,77 ± 0,15
ХЛНП, ммоль/л:		
исходные	3,77 ± 0,28	5,09 ± 0,73
через 3 нед лечения	3,63 ± 0,14	4,82 ± 0,42
ХЛВП, ммоль/л:		
исходные	1,17 ± 0,06	1,10 ± 0,08
через 3 нед лечения	1,33 ± 0,11	1,28 ± 0,08
КА:		
исходный	4,50 ± 0,60	6,21 ± 1,01
через 3 нед лечения	3,37 ± 0,32**	4,24 ± 0,32*

Примечание. ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, КА — коэффициент атерогенности сыворотки. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Таким образом, в нашем исследовании оценена клиническая эффективность при ДН препарата, содержащего гликозаминогликаны. Учитывая, что важную роль в патогенезе ДН играет нарушение структуры и функции базальной мембраны клубочков, что проявляется в снижении ее зарядо- и размероселективности и повышении ее проницаемости для белков, одним из эффективных средств профилактики и лечения ДН должны стать препараты, предотвращающие эти патологические изменения, а именно гепарин и его аналоги. Помимо выраженного влияния на систему гемостаза, гепарин обладает целым рядом других свойств, в том числе нормализует синтез протеогликанов и восстанавливает проницаемость базальных мембран [24]. Кроме того, как было недавно обнаружено, он препятствует пролиферации мезангия и гиперпродукции им внеклеточного матрикса, т. е. предотвращает процессы, приводящие к развитию гломерулосклероза. Такие данные были получены в исследованиях как *in vivo* [8], так и *in vitro* [3]. В некоторых работах было также показано, что применение гепарина у больных сахарным диабетом с ДН вызывает снижение альбуминурии [18], однако выраженное действие гепарина на систему гемостаза ограничивает его широкое применение. В связи с этим особый интерес представляет исследование возможности применения других препаратов, содержащих гликозаминогликаны, которые оказывают менее выраженное действие на системный гемостаз, но дают такой же, как и гепарин, антипролиферативный эффект [11]. В нескольких экспериментальных исследованиях, проведенных в последние годы, было показано, что назначение гликозаминогликанов способно предотвращать возникновение и нарастание альбуминурии у животных с индуцированным сахарным диабетом [10]. Кроме того, ряд работ демонстрирует, что препараты этой группы также предотвращают развитие морфологических изменений, характерных для ДН: утолщение базальной мембраны клубочков и экспансию мезангия [3, 8, 23].

В нашем исследовании в результате лечения сулодексидом отмечались положительные сдвиги в состоянии клубочкового аппарата почек у больных с различными стадиями ДН, что проявлялось снижением экскреции альбумина с мочой у 89% больных.

Положительное влияние на состояние почек при ДН препаратов, содержащих гликозаминогликаны, подтверждено в экспериментальных работах, выполненных в последние несколько лет. В частности, G. Gambaro и соавт. [9] показали, что применение модифицированного быстродвижущегося гепарина с мол. массой 10 400 Д у крыс с момента развития индуцированного сахарного диабета способно предотвращать утолщение базальной мембраны клубочков и нарушение ее зарядоселективности, которое при ДН предшествует нарушениям размероселективности [21]. Более того, было показано, что у животных с уже развившейся ДН назначение гликозаминогликанов вызвало обратное развитие патологических изменений и нормализацию проницаемости базальной мембраны клубочков [10]. При этом, по-видимому, нефропротективный эффект гликозаминогликанов не является специфичным только для ДН,

так как они вызывают повышение отрицательной заряженности базальной мембраны клубочков и у здоровых животных. Кроме того, положительное влияние этих препаратов на состояние почек отмечается при различных патологических процессах [7].

Механизмы, благодаря которым реализуется нефропротективный эффект гликозаминогликанов, остаются невыясненными. Вероятнее всего, препараты этой группы способны влиять на различные звенья патогенеза ДН. Так, показано, что гликозаминогликаны подавляют пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию матрикса в различных экспериментальных моделях [7, 8]. В работах Е. Тап и соавт. [22], Р. Vijayaogopal и соавт. [24] продемонстрирована способность гликозаминогликанов увеличивать зарядоселективность базальной мембраны клубочков благодаря их влиянию на синтез протеогликанов, входящих в ее состав. Предполагается, что эти препараты стимулируют образование гепарансульфата, содержание которого в базальной мембране при ДН резко снижается [16]; тем самым они увеличивают плотность отрицательных зарядов базальной мембраны. По мнению G. Gamba [10], способность гликозаминогликанов нормализовать синтез компонентов базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса является наиболее важной в реализации их нефропротективного эффекта. Кроме того, высказывается предположение, что определенную роль также может играть механическое восстановление отрицательных зарядов базальной мембраны за счет сульфогрупп гликозаминогликанов [17].

В нашем исследовании на фоне лечения сулодексидом отмечались сдвиги в состоянии свертывающей системы крови. Хотя в результате 3-недельного курса не было зафиксировано достоверных изменений показателей коагулограммы и тромбоэластограммы, отмечалась тенденция к снижению свертывающей способности крови на фоне исходной умеренной гиперкоагуляции. Таким образом, сулодексид инициирует процессы нормализации состояния системы свертывания крови у больных сахарным диабетом, что, возможно, вносит определенный вклад в нефропротективный эффект препарата [20]. В то же время, по нашим данным, 3-недельный курс лечения препаратом не вызывает выраженного снижения свертывающей способности крови, так что риск геморрагических осложнений сведен к минимуму. Это является существенным преимуществом препарата перед гепарином, нефропротективный эффект которого сопровождается сильным влиянием на гемостаз, что диктует необходимость жесткого контроля за показателями коагулограммы в связи с угрозой возникновения микро- и макрогеморрагий.

Проведенный анализ состояния глазного дна на фоне лечения сулодексидом выявил положительную динамику в процессе лечения. Улучшение состояния глазного дна проявлялось в виде нормализации калибра сосудов и уменьшения количества и площади геморрагий у больных с непролиферативной и препролиферативной стадиями диабетической ретинопатии. Это, по-видимому, связано со способностью сулодексида нормализовать проницаемость сосудов и вязкость крови [5, 13].

Наши данные свидетельствуют о позитивном влиянии сулодексида на липидный обмен у больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Эти результаты согласуются с данными других авторов, показавших, что сулодексид, подобно гепарину и другим гликозаминогликанам, нормализует липидный обмен у больных сахарным диабетом, снижая уровень триглицеридов, общего холестерина и холестерина липидов низкой плотности и повышая уровень холестерина липидов высокой плотности [2, 4, 5]. Подобное действие препарата вызывает особый интерес еще и потому, что, по мнению ряда исследователей, нарушения липидного обмена, характерные для сахарного диабета, могут играть роль патогенетического фактора в прогрессировании ДН. Так, показано, что гиперхолестеринемия у больных сахарным диабетом I типа является важным фактором риска развития у них ДН [15] и что нормализация содержания холестерина в крови способна замедлить прогрессирование ДН [12]. По мнению ряда исследователей, гиперлипидемия вызывает повреждение эндотелиальных клеток клубочков и отложение липидов в мезангии, что приводит к его экспансии, избыточному образованию экстрацеллюлярного матрикса и в конечном итоге к гломерулосклерозу [6, 19]. Таким образом, можно предположить, что влияние сулодексида на липидный обмен также играет определенную роль в улучшении состояния клубочкового аппарата почек у больных с ДН. Анализ динамики показателей углеводного обмена показывает, что сулодексид не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен у больных сахарным диабетом I типа, что позволяет применять его без коррекции дозы инсулина.

## Выводы

1. Сулодексид оказывает устойчивое позитивное влияние на состояние клубочкового аппарата почек у больных с ДН, проявляющееся достоверным снижением экскреции белка с мочой у больных как с микроальбуминурией, так и с протеинурией.

2. Курс лечения сулодексидом положительно влияет на липидный обмен у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом, что проявляется в снижении уровня общего холестерина и коэффициента атерогенности сыворотки крови.

3. Лечение сулодексидом оказывает положительное влияние на состояние глазного дна у больных с различными стадиями диабетической ретинопатии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М. В., Шереметьева О. В., Воронцов А. В., Дедов И. И. // Клиническая фармакология и терапия. — 1995. — № 2. — С. 81—84.
2. Arsenio L., Strata A. // Clin. Trials J. — 1987. — Vol. 24. — P. 312—314.
3. Ayo S. H., Kreisberg J. I. // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1991. — Vol. 2. — P. 1153—1157.
4. Bonacci C., Crolle G., Olivi A. // Acta gerontol. — 1986. — Vol. 36. — P. 228—229.
5. Castelflacio A., Bologna E. // Curr. Med. Res. Opin. — 1991. — Vol. 12. — P. 325—329.
6. Diamond J. R. // Kidney int. — 1988. — Vol. 33. — P. 917—924.

7. Diamond J. R., Karnovsky M. J. // Renal. Physiol. Biochem. — 1986. — Vol. 9. — P. 366—374.
8. Floege J., Eng E., Young B. A. // Kidney int. — 1993. — Vol. 34. — P. 638—641.
9. Gambaro G., Cavazzana A. O., Luzi P. // Ibid. — 1992. — Vol. 25. — P. 376—382.
10. Gambaro G., Venturini A. P., Noonan D. M. // Ibid. — 1994. — Vol. 46. — P. 797—806.
11. Kofoed-Enevoldsen A. // Diabet. Metab. Rev. — 1995. — Vol. 11. — P. 137—160.
12. Lam K. S. L., Chang I. K. R., Janus E. D. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 604—609.
13. Lunetta M., Sciantri T. // J. Int. med. Res. — 1992. — Vol. 20. — P. 45—53.
14. Mogensen C., Chacharati A., Christensen C. // Uremia Invest. — 1986. — Vol. 9. — P. 85—95.
15. Mulec H., Johnson S.-A., Bjorck S. // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1537—1538.
16. Nerlich A., Schleicher E. // Amer. J. Pathol. — 1991. — Vol. 139. — P. 889—899.
17. Olson J. L. // Kidney int. — 1984. — Vol. 25. — P. 376—382.
18. Oshima Y., Shin K., Koboki K. // Prevention and Treatment of NIDDM / Ed. Y. Goto, T. H. Lee, T. Kaneko. — London, 1992. — P. 335—336.
19. Ohsava H., Yamabe H., Ozawa K. // Nephron. — 1988. — Vol. 50. — P. 66—75.
20. Purkerson M. L., Tollefsen D. M., Klahr S. // J. clin. Invest. — 1988. — Vol. 81. — P. 69—74.
21. Scandling J. D., Myers B. // Kidney int. — 1992. — Vol. 41. — P. 840—846.
22. Tan E. M. L., Dodge G. R., Sorger T. // Lab. Invest. — 1991. — Vol. 64. — P. 474—482.
23. Tang W. W., Wilson C. B. // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1992. — Vol. 3. — P. 921—929.
24. Vijayagopal P., Ciolino G. P., Radhakrishnamurthy B. // Atherosclerosis. — 1992. — Vol. 94. — P. 135—146.
25. Wiegmann T. B., Herrow K. G., Chonko A. M. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 62—67.

Поступила 28.02.96

A. V. Vorontsov, I. I. Dedov, M. V. Shestakova, T. M. Milenkaya, A. P. Knyazeva — GLYCOSAMINOGLYCANS IN THERAPY OF DIABETIC NEPHROPATHY

**Summary.** Sulodexide, a drug containing glycosaminoglycans, was used in the treatment of patients with type I diabetes. Along with their effects on the blood clotting system, glycosaminoglycans are capable of preventing the mesangial proliferation and hyperproduction of extracellular matrix, as well as thickening of the glomerular basal membrane and impairment of its permeability and charge selection. A reliable antiproteinuric effect of the drug was noted, persisting for 6 weeks after it was discontinued; the excretion of protein with the urine reliably decreased in patients with both, microalbuminuria and proteinuria. Moreover, an antiatherogenic effect (a reliable decrease of serum atherogenicity coefficient) of sulodexide was observed. Assessment of the status of the fundus oculi of diabetics treated with sulodexide demonstrated a positive dynamics during therapy in some of the patients with non-proliferative and preproliferative retinopathy; no deterioration as regards the fundus oculi were noted. Hence, addition of sulodexide to combined therapy of patients with diabetic nephropathy is effective and pathogenetically justified.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 618.173-06:616.379-008.64]-085.357

С. А. Попков, Н. Т. Старкова, Т. П. Морозова, Ю. В. Волобуева

## О ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

Кафедра внутренних болезней с курсом эндокринологии и профпатологии (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов) Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко

Гормональная заместительная терапия (ГЗТ) первоначально использовалась для облегчения вегетососудистых проявлений при климактерическом синдроме (в основном таких симптомов, как приливы жара, потливость и др.), что в значительной степени способствовало улучшению качества жизни женщин в постменопаузе [4, 6—8].

В настоящее время в мире ГЗТ применяют около 20 млн женщин, и это число постоянно увеличивается благодаря положительному влиянию данной терапии на атрофические изменения эпителия влагалища и соединительной ткани. ГЗТ способствует поддержанию эластичности ткани, предупреждая дисфункцию мочеполовой системы, улучшает ряд функций головного мозга, предотвращает переломы костей остеопоретического генеза [6, 9—11, 14]. Положительное влияние ГЗТ оказывает и на сердечно-сосудистую систему. В ряде крупных эпидемиологических исследований показано, что ГЗТ в постменопаузе снижает частоту заболеваний сердца на 35—50% в популяции [5, 10, 12, 13]. Предполагают, что защитные свойства эстроген-гестагенной терапии и ее положительный эффект при заболеваниях сердца и сосудов обуславливает несколько механизмов: влияние на спектр липидов и липопротеинов плазмы, антиоксидантный эффект, увеличение коронарного кровотока, уменьшение периферического сопротивления. Отметим, что механизмы защитного действия эстрогенов множественны и не все-

гда ясны. В настоящее время изучается возможность включения ГЗТ в комплексную терапию коронарных заболеваний. Особенно актуален вопрос о расширении показаний к применению ГЗТ как метода вторичной профилактики у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне эндокринологических нарушений, усугубляющих течение болезни.

Целью настоящей работы явилось обоснование возможности и целесообразности лечения климактерического синдрома у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета II типа при компенсированном течении последнего.

### Материалы и методы

В качестве гормонального препарата использовали эстроген-гестагенный препарат дивина (фирма "Орион", Финляндия): 11 белых таблеток, содержащих 2 мг эстрадиола валерата, и 10 голубых таблеток, содержащих по 2 мг эстрадиола валерата и 10 мг медроксипрогестерона ацетата, назначали по 1 таблетке ежедневно в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом. Препарат назначали 82 женщинам с климактерическим синдромом на фоне ИБС и сахарного диабета II типа при компенсированном течении последнего. Не закончила 12-месячного курса лечения и не прошла контрольные обследования 21 пациентка. Обследована и прошла курс лечения 61 женщина в возрасте от 46 до 57 лет (средний возраст  $51,5 \pm 0,9$  года). Все женщины дали добровольное согласие на обследование и лечение.

ИБС подтверждена клинически и методами функциональной диагностики. На основании проведенного исследования был поставлен диагноз стенокардии напряжения I—II функ-

ционального класса. Тяжесть климактерического синдрома оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса по Уваровой: у большинства больных наблюдался климактерический синдром средней степени тяжести. Компенсированное течение сахарного диабета подтверждено клинически и лабораторными данными (гликемия натощак не выше 7,8 ммоль/л, после приема пищи не выше 9,0 ммоль/л, отсутствие гликозурии и уровень гликированного гемоглобина не выше 7,5%). У 40 из 61 пациентки сахарный диабет был легкой формы, больные получали только диетотерапию. 21 женщина страдала сахарным диабетом средней тяжести и находилась на терапии пероральными сахаропонижающими препаратами (манинил по 1—3 таблетки в день). Для характеристики течения сахарного диабета на фоне лечения использовали следующие показатели: содержание сахара в крови натощак, сахара в крови после приема пищи, гликированного гемоглобина. Все больные проходили обследование у окулиста, гинеколога, терапевта.

## Результаты и их обсуждение

В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии эстрогенов и гестагенов на углеводный обмен [1—3]. Синтетические эстрогены, входящие в состав контрацептивов, приводят к изменению углеводного обмена у 13—15% здоровых женщин [1]. Вопрос о влиянии на углеводный обмен натуральных эстрогенов недостаточно изучен. Отмечается также и влияние гестагенов на углеводный обмен. Гестагены типа 19-нортестостерона усиливают влияние эстрогенов на углеводный обмен, а гестагены, синтезируемые из 17-гидроксипрогестерона, значительно уменьшают эти изменения [1, 3]. Большинство эстроген-гестагенных препаратов для ГЗТ, применяемых в Европе, состоит из натурального эстрогена эстрадиола валерата и производных 19-нортестостерона. Комбинация эстрогенного и гестагенного компонентов приемлема, что подтверждают результаты проведенного исследования: не было ни одного случая декомпенсации сахарного диабета в течение 12 мес обследования и лечения пациенток (см. таблицу). Через 3 мес лечения уровень сахара в крови натощак составил  $7,6 \pm 0,3$  ммоль/л, через 6 мес —  $6,2 \pm 0,9$  ммоль/л, через 12 мес —  $6,9 \pm 0,7$  ммоль/л, что свидетельствует о компенсации углеводного обмена. Содержание сахара в крови после приема пищи через 3 мес было  $8,6 \pm 0,5$  ммоль/л, через 6 мес —  $8,1 \pm 0,9$  ммоль/л, через 12 мес —  $7,8 \pm 0,3$  ммоль/л, что также свидетельствует о компенсации заболевания. О длительности компенсации сахарного диабета в течение всего периода исследования свидетельствует содержание гликированного гемоглобина, которое не превышало 7,5%.

Терапия препаратом дивина способствовала значительному снижению частоты и интенсивности приливов, уменьшению потливости и боли в

Показатели углеводного обмена на фоне 12-месячного курса ГЗТ

Показатель	Период лечения			
	исходные данные	3 мес	6 мес	12 мес
Сахар в крови натощак, ммоль/л	$7,7 \pm 0,2$	$7,6 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,9$	$6,9 \pm 0,7$
Сахар в крови после приема пищи, ммоль/л	$8,0 \pm 0,3$	$8,6 \pm 0,5$	$8,1 \pm 0,9$	$7,8 \pm 0,3$
Гликозилированный гемоглобин, %	$7,1 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,4$	$7,1 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,2$

мышцах и суставах ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что положительная динамика отмечалась уже к концу 3-го месяца исследования, но максимальный терапевтический эффект был получен через 6 мес и сохранялся в течение года наблюдения за пациентками. Препарат уменьшал раздражительность, оказывал положительное действие на концентрацию внимания. Особого внимания заслуживает факт положительного влияния на депрессию: у 24,5% пациенток в результате лечения констатировано полное ее отсутствие, у 49,1% уменьшилась степень выраженности депрессии, у остальных женщин динамики не наблюдалось. Жалобы на сердцебиение предъявляли 42 женщины, у 40 (95,1%) пациенток симптомы учащенного сердцебиения значительно уменьшились. Перед началом терапии 43 (70,4%) из 61 пациентки жаловались на нарушение функции сна: трудное засыпание, пробуждение ночью, беспокойство во время сна и т. д. К концу курса лечения отмечено достоверное снижение этих симптомов у 51,1%, полное их отсутствие у 11,1%, у остальных женщин динамики не наблюдалось. Результаты обследования пациенток свидетельствовали о снижении частоты головной боли на фоне эстроген-гестагенной терапии, хотя жалобы на головную боль часто расцениваются как побочный эффект ГЗТ [1].

Положительная динамика отмечена у больных с трофическими нарушениями урогенитального тракта (атрофия гениталий, сенильный кольпит, диспаурения и т. д.). После окончания курса лечения наблюдалось восстановление атрофированной слизистой оболочки влагалища, что, по-видимому, и являлось основой лечебного эффекта.

У подавляющего большинства женщин в течение 7 дней после прекращения приема таблеток имела место менструальноподобная реакция, наступавшая в среднем на 2—3-й день после прекращения приема препарата и продолжавшаяся 4—5 дней со средней интенсивностью кровотоечения.

Следует отметить, что из 21 женщины, не прошедшей 12-месячного курса терапии, 8 прекратили прием препарата из-за негативного отношения к возобновлению циклических кровотечений в постменопаузе, 7 — из-за нежелательных побочных реакций (у 2 пациенток отмечалась тошнота, у 1 — выраженное нагрубание молочных желез, у 3 — ациклические прорывные кровотечения, у 1 — аллергическая реакция), 6 человек не явились для контрольного обследования.

С целью изучения воздействия препарата на печень определяли уровень  $\gamma$ -глутатионпероксидазы и аланинаминотрансферазы. Не отмечено достоверных отклонений от нормы данных показателей.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что дивина (фирма "Орион", Финляндия) благоприятно влияет на течение климактерического синдрома у больных ИБС на фоне компенсированного течения сахарного диабета II типа, не вызывая ухудшения течения последнего.

## Выводы

1. Лечение климактерического синдрома у больных сахарным диабетом II типа должно пре-

дусматривать назначение ГЗТ. С этой целью может быть использован препарат дивина, который не только облегчает течение климактерического синдрома, но и не вызывает ухудшения течения или декомпенсации сахарного диабета II типа.

2. Препарат дивина может быть рекомендован женщинам с климактерическими расстройствами и сахарным диабетом II типа легкой и средней степени тяжести при компенсированном течении последнего.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мануилова И. А. Современные контрацептивные средства. — М., 1993. — С. 195.
2. Godsland J., Crook D., Simpson R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 1375—1381.
3. Godsland J., Walton C., Stevenson J. // Cardiovascular Disease and HRT. New Perspectives. — New York, 1993. — P. 15—21.
4. Grady D., Rubin C., Petitti D. et al. // Ann. intern. Med. — 1992. — Vol. 117. — P. 1016—1037.
5. Gruchow H. W., Anderson A. J., Barboriak J. J., Sobocinski M. S. // Amer. Heart J. — 1988. — Vol. 115. — P. 954—963.
6. Hunter M. S. // Maturitas. — 1990. — Vol. 12. — P. 299—314.
7. Limouzin-Lamothe M.-A., Mairon N., Joyce C. R. B. // Amer. J. Obstetr. Gynecol. — 1994. — Vol. 170. — P. 618—624.
8. Marsh C., Crook D., Whitroft S. et al. // Obstetr. Gynecol. — 1994. — Vol. 83. — P. 19—23.
9. Nabulsi A. A., Folsom A. R., White A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 1069—1075.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61-085.252.44]-07

Ф. Ф. Бурмжулова, Г. А. Котова, Г. А. Герасимов

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ НАЧАЛЬНЫХ ДОЗ МЕРКАЗОЛИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Терапевтическое отделение (зав. — доктор мед. наук Г. А. Герасимов) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Препараты класса тионамидов (тиамазол, мерказолил), блокирующие синтез тиреоидных гормонов и обладающие иммуномодулирующими свойствами, известны уже более 45 лет, однако до настоящего времени подбор эффективных доз этих препаратов остается во многом эмпирическим. Исследования последних лет не оказали значительного влияния на режим тиреостатической терапии и не дали ответа на многие вопросы. В частности, не установлена минимальная эффективная начальная доза мерказолила и не определены факторы, влияющие на ее величину.

В 1991 г. в СССР было проведено анкетирование врачей-эндокринологов по выбору методов диагностики и лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ) с использованием вопросника Европейской тиреоидологической ассоциации [9]. Для длительного медикаментозного лечения ДТЗ все 100% отечественных респондентов предпочли использование мерказолила (метимазола, тиамазола). Начальную дозировку мерказолила менее 20 мг/сут предполагали использовать менее 5% врачей, тогда как 70,2% респондентов применяли 30—40 мг препарата в сутки [3]. Вместе с тем побочные эффекты терапии, связанные с повышенной дозой мерказолила, по нашим наблюдениям, часто приводят к неоправданно широкому применению хирургического лечения ДТЗ.

10. Seed M., Crook D. // Curr. Opin. Lipidol. — 1994. — Vol. 5. — P. 48—58.
11. Sherwin B. B. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 743. — P. 213—231.
12. Stampfer M., Colditz G., Willet W. et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 756—762.
13. Stampfer M., Colditz G. // Prev. Med. — 1991. — Vol. 20. — P. 47—63.
14. Van den Brink H. R., van Everdingen A. A., van Wijk M. J. G. et al. // Ann. Rheum. Dis. — 1993. — Vol. 52. — P. 862—865.

Поступила 14.03.96

#### S. A. Popkov, N. T. Starkova, T. P. Morozova, Yu. V. Volobuyeva — THERAPY OF THE CLIMACTERIC DISORDERS IN WOMEN WITH TYPE II DIABETES

**Summary.** The efficacy of estrogen-gestagen therapy of patients with the climacteric syndrome is no longer doubted. Besides reducing the number of hot flashes, hyperhidrosis, etc., such treatment prevents atherosclerosis, osteoporosis, and atrophy of the external genitals. However, hormone replacement therapy of diabetics with the climacteric syndrome involves a high risk of deteriorating carbohydrate metabolism. This study was aimed at elucidating the possibility of using Divine (Orion, Finland) for the treatment of patients suffering from the climacteric syndrome in the presence of type II diabetes concomitant with coronary heart disease. The results indicate that divine had a favorable impact on the course of the climacteric syndrome in the named patient population, appreciably improving the patient's quality of life and causing no decompensation of diabetes, which was confirmed by clinical and laboratory findings.

Наиболее часто рекомендуемой для лечения ДТЗ начальной дозой мерказолила в настоящее время является 30—40 мг/сут [1, 4]. В ряде стран (Япония, Германия) наметилась тенденция к понижению дозировки тиреостатика до 15—20 мг/сут. По мнению ряда авторов, использование уменьшенных доз тиреостатиков несколько отсрочивает наступление эутиреоза, но вместе с тем заметно уменьшает частоту осложнений терапии (аллергические реакции, лейкопения и т. д.) [6, 13].

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явились изучение влияния различных начальных доз мерказолила на клиническое и биохимическое течение тиреотоксикоза в зависимости от ряда исходных показателей (возраста больных, длительности заболевания, объема щитовидной железы, наличия эндокринной офтальмопатии — ЭО, уровня свободного тироксина — свТ<sub>4</sub> в крови и величины экскреции йода с мочой), а также оценка частоты и тяжести побочных эффектов терапии.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 больных ДТЗ из различных регионов России в возрасте от 15 до 57 лет, госпитализированных в терапевтическое отделение Эндокринологического научного центра РАМН с апреля 1994 г. по июль 1995 г.

**Сравнительные клинические данные и оценка функции ЩЖ больных обеих групп до начала лечения мерказолилом**

Показатель	Группа А	Группа Б
Число больных	30	30
Возраст, годы	35,07 ± 3,31	37,07 ± 4,27
Пределы колебаний возраста	16—55	15—57
Мужчины/женщины	3/27	4/26
Длительность заболевания, мес	14,10 ± 8,65	12,60 ± 4,50
Наличие офтальмопатии	11/30	10/30
Объем ЩЖ, мл	30,70 ± 4,76	30,58 ± 3,36
Уровень ТТГ, мЕ/мл	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,02
Уровень свТ <sub>4</sub> , пмоль/л	64,20 ± 6,51	56,93 ± 7,15
Медиана показателей экскреции йода с мочой, мкг%	9,8	8,9

Все больные на момент госпитализации находились в состоянии декомпенсации тиреотоксикоза. У 46 больных заболевание было выявлено впервые, у 6 наблюдался рецидив после оперативного лечения и медикаментозной терапии (период декомпенсации не менее 12 мес), у 8 предшествующее лечение мерказолилом в дозе 30 мг и более сочеталось с выраженными побочными эффектами, послужившими причиной прекращения лечения (период декомпенсации составлял от 8 до 12 мес). В настоящем исследовании эти больные получали в качестве начальной дозы 15 мг мерказолила.

Диагноз ДТЗ основывался на жалобах, данных анамнеза, типичной клинической картине, ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ), определении уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свТ<sub>4</sub> в сыворотке крови. При необходимости для уточнения диагноза проводили пункционную биопсию ЩЖ. Содержание ТТГ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора "IMx Ultrasensitive hTSH" производства фирмы "Abbot", США (нормативные показатели 0,32—5,0 мЕ/мл). Содержание свТ<sub>4</sub> определяли иммуноферментным методом с помощью набора "IMx Free T<sub>4</sub>" производства фирмы "Abbot", США (нормативные показатели 9,1—23,8 пмоль/л). Концентрацию йода в разовой порции мочи определяли церий-арсениловым методом [17]. УЗИ ЩЖ проводили на ультразвуковом сканере "Philips SDR-1200" в режиме реального времени линейным датчиком 5,0 МГц. Объем ЩЖ рассчитывали по формуле [6]

$(\text{длина} \cdot \text{ширина} \cdot \text{толщина левой доли}) + (\text{длина} \cdot \text{ширина} \cdot \text{толщина правой доли}) \cdot 0,479$ .

Все больные до начала лечения были рандомизированно разделены на 2 группы (см. таблицу). Больные группы А получали в качестве начальной суточной дозы 15 мг мерказолила, пациенты группы Б — 30 мг; β-блокаторы не назначали.

Повторное обследование, включающее клинический осмотр и определение уровня свТ<sub>4</sub> в крови, осуществляли через 3 нед от начала лечения. Состояние эутиреоза определяли по нормализации уровня свТ<sub>4</sub>. У больных, не достигших эутиреоза в течение 3 нед, повторное гормональное исследование проводили также через 4 и 5 нед.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента с учетом неоднородности дисперсий в обследуемых группах. Данные представлены в виде средней ± ошибки средней. Достоверность различий оценивали с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение**

*1. Влияние ряда исходных показателей на эффективность сравниваемых доз мерказолила.*

Обследованные постоянно проживали в зонах йодной недостаточности (50 больных — в Москве и Московской области, 3 — на Северном Кавказе и 7 — в средней полосе России и на Дальнем Востоке). Медиана уровня йода в разовой порции мочи составила в группе А 9,8 мкг%, в группе Б — 8,9 мкг%, что соответствует легкой степени йодной недостаточности [8]. 3 больных группы А и 4 больных группы Б до начала лечения мерказолилом принимали йодсодержащие препараты (тиреокомб, амиодарон, витамины с микроэлементами,

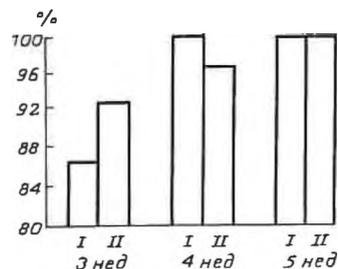


Рис. 1. Количество больных с эутиреозом (в %) в обеих группах через 3, 4 и 5 нед лечения мерказолилом.

I — группа А; II — группа Б.

микройод, раствор Люголя). Концентрация йода в моче у этих больных колебалась от 22,9 до 92,8 мкг%. У больных обеих групп, получавших препараты с незначительным содержанием йода, достижение эутиреоза не зависело от уровня экскреции йода с мочой, за исключением 1 больной из группы Б, которая в течение 2 лет получала амиодарон (кордарон) по поводу нарушения сердечного ритма. Уровень йода в моче у нее составлял 92,8 мкг%, а концентрация свТ<sub>4</sub> нормализовалась только к концу 5-й нед лечения мерказолилом.

Таким образом, определение экскреции йода с мочой не требуется при выборе начальной дозы мерказолила, однако пациентам, получавшим препараты с высоким содержанием йода (амиодарон, энтеросептол, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества), целесообразно назначать более высокую (30 мг) дозу мерказолила.

В группе А через 3 нед лечения мерказолилом уровень свТ<sub>4</sub> составил 15,7 ± 2,2 пмоль/л и нормализовался у 26 (86,7%) из 30 больных. У оставшихся 4 больных уровень свТ<sub>4</sub> нормализовался через 4 нед терапии.

В группе Б через 3 нед лечения уровень свТ<sub>4</sub> составил 13,8 ± 2,1 пмоль/л; при этом 28 (93,3%) из 30 больных достигли состояния эутиреоза. Через 4 нед терапии концентрация свТ<sub>4</sub> нормализовалась у 29 (96,7%) из 30 больных, а через 5 нед — у 100% больных (рис. 1).

Таким образом, у 54 (90%) из 60 обследованных, независимо от величины начальной дозы мерказолила, к концу 3-й нед терапии наблюдалось состояние клинического и биохимического эутиреоза; к концу 4-й нед компенсация была достигнута у 59 (98,3%) из 60 больных, а к концу 5-й нед — у 100% пациентов. Среднее время достижения эутиреоза в группе А составило 3,13 ± 0,11 нед, в группе Б — 3,10 ± 0,12 нед (различие статистически недостоверно).

Срок наблюдения за больными в настоящем исследовании составлял от 5 до 20 мес. За этот период в группе А отмечен 1 случай, в группе Б — 2 случая рецидива тиреотоксикоза. Эти рецидивы были связаны с самостоятельной отменой пациентами приема мерказолила. После достижения эутиреоза оперативное лечение ДТЗ осуществлено у 7 (23,3%) больных группы А и 9 (30%) больных группы Б. Показаниями к хирургическому лечению являлись большой (более 40 мл) объем зоба и отсутствие стойкого положительного эффекта от предшествующего курса медикаментозной терапии.

Не выявлено зависимости между возрастом больных, длительностью заболевания, объемом ЩЖ, наличием ЭО и эффективностью сравниваемых доз мерказолила.

При повышении уровня свТ<sub>4</sub> до 75 пмоль/л также не было выявлено различий во времени достижения эутиреоза. Вместе с тем на фоне значительного повышения уровня свТ<sub>4</sub> (более 75 пмоль/л) отмечено удлинение времени, необходимого для достижения эутиреоза, у больных группы А ( $3,4 \pm 0,3$  нед) по сравнению с пациентами группы Б ( $3,0 \pm 0,0$  нед;  $p < 0,05$ ).

Впервые одинаковая эффективность более низкой (15 мг) и более высокой (30 мг) доз метимазола при лечении больных ДТЗ была описана А. Shiroozu и соавт. [15] и затем подтверждена исследованиями М. Messina и соавт. [12] и Y. Mashio и соавт. [11]. В проспективном многоцентровом исследовании, проведенном группой европейских эндокринологов и опубликованном в 1993 г. [13], была отмечена более низкая эффективность уменьшенных доз метимазола (10 мг) для лечения тиреотоксикоза. Так, достигли состояния эутиреоза в течение 3 нед 68,4% больных, получавших 10 мг метимазола, по сравнению с 83,1% больных, получавших более высокую дозу препарата (40 мг). Через 6 нед лечения в состоянии эутиреоза находились соответственно 84,9 и 91,6% больных.

В настоящем исследовании мы использовали для сравнения более оптимальные дозы препарата, взятые из опыта клинической практики отечественных специалистов-эндокринологов, т. е. 15 и 30 мг мерказолила. Не выявлено достоверных различий в скорости наступления эутиреоза при использовании более низких доз мерказолила (15 мг) по сравнению с традиционной начальной дозой (30 мг). Расхождение наших данных с результатами европейского исследования [13] можно объяснить, с одной стороны, более значительным различием использованных доз тиреостатика, которые в европейском исследовании различались в 4 раза (10 и 40 мг). С другой стороны, величина потребления йода также способна заметно влиять на эффективность тиреостатической терапии. По данным F. Azizi и соавт. [5] и T. Hilditch и соавт. [10], эффективность медикаментозной терапии тиреотоксикоза на фоне йодного дефицита выше, чем в условиях высокого потребления йода. Обследованные нами больные проживали в регионах с легким и умеренным дефицитом йода в биосфере [2] и имели сниженные показатели экскреции йода с мочой, характерные для легкой степени йодной недостаточности. В европейское исследование было включено немало пациентов с повышенной экскрецией йода с мочой. Именно у них при лечении пониженной дозой (10 мг) метимазола отмечалось удлинение времени достижения эутиреоза [13].

2. Начальная доза мерказолила и частота осложнений тиреостатической терапии.

У больных группы А тиреостатическая терапия не была сопряжена с какими-либо побочными эффектами, тогда как в группе Б у 2 больных к концу 3-й нед лечения появились кожные аллергические реакции в виде крапивницы и кожного

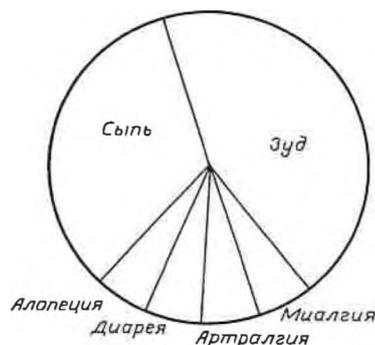


Рис. 2. Побочные эффекты лечения мерказолилом у 11 больных обеих групп.

зуда, разрешившиеся при уменьшении дозы до 15 мг и добавлении антигистаминных препаратов.

В группу А были включены 8 больных ДТЗ с наличием в анамнезе осложнений при лечении мерказолилом в дозе 30 мг. В нашем исследовании эти больные получали 15 мг мерказолила. Использование уменьшенных доз мерказолила не сопровождалось развитием побочных эффектов.

Таким образом, побочные эффекты лечения мерказолилом были исследованы у 11 больных обеих групп. Наиболее часто встречались различные виды сыпи (75%) и кожный зуд (87%). В 1 случае отмечалась диарея, в 1 — миалгия и артралгия и в 1 — алопеция (рис. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что кожные аллергические реакции наиболее характерны для больных молодого возраста (75% обследованных моложе 35 лет) и развиваются в первые 3 нед от начала лечения.

На фоне лечения мерказолилом в обеих группах в первые 3 нед наблюдения не отмечено ни одного случая лейкопении или агранулоцитоза, что полностью согласуется с данными литературы о низкой частоте гематологических нарушений (0,1—0,4%) и повышенном риске их развития при назначении более 40 мг мерказолила в сутки [7, 14, 16].

В группу А вошли 5 больных ДТЗ с наличием лейкопении до начала лечения, которым в связи с этим планировалось осуществить оперативное лечение. В основном (80%) это были больные старше 35 лет. При назначении этим пациентам 15 мг мерказолила в сочетании с 10—20 мг преднизолона и стимуляторами лейкопоза ни у одного больного не отмечено прогрессирования лейкопении, и в дальнейшем формула крови полностью нормализовалась. Период наблюдения составил 6—8 мес.

## Выводы

1. Не выявлено зависимости между эффективностью сравниваемых начальных доз мерказолила (15 или 30 мг/сут) и возрастом больных, длительностью заболевания, объемом ЩЖ и наличием ЭО.

2. Время наступления эутиреоза не зависело от назначаемой дозы мерказолила, за исключением случаев с очень высоким (более 75 пмоль/л) исходным уровнем свТ<sub>4</sub> в крови.

3. Осложнения лечения мерказолилом носили дозозависимый характер и проявлялись в виде кожных аллергических реакций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. — М., 1993.
2. Дедов И. И. // Ликвидация заболеваний, связанных с дефицитом йода. — Ташкент, 1991. — Ч. 1. — С. 75—84.
3. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Юденич О. Н. и др. // Тер. арх. — 1992. — № 10. — С. 58—62.
4. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
5. Azizi F. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61. — P. 374—377.
6. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. // Dtsch. med. Wochenschr. — 1981. — Bd 106. — S. 1338—1345.
7. Cooper D., Goldminz D., Levin A. et al. // Ann. intern. Med. — 1983. — Vol. 98. — P. 26—29.
8. Dunn J., Crutchfield H., Gutekunst R. et al. // Thyroid. — 1993. — Vol. 3. — P. 119—123.
9. Glinioer D., Hesch D., Lagasse R. et al. // Acta endocrinol. — 1987. — Vol. 185. — P. 9—25.
10. Hilditch T., Connell J., Alexander W. // The Various Types of Hyperthyroidism / Eds D. Reinwein, P. C. Scriba. — Munich, 1990. — P. 191—200.
11. Mashio Y., Benico M., Ikota A. et al. // Acta endocrinol. — 1988. — Vol. 119. — P. 139—144.
12. Messina M., Milani P., Gentile L. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1987. — Vol. 10. — P. 291—295.
13. Reinwein D., Benker G., Lazarus J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 1516—1521.
14. Ross D. // Trends Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 4. — P. 281—285.
15. Shiroozu A., Okamura K., Ikenoue H. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 63. — P. 125—128.
16. Tamai H., Mukuta T., Matsubayashi S. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 77. — P. 1356—1360.
17. Wawschinek O., Eber O., Petek W. et al. // Berichte OGKC. — 1985. — Bd 8. — S. 13—15.

Поступила 28.02.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-006.5+616.441-006.6-053.2]-02:614.876(470.318)]-07

Е. Г. Матвеевко, В. Ф. Горобец, Б. М. Втюрин, В. С. Паршин, Н. А. Олейник, П. О. Румянцев, С. Ю. Лешаков, М. П. Боровикова

### УЗЛОВОЙ ЗОБ И РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ РАЙОНАХ КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск; Управление здравоохранения Администрации Калужской области

Авария на Чернобыльской АЭС сопровождалась выбросом в атмосферу больших количеств радионуклидов йода, который, попадая в организм людей, концентрировался в щитовидной железе (ЩЖ), вызывая ее облучение у больших контингентов населения районов, попавших в зону выпадения радиоактивных осадков, в том числе у детей и подростков.

В Калужской области наиболее загрязненными радионуклидами (с плотностью загрязнения почвы цезием-137 до 15 Ки/км<sup>2</sup>) оказались 3 юго-западных района: Жиздринский, Ульяновский и Хвостовичский, на территории которых в 1986 г. проживало 40 200 человек, в том числе 9455 детей до 15 лет и 929 подростков от 15 до 18 лет.

В мае 1986 г. сотрудниками МРНЦ РАМН под руководством Е. Г. Матвеевко, В. Ф. Степаненко, Е. А. Испенкова и В. А. Питкевича в трех названных районах были определены индивидуальные поглощенные дозы в ЩЖ от <sup>131</sup>I у 7971 ре-

### F. F. Burumkulova, G. A. Kotova, G. A. Gerasimov — EFFICACY OF DIFFERENT STARTING DOSES OF METHIMAZOLE (MERCAZOLIL) IN THE TREATMENT OF DIFFUSE TOXIC GOITER

**Summary.** The purpose of this study was to investigate the effects of two different starting doses of methimazole (MMI) on the clinical and biochemical characteristics of patients with Grave's disease and, specifically, to elucidate the effects of various independent factors on the efficacy of MMI. Sixty untreated hyperthyroid patients were enrolled in the trial. Forty-six cases were newly diagnosed, 6 patients presented with a relapse following prior therapy or surgery. Eight patients previously treated with MMI in a dose of 30 mg had to interrupt the treatment because of grave side effects; in our study they were administered the drug in a dose of 15 mg. All patients were residents of Russia, living in areas with moderate and mild iodine deficiency; they were divided in two equal groups, A and B with the starting daily doses of 15 and 30 mg MMI, respectively. Free T<sub>4</sub> levels in the serum were measured and clinical examinations carried out 3, 4, and 5 weeks after the beginning of MMI therapy. In group A, 86.7% (26/30) patients were euthyroid after 3 weeks and 100% after 4 weeks versus 93.3 (28/30) and 96.7% (29/30) in group B. The time of euthyroidism onset did not depend on the starting dose of the drug (3.13±0.11 weeks in group A vs. 3.10±0.12 weeks in group B). No correlation could be traced between the dose efficacy and patients' age, disease standing, size of the thyroid, or presence of endocrine ophthalmopathy. Euthyroidism was attained significantly earlier in group B in comparison with group B (3.0±0 vs. 4.4±0.3 weeks) only in patients with very high initial levels of free T<sub>4</sub> (<75 pmole/liter). There was only one case with minor complications in group A and two cases in group B. In addition, 8 patients in group A with a history of side effects of therapy with MMI in a dose of 30 mg were administered the drug in a dose reduced by half without adverse effects. Our data confirm the previous results that response to thyroid drugs depends mainly on the pretreatment free T<sub>4</sub> levels. The majority of patients with Graves' disease from regions with iodine deficiency can be effectively controlled by small starting doses of MMI (e.g., 15 mg) with a lower risk of dose-dependent side effects.

бенка (84,3% от всех проживавших) и 570 подростков (61,4% от всех проживавших). Они колебались у обследованного контингента от 0 до 9,92 Гр [4, 5].

С осени 1986 г. в указанных районах силами сотрудников МРНЦ РАМН и органов областного здравоохранения проводятся регулярные ежегодные углубленные медико-дозиметрические обследования детского и подросткового населения [7].

В настоящей работе показана динамика выявления у наблюдаемого контингента узловых образований в ЩЖ, в том числе оказавшихся злокачественными новообразованиями. Приводится описание случаев рака ЩЖ.

### Материалы и методы

Под диспансерным наблюдением в указанных районах находятся практически все проживающие там дети и подростки. Один раз в год им проводятся углубленные медико-дозиметрические обследования выездными бригадами, организованными на базе центральных районных больниц и составленными

Таблица 1

Частота случаев узлового зоба, выявленных у детей и подростков Жиздринского, Ульяновского и Хвастовичского районов, обследованных с 1986 по 1994 г. (по данным УЗИ)

Годы обследования	Всего обследованных	Из них выявлено больных с узловым зобом		p (сравнение с уровнем 1986—1987 гг.)
		абс.	%	
1986—1987	2558	12	0,47	—
1988—1989	2247	11	0,49	>0,1
1990—1991	4245	13	0,31	>0,1
1992	4324	15	0,35	>0,1
1993	4536	26	0,57	>0,1
1994	4593	50	1,09	<0,01

следствий облучения ЩЖ является развитие в ней опухолей доброкачественного и злокачественного характера [2, 8]. В связи с этим при диспансерном наблюдении за состоянием здоровья детей и подростков из 3 указанных выше загрязненных радионуклидами районов особое внимание обращалось на выявление узловых образований в ЩЖ. При этом широко использовалась ультразвуковая диагностика с применением импортных установок SAL-38B и SSA-240A фирмы "Toshiba" (Япония), оснащенных специальными секторными датчиками (7,5 МГц), с помощью которых очень эффективно осуществляется исследование ЩЖ.

В табл. 1 показана динамика выявления лиц с узловыми образованиями в ЩЖ среди наблюдаемых детей и подростков с 1986 по 1994 г. по данным обследований с применением УЗИ.

Как видно из табл. 1, с 1986 по 1992 г. заболеваемость узловым зобом среди наблюдаемого контингента находилась практически на одном уровне, а с 1993 г. регистрируется рост числа лиц с этой патологией, особенно заметный в 1994 г. (статистически значимое отличие от уровня заболеваемости в 1986—1987 гг.).

В табл. 2 представлено количество детей и подростков, у которых заболевания ЩЖ были выявлены в 1994 г., в том числе впервые. Обращает на себя внимание значительная доля лиц с впервые выявленной тиреоидной патологией (48,32% от числа всех больных с заболеваниями ЩЖ), несмотря на ежегодные диспансерные медицинские осмотры и лечебно-оздоровительные мероприятия, регулярно проводимые в районах с 1986 г. Этот факт может указывать на наличие влияния негативных факторов, способствующих развитию патологии ЩЖ, среди которых можно назвать выявленную в этом регионе йодную недостаточность [1] и радиационный фактор, складывающийся из воздействия радиоактивных изотопов йода (в первые месяцы после Чернобыльской аварии), цезия и других элементов.

В целом уровень заболеваний ЩЖ (кроме диффузного эутиреоидного зоба) среди детского населения наблюдаемых районов в 1994 г. повысился по сравнению с данными диспансерного медицинского осмотра, проведенного в 1986 г.

Таблица 2

Количество случаев заболеваний ЩЖ, выявленных среди детей и подростков Жиздринского, Ульяновского и Хвастовичского районов в 1994 г.

Заболевание	Число выявленных случаев патологии ЩЖ			
	Жиздринский район	Ульяновский район	Хвастовичский район	Всего
Диффузный эутиреоидный зоб I—III степени	315 (174)	213 (69)	135 (61)	663 (304)
Узловой зоб	22 (17)	8 (1)	20 (13)	50 (31)
Фолликулярная аденома ЩЖ	1 (1)	—	—	1 (1)
Рак ЩЖ	2 (2)*	—	1 (1)	3 (3)
Киста(ы) ЩЖ	17 (10)	27 (15)	17 (13)	61 (38)
Аутоиммунный тиреоидит	5 (2)	4 (1)	5 (3)	14 (6)
Аномалии развития ЩЖ (гипо- и аплазии)	4 (2)	6 (3)	2 (1)	12 (6)
Итого:				
больных	366 (208)	258 (89)	180 (92)	804 (389)
осмотренных	2200	1292	2407	5899

\* Одна из больных — молодая женщина 19 лет, которой в момент аварии было 11 лет.

Примечание. В скобках — число случаев впервые выявленных заболеваний.

Приведенные факты наводят на мысль о том, что, возможно, наступает период, когда могут проявляться последствия негативного воздействия ионизирующей радиации на ЩЖ у детей, подвергшихся облучению от радиоактивного йода после Чернобыльской аварии.

Об этом же могут говорить и первые случаи диагностики рака ЩЖ у проживающих в области детей, подвергшихся воздействию радиоактивного йода. Впервые это заболевание было выявлено в 1993 г. у 10-летней девочки, проживающей в Калуге. При медико-дозиметрическом обследовании было установлено, что в начале мая 1986 г. (т. е. в момент аварии), когда ей было около 3 лет, она находилась в Киеве, а затем летом того же года 2 мес жила в загрязненном радионуклидами Клиновском районе Брянской области. Так что не исключена возможность радиогенного происхождения ее заболевания. Правда, индивидуальная поглощенная доза в ЩЖ от радиоактивного йода у нее не была определена. Девочка оперирована. Диагноз подтвержден гистологически.

Далее приводятся сведения из историй болезни еще 3 человек, проживающих на территории Жиздринского и Хвостовичского районов, у которых к настоящему времени диагностирован рак ЩЖ.

Больной Т., 11 лет, находился в МРНЦ РАМН с 28 сентября по 24 октября 1994 г. с диагнозом: фолликулярный рак щитовидной железы с метастазами в паратрахеальные лимфоузлы (pT2N1M0).

Проживает постоянно в пос. Хвостовичи (средняя удельная поверхностная плотность загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  составляет 1,72 Ки/км<sup>2</sup>), наблюдается как житель загрязненного радионуклидами района с 1986 г. Углубленные медико-дозиметрические обследования вплоть до настоящего времени проходил ежегодно (1 раз в год). В момент аварии на Чернобыльской АЭС было 2 года 7 мес. Йодная профилактика после аварии не проводилась. Поглощенная доза в ЩЖ от  $^{131}\text{I}$  (по расчету на основании данных прямой радиометрии содержания радионуклида в органе) составила 26,6 сГр.

Впервые узловое образование в ЩЖ выявлено в 1993 г. В то время по данным УЗИ в правой доле ЩЖ определялся узел размером 9×7 мм. Систематического лечения по поводу заболевания ЩЖ не получал.

При анализе данных о содержании в крови тиреоидных гормонов за период с 1986 по 1994 г. обращает на себя внимание лишь кратковременное увеличение концентрации  $\text{T}_3$  до 3,1 нмоль/л (норма 1,2—2,2 нмоль/л) и  $\text{T}_4$  до 180,2 нмоль/л (норма 62—142 нмоль/л) в 1988 г., которое не сопровождалось заметными клиническими признаками тиреотоксикоза и увеличением ЩЖ. В 1991 г. было отмечено повышение уровня  $\text{T}_3$  в крови до 110 нг/мл (норма 0—50 нг/мл).

При поступлении в клинику МРНЦ жалоб не предъявлял.

Объективно: ЩЖ увеличена до II степени, мягкоэластическая, смещаемая, в правой ее доле пальпируется узел плотной консистенции, до 1,5 см, безболезненный. Справа вдоль кивательной мышцы два увеличенных (до 2—2,5 см) лимфоузла.

УЗИ ЩЖ: в нижнем полюсе правой доли определяется изогипоэхогенное образование без четких контуров с трудно определяемыми границами, размером 18×15×16 мм, практически полностью выполняющее нижний полюс доли. По ходу сонной артерии и кивательной мышцы справа определяются гипоэхогенные округлые лимфоузлы размером до 8×25 мм.

Тонкоигольная биопсия лимфоузлов вдоль кивательной мышцы справа: клеток злокачественного новообразования не обнаружено.

Содержание в крови тиреоидных гормонов:  $\text{T}_3$  — 1,89 нмоль/л (норма 1,04—2,5 нмоль/л);  $\text{T}_4$  — 79,0 нмоль/л (норма 65—160 нмоль/л); ТТГ 0,82 мВ/мл (норма 0,24—2,9 мВ/мл). Содержание в сыворотке крови аутоантител к микросомальному антигену ЩЖ (титр) — 1/6 (норма от 0 до 1/72 включительно).

Произведено субтотальное удаление ЩЖ, паратрахеальной клетчатки, фасциально-фулярное удаление клетчатки шеи справа. Оставлена верхняя треть левой доли ЩЖ.

В послеоперационном периоде рана зажила первичным натяжением.

Гистологическое исследование: фолликулярный рак (широкоинвазивный — врастает в ткань железы, капсула не определяется) с метастазами в жировую клетчатку ниже перешейка. В лимфатических узлах вдоль кивательной мышцы признаков опухоли не обнаружено.

Больная Е., 19 лет, находилась на обследовании и лечении в клинике МРНЦ РАМН с 17 ноября по 12 декабря 1994 г. с диагнозом: папиллярный рак ЩЖ (pT2N0M0). Киста яичника справа.

Проживает в г. Жиздре (средняя удельная поверхностная плотность загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  составляет 2,1 Ки/км<sup>2</sup>). Наблюдается как житель загрязненного радионуклидами района с 1986 г. В момент аварии на Чернобыльской АЭС ей было 11 лет. Йодная профилактика после аварии не проводилась. Поглощенная доза в ЩЖ от  $^{131}\text{I}$  (по расчету на основании данных прямой радиометрии содержания радионуклида в органе) составила 65 сГр.

Во время проведения углубленных медико-дозиметрических обследований в 1986 г. диагностирован диффузный эутиреоидный зоб I степени, в 1992 г. — диффузно-узловой зоб I степени (по данным УЗИ в правой доле ЩЖ узел размером 9×8×5 мм). Осенью 1994 г. при УЗИ было установлено, что узел в правой доле железы практически не изменился в размерах (9×6×7 мм). Содержание в крови гормонов ТТГ,  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  в период с 1986 по 1994 г. находилось в пределах нормы, антитела к ТГ и микросомальной фракции тиреоцитов не выявлялись. Концентрация ТГ в 1993 г. составила 6 нг/мл, в 1994 г. — 9,9 нг/мл (норма 0—50 нг/мл). Систематического лечения по поводу патологии ЩЖ в этот период не получала (нерегулярно принимала рекомендованные препараты, содержащие гормоны ЩЖ).

При поступлении в клинику МРНЦ жалоб нет.

Объективно: ЩЖ при пальпации не увеличена, мягкоэластическая, смещаемая, в правой ее доле по внутренней поверхности пальпируется узел плотной консистенции, до 1 см, безболезненный. Зоны регионарного метастазирования свободны.

УЗИ области шеи: ЩЖ — контуры четкие, ровные, неоднородной эхо-структуры за счет гипоанэхогенного образования с неровными контурами, неоднородной эхо-структуры, размером 9×6×7 мм, располагающегося на границе средней и нижней трети правой доли ближе к задней поверхности. Лимфатические узлы шеи не увеличены.

Рентгенофлюоресцентный анализ ЩЖ: сканографическое изображение железы в размерах не увеличено. Распределение нативного йода в обеих долях равномерное.

Радиоизотопное исследование с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом: расположение, форма, размеры ЩЖ не изменены; распределение изотопа в обеих долях относительно равномерное. Дополнительных очагов накопления радиоактивного фармакологического препарата в проекции шеи не выявлено.

Содержание в крови гормонов:  $\text{T}_3$  — 1,82 нмоль/л (норма 1,2—2,2 нмоль/л);  $\text{T}_4$  — 138,2 нмоль/л (норма 62—142 нмоль/л); ТГ — 9,9 мкг/л (норма 0—50 мкг/л).

01.12.94 произведена операция: гемиструмаэктомия правой доли ЩЖ с перешейком. Опухолевый узел располагался в желобке между пищеводом и трахеей.

Гистологическое исследование препарата 14798-800 от 09.12.94: папиллярный рак ЩЖ, неинкапсулированный, имеет внутрижелезистую инвазию. Признаков инвазии в капсулу железы не обнаружено.

В послеоперационном периоде заживление первичным натяжением.

Больной Г., 11 лет, находился на обследовании и лечении в клинике МРНЦ РАМН с 4 по 26 января 1995 г. с диагнозом: папиллярный рак ЩЖ (pT1N0M0).

Проживает в г. Жиздре постоянно, наблюдается как житель загрязненного радионуклидами района с 1986 г. Углубленные медико-дозиметрические обследования вплоть до настоящего времени проходил ежегодно (1 раз в год, кроме 1988 г.). В момент аварии на Чернобыльской АЭС было 2 года 6 мес. Йодная профилактика после аварии не проводилась. Употреблял в пищу молоко и зелень.

Поглощенная доза в ЩЖ от  $^{131}\text{I}$  (по расчету на основании данных прямой радиометрии содержания радионуклида в органе) составила 169 сГр.

Впервые узловое образование в ЩЖ выявлено в 1992 г. при УЗИ ЩЖ во время диспансерного медицинского осмотра. В 1993 г. был назначен тиреостатин, прием которого не дал эффекта. Существенных отклонений от нормы содержания в крови гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, ТГ, антител к ТГ и микросомальной фракции тиреоцитов за период наблюдения с 1986 по 1994 г. выявлено не было.

При поступлении в клинику МРНЦ жалоб нет.

Объективно: пальпируется увеличенная до I—II степени ЩЖ, обычной консистенции, хорошо смещаемая, в левой ее доле плотностластический узел до 1 см, безболезненный при пальпации. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

УЗИ ЩЖ: узел в среднем сегменте левой доли (по задней поверхности), изоэхогенный, смешанной структуры, размером до 9 мм.

Под ультразвуковым контролем произведена тонкоигольная аспирационная биопсия узла в левой доле: обнаружены клетки папиллярного рака ЩЖ.

Произведено субтотальное удаление ЩЖ с паратрахеальной клетчаткой.

Гистологическое исследование: в узле, расположенном под капсулой левой доли, микроскопическая картина папиллярного рака ЩЖ, окруженного фиброзной капсулой. В некоторых участках отмечается прорастание опухоли в капсулу. Вне узла отмечаются очаги пролиферации фолликулярного эпителия и признаки очагового тиреоидита.

В послеоперационном периоде рана зажила первичным натяжением.

## Выводы

1. В загрязненных радионуклидами Жиздринском, Ульяновском и Хвостовичском районах Калужской области среди детей и подростков в 1994 г. отмечен рост числа случаев заболевания узловыми формами зоба.

2. В этих же районах в течение 1994 г. у 3 человек, подвергшихся в детском возрасте воздействию радиоактивного йода после Чернобыльской аварии, диагностирован рак ЩЖ (фолликулярная и папиллярная форма). Поглощенная доза в ЩЖ от радиоактивного йода у них колебалась от 26,6 до 169 сГр.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Моршина Т. Н., Бобовникова Ц. И., Корпусова Ю. В. и др. // Гиг. и сан. — 1994. — № 3. — С. 45—47.
2. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М., 1991.
3. Поверенный А. М., Шинкаркина А. П., Подгородниченко В. К. и др. // Радиацион. биол. Радиоэкол. — 1993. — Т. 33, № 1(4). — С. 479—483.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-007-053.1-076.5

Э. П. Касаткина, С. И. Козлова, А. Н. Прытков, Л. А. Тарская, Р. С. Патютко, Г. П. Леликова

## КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ СМЕШАННОЙ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Аномалии полового развития представляют собой обширную группу заболеваний с выраженным клиническим полиморфизмом и существенной этиологической, в том числе генетической, гетерогенностью.

Значительный удельный вес среди аномалий полового развития составляет смешанная дисгенезия гонад, для которой характерны как выраженная вариабельность клинических проявлений, так и разные варианты хромосомных нарушений у больных [1]. В связи с широкой распространенностью этой патологии в популяции и ее важными медицинскими и социальными последствиями особое значение приобретают точность диагностики и выбор адекватных методов лечения, медико-социальной реабилитации больных и гене-

4. Степаненко В. Ф., Цыб А. Ф., Омельченко В. Н. и др. // Наследие Чернобыля. Ликвидация последствий загрязнения радионуклидами территории Калужской области в результате аварии на Чернобыльской АЭС. — Калуга; Обнинск, 1992. — С. 18—23.
5. Цыб А. Ф., Степаненко В. Ф., Питкевич В. А. и др. // Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. — Киев, 1988. — С. 193—197.
6. Цыб А. Ф., Паршин В. С., Матвеев Е. Г. и др. // Ультразвуковая диагностика: Нормативные материалы и метод. рекомендации / Под ред. С. А. Бальтера. — М., 1990. — С. 195—203.
7. Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г., Горобец В. Ф. и др. // Мед. радиол. — 1991. — № 7. — С. 4—7.
8. Induction of Thyroid Cancer by Ionizing Radiation (NCRP Rep. N 80). — Bethesda, 1985.

Поступила 16.05.95

Ye.G. Matveyenko, V.F. Gorobets, B.M. Vtyurin, V.S. Parshin, N.A. Oleinik, P.O. Romyantsev, S.Yu. Leshakov, M.P. Borovikova — NODULAR GOITER AND THYROID CANCER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS LIVING AT THE TERRITORIES OF KALUGA DISTRICT CONTAMINATED WITH RADIONUCLIDES

Summary. Thyroid status of children and adolescents living in the Kaluga district at territories contaminated with radionuclides after the Chernobyl accident was followed up from 1986 to 1994. Clinical studies included examination by endocrinologist, ultrasonic examination of the thyroid and regional lymph nodes with fine needle aspiration biopsy of thyroid tissue, if indicated, and measurements of blood serum levels of thyrotropin, thyroxin, triiodothyronine, thyroglobulin and autoantibodies to it, and of antibodies to the microsomal fraction of thyrocytes. Special attention was paid to the detection of nodular formations in the thyroid and identification of their type. The diagnoses were verified at Medical Radiology Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences in the town of Obninsk. In 1994 an increase in the incidence of nodular goiter was observed in the cohort of children followed up. Four cases of thyroid cancer (follicular and papillary forms) were diagnosed in 1993-1994 among subjects exposed to radioactive iodine in childhood after the accident. Three of these patients were examined and treated at the Medical Radiology Research Center. Detailed excerpts from their case histories are presented.

тического консультированияотягощенных семей. В связи с этим значительный интерес представляет изучение взаимосвязей клинических фенотипов больных и различных вариантов кариотипа, которые широко представлены внутри сходных нозологических групп. Прогресс в цитогенетических методах делает возможной идентификацию не только численных аномалий хромосом, но и множества вариантов их структурных перестроек.

Молекулярно-цитогенетические технологии, появившиеся в последние годы, расширили возможности для таких сравнений благодаря созданию генетических карт половых хромосом [3, 6, 11].

## Материалы и методы

Таблица 1

В настоящем исследовании мы предприняли попытку проанализировать спектр клинических проявлений при смешанной дисгенезии гонад и сопоставить его с кариотипической вариабельностью.

Под нашим наблюдением находилось 36 больных со смешанной дисгенезией гонад, которые были обследованы в отделении эндокринологии Тушинской ДКБ Москвы с 1990 по 1994 г.

При обследовании на всех больных заполняли стандартную карту фенотипа по 24 признакам (табл. 1). В основном изучали фенотипические признаки с альтернативным проявлением, количественные признаки для однородности сравнений были разделены на альтернативные группы, например нормальный и низкий рост.

При проведении настоящего исследования использовали клинико-генеалогический и цитогенетические методы с дифференциальным окрашиванием (G-окраска). При статистической обработке данных применяли стандартные статистические методы (средние и вариационные статистики), а также методы многомерного статистического анализа на основе пакета прикладных программ для ЭВМ, разработанного В. И. Трубниковым (1993 г.).

## Результаты и их обсуждение

На I этапе исследования проанализирована частота встречаемости 24 фенотипических признаков среди всех больных со смешанной дисгенезией гонад (см. табл. 1). Как видно из данных, представленных в табл. 1, наиболее часто встречающимися признаками являются рудиментарная матка, маточная труба, расщепление мошонки, промежностная гипоспадия, стрик-гонада слева, гипоплазия яичка и мошоночная локализация яичка.

Из сопутствующих соматических аномалий наиболее часто встречаются низкий рост, щитовидная форма грудной клетки, деформация грудной клетки, укорочение шеи, высокое небо, синдактилия, яичко нормальных размеров, внутри-

Частота встречаемости фенотипических признаков среди больных со смешанной дисгенезией гонад

Признак	Встречаемость признака	
	абс.	%
Низкий рост	15	41,8
Снижение интеллекта	4	11,1
Неправильный прикус	5	13,9
Деформация грудной клетки	9	25
Щитовидная грудная клетка	17	47,2
Высокое небо	8	22,2
Низкий уровень роста волос на шее	7	19,4
Короткая шея	10	25
Клинодактилия	6	16,7
Синдактилия	8	22,2
Рудиментарная матка	34	94,4
Маточная труба	29	80,6
Стрик-гонада справа	11	30,6
Стрик-гонада слева	24	66,7
Гипоплазия яичка	20	55,6
Яичко нормальных размеров	16	44,4
Яичко в брюшной полости	17	47,2
Мошоночная локализация яичка	19	52,8
Нерасщепленная мошонка	4	11,1
Расщепленная мошонка	27	75
Губошоночные складки	5	13,9
Стволовая гипоспадия	4	11,1
Мошоночная гипоспадия	8	22,2
Промежностная гипоспадия	24	66,7

брюшинное положение яичка и мошоночная гипоспадия, частота встречаемости которых варьирует от 20 до 45%.

После цитогенетического исследования пациентов были сформированы самостоятельные группы больных в зависимости от вариантов кариотипа. В табл. 2 представлены результаты сравни-

Таблица 2

Распределение фенотипических признаков у больных с нормальным кариотипом и нарушениями кариотипа

Признак	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 11)		Достоверность различий	
	абс.	%	абс.	%	x	p
Низкий рост	6	24	9	82	10,4	< 0,01
Снижение интеллекта	0		4	36	10,2	< 0,01
Неправильный прикус	3	12	2	18	0,2	
Деформация грудной клетки	4	16	5	45	3,5	
Щитовидная грудная клетка	9	36	8	73	4,1	
Высокое небо	4	16	4	36	1,8	
Низкий уровень роста волос на шее	1	4	6	55	12,4	< 0,01
Короткая шея	4	16	6	55	5,6	< 0,05
Клинодактилия	3	12	3	27	1,3	
Синдактилия	4	16	4	36	1,8	
Рудиментарная матка	23	92	11	100	0,9	
Маточная труба	20	80	9	82	0	
Стрик-гонада справа	6	24	5	45	1,6	
Стрик-гонада слева	19	76	5	45	3,2	
Гипоплазия яичка	11	44	9	82	4,5	< 0,05
Яичко нормальных размеров	14	56	2	18	4,5	< 0,05
Яичко в брюшной полости	10	40	7	64	1,7	
Мошоночная локализация яичка	15	60	4	36	1,7	
Нерасщепленная мошонка	3	12	1	9	0,07	
Расщепленная мошонка	20	80	7	64	1,12	
Губошоночные складки	2	8	3	27	2,4	
Стволовая гипоспадия	4	16	0		1,98	
Мошоночная гипоспадия	4	16	4	36	1,8	
Промежностная гипоспадия	17	68	7	64	0,07	

Таблица 3

Распределение частоты фенотипических признаков при разных вариантах кариотипа у больных со смешанной дисгенезией гонад

Признак	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 7)		3-я группа (n = 4)		Достоверность различий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	x	p
Низкий рост	6	24	6	85,7	3	75	10,48	< 0,01
Снижение интеллекта	0		2	28,5	2	50	11,44	< 0,01
Неправильный прикус	3	12	1	14,3	1	25	0,46	
Деформация грудной клетки	4	16	4	57,1	1	25	4,93	
Щитовидная грудная клетка	9	36	5	71,7	3	75	4,44	
Высокое небо	4	16	2	28,6	2	50	2,48	
Низкий уровень роста волос на шее	1	4	3	42,8	3	75	14,12	< 0,01
Короткая шея	4	16	3	42,8	3	75	7,04	< 0,05
Клинодактилия	3	12	1	14,3	2	50	3,59	
Синдактилия	4	16	4	57,1	0		6,62	< 0,05
Рудиментарная матка	23	92	7	100	4	100	0,94	
Маточная труба	20	80	6	85,7	3	75	0,20	
Стрик-гонада справа	6	24	3	42,8	2	50	1,72	
Стрик-гонада слева	19	76	4	57,1	1	25	4,41	
Гипоплазия яичка	11	44	6	85,6	3	75	4,59	
Яичко нормальных размеров	14	56	1	14,3	1	25	4,89	
Яичко в брюшной полости	10	40	3	42,8	4	100	5,05	
Мошоночная локализация яичка	15	60	4	57,1	0		5,05	
Нерасщепленная мошонка	3	12	1	14,3	0		0,57	
Расщепленная мошонка	20	80	5	71,2	2	50	1,70	
Губошоночные складки	2	8	1	14,3	2	50	5,02	
Стволовая гипоспадия	4	16	0		0		1,97	
Мошоночная гипоспадия	4	16	3	42,8	1	25	2,29	
Промежностная гипоспадия	17	68	4	57,1	3	75	0,43	

тельного анализа 2 групп : 1-я — 25 больных с нормальным кариотипом 46,XY; 2-я — 11 больных с нарушениями кариотипа, включая мозаицизм и различные структурные перестройки.

Как видно из табл. 2, в целом более отягощенными с точки зрения частоты патологических признаков оказались лица 2-й группы. Статистически значимые различия обнаружены по 6 признакам. У больных с нарушениями кариотипа чаще встречаются низкий рост, снижение интеллекта, низкий рост волос на шее, укороченные шеи и гипоплазия яичка и реже — нормальные размеры яичка.

Далее мы провели сравнительный анализ распределения признаков в группах с разными вариантами нарушений кариотипа с целью возможного уточнения клинических критериев диагностики. Больные со смешанной дисгенезией гонад по кариотипу были распределены на 3 группы: 1-я — 25 больных с кариотипом 46, XY; 2-я — 7 больных с мозаичным кариотипом, сопровождающимся количественными перестройками (45, X/46, XY); 3-я — 4 больных с мозаичным кариотипом, сопровождающимся структурными перестройками, — 45, x/46, x, г (Y) и 45, X/46, X idic (Y).

Анализ распределения 24 фенотипических признаков в группе больных со смешанной дисгенезией гонад представлен в табл. 3.

Достоверные различия между группами больных обнаружены по 5 фенотипическим признакам.

Низкий рост чаще встречается во 2-й и 3-й группах (85,7 и 75% соответственно) по сравнению с 1-й группой (24%).

Снижение интеллекта наблюдается только во 2-й и 3-й группах и (28,5 и 50% соответственно) и отсутствует в 1-й группе.

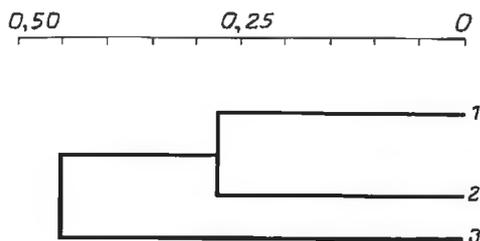
Низкий уровень роста волос на шее чаще наблюдается во 2-й и 3-й группах (42,8 и 75% соответственно) и редко встречается в 1-й группе (4%).

Короткая шея чаще встречается в 3-й и 2-й группах (75 и 42,8% соответственно) и реже в 1-й (16%).

Синдактилия встречается в 1-й и 2-й группах (16 и 57,1% соответственно) и отсутствует в 3-й группе.

Обобщенный анализ по всем изученным признакам показывает, что фенотипически наиболее близкими оказываются больные 2-й и 3-й группы, что, по-видимому, отражает некоторое сходство их кариотипов. В обеих группах при мозаичном характере кариотипа наблюдаются клоны с количественными или структурными аномалиями, приводящими к утрате части хромосомного материала. И наиболее типичными являются различия по росту, на что указывают и другие авторы. Опубликован обзор обобщенных данных мировой литературы [4], согласно которым снижение роста обнаруживается примерно у 83% больных с мозаицизмом с количественными аномалиями кариотипа и у 66% больных с мозаицизмом при структурном характере аномалий кариотипа. Такие фенотипические признаки, как снижение интеллекта и низкий уровень роста волос на шее, наряду с низким ростом характерны для фенотипа синдромов Тернера и Нунан. Наличие таких признаков в фенотипе больных со смешанной дисгенезией гонад свидетельствует об их сложной генетической детерминации и роли генов, локализованных в утраченном хромосомном материале [2, 7, 12].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что наличие мозаичного клона 45,X даже в присутствии фрагментов или целой Y-хромосомы в другом клеточном клоне оказывает более выра-



Кластерный анализ матрицы обобщенных расстояний между группами больных с разными вариантами кариотипа.

1, 2, 3 — соответственно 1, 2, 3-я группа больных.

женное влияние на формирование клинического фенотипа.

Как видно из табл. 3, в исследованной выборке обнаружено противоположно направленное распределение по частоте встречаемости правосторонней и левосторонней стрик-гонады во всех 3 цитогенетических группах. По данным литературы [8, 9], левосторонняя стрик-гонада чаще встречается у больных со смешанной дисгенезией гонад. В нашем материале в обобщенной выборке отмечено примерно такое же соотношение, но при анализе групп с разными вариантами кариотипа обнаружено преобладание правосторонней стрик-гонады в 3-й группе, т. е. при мозаицизме 45, X0 в сочетании со структурными перестройками половых хромосом.

Кроме того, нами был проведен многомерный статистический (кластерный) анализ матрицы обобщенных фенотипических признаков для определения расстояний между 3 группами с разными вариантами кариотипа (см. рисунок). Проведенный анализ выявил, что в относительно однородный кластер (уровень объединения 0,25—0,27) попали 1-я и 2-я группы, 3-я группа наиболее удалена от них (уровень объединения 0,46). Эта группа включает больных со структурными аномалиями половых хромосом, которые, по-видимому, приводят к несколько иным клиническим проявлениям по сравнению с нормальным кариотипом и простым мозаицизмом.

Таким образом, проведенный нами сравнительный фенотипический анализ выборки больных со смешанной дисгенезией гонад при разных подходах к группировке материала позволил прийти к заключению о том, что основные фенотипические различия наблюдаются между группами больных с нормальным мужским кариотипом и с нарушениями кариотипа. Наличие у больного со смешанной дисгенезией гонад таких дополнительных признаков, как низкий рост, снижение интеллекта, укорочение шеи, низкий рост волос на шее, увеличивает вероятность хромосомной аномалии и может расцениваться как прямое показание к цитогенетическому обследованию.

Дальнейшие перспективы анализа клинико-генетических корреляций при смешанной дисгенезии гонад связаны с развитием молекулярно-генетических исследований. К настоящему времени получены данные о роли некоторых специфиче-

ских генов X- и Y-хромосом в дифференцировке гонад и закладке первичных половых признаков. Наиболее пристальное внимание исследователей привлекает SRY-ген, локализованный в Y-хромосоме человека, в котором уже идентифицировано более 10 различных мутаций, нарушающих развитие мужских гонад. Кроме того, в последнее время обнаружены данные в пользу того, что некоторые молекулярные делеции в районе SRY-гена могут оказывать влияние на формирование тернеподобного фенотипа, так же как и гены околоцентромерного региона X-хромосомы. В результате этих исследований выделена группа "генов-кандидатов", ответственных за формирование фенотипа синдрома Шерешевского—Тернера, который может наблюдаться и у больных со смешанной дисгенезией гонад [5, 6, 10].

Таким образом, использование генетических подходов к изучению смешанной дисгенезии гонад может привести к принципиально новым объяснениям природы клинической вариативности данной патологии.

## Выводы

1. У большей части больных (69%) со смешанной дисгенезией гонад обнаружен нормальный мужской кариотип 46, XY.

2. Сравнительный анализ 24 изученных признаков показывает, что фенотипически наиболее близкими оказываются 2-я (больные с мозаичным кариотипом, сопровождающимся количественными перестройками) и 3-я (больные с мозаичным кариотипом, сопровождающимся структурными перестройками) группы.

3. Наличие мозаичного клона 45, X даже в присутствии фрагментов или целой Y-хромосомы в другом клеточном клоне оказывает более выраженное влияние на формирование клинического фенотипа больных со смешанной дисгенезией гонад.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и лечение гермафродитизма. — М., 1992.
2. Affara N. A., Lau Y.-F. C., Briggs H. et al. // *Cytogenetics*. — 1994. — Vol. 67. — P. 360—402.
3. Foote S., Vollrath D., Hilton A., Page D. C. // *Science*. — 1992. — Vol. 258. — P. 60—66.
4. Hsu L. Y. F. // *Amer. J. med. Genet.* — 1994. — Vol. 53. — P. 108—140.
5. Just W., Geerkens G., Held K. R., Vogel W. // *Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 89. — P. 240—242.
6. McElreavey K., Wiliam E., Abbas N. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90. — P. 3368—3372.
7. Ogata T., Matsuo N. // *Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 91. — P. 551—562.
8. Robboy S., Miller T., Donahoe P. et al. // *Hum. Pathol.* — 1982. — Vol. 13. — P. 700—716.
9. Rohatgi M., Gurta D., Menon P., Verma I. // *Indian J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 59. — P. 487—500.
10. Therman E., Susman B. // *Hum. Genet.* — 1990. — Vol. 85. — P. 175—183.
11. Vollrath D., Foote S., Hilton A., Brown L. // *Science*. — 1992. — Vol. 258. — P. 52—59.
12. Wyss D., Delozier C., Danniell J., Engel E. // *Clin. Genet.* — 1982. — Vol. 21. — P. 145—159.

Поступила 15.08.95

**Summary.** Clinical-karyotypical correlations have been analyzed in 36 patients with mixed gonadal dysgenesis. The minimal diagnostic signs have been determined: rudimentary uterus, uterine

tube, split scrotum, perineal hypospadias, left streak gonad, testicular hypoplasia and scrotal localization of the testicle, and the most incident concomitant abnormalities. A comparative analysis of the distribution of signs in groups with different karyotype disorders has been carried out. The authors discuss the clinical variability of this abnormality on the basis of genetic approaches to the study of mixed gonadal dysgenesis.

© Г. И. КОЗЛОВ, Б. Ю. СЛОНИМСКИЙ, 1996

УДК 615.357.03:616.681-008.64-085

*Г. И. Козлов, Б. Ю. Слонимский*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНДРИОЛА И ПРЕПАРАТА ТЕСТОСТЕРОНА (СУСТАНОНА-250) ПРИ АНДРОГЕНДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

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

Одним из разделов эндокринологической практики является патология половой сферы, характеризующаяся нарушением полового и физического развития в сочетании с недостатком или полным отсутствием половых гормонов. Сюда относятся врожденные формы (синдром неполной маскулинизации, анорхизм, синдром Клайнфелтера) и приобретенные формы при травматическом, лучевом, инфекционно-вирусном и аутоиммунном поражении тестикулов.

Коррекция данных нарушений заключается в заместительной терапии, приводящей к нормальному развитию половых органов и становлению сексуальной функции. Особенностью половых дисфункций, вызванных эндокринными причинами, является необходимость в проведении длительной заместительной терапии. При этом применение андрогенов занимает прочное место в терапии эндокринных нарушений полового развития и сексуальных дисфункций у мужчин [1—5, 11, 19—21].

Показанием к проведению андрогенотерапии являются соответствующая клиническая картина, сопровождающая андрогендефицитное заболевание, и низкий уровень тестостерона (Т) в плазме крови.

Следует отметить, что проведение заместительной андрогенотерапии не только оказывает влияние на состояние половых органов, вторичных половых признаков и сексуальность, но дает и значительные системные эффекты, влияющие на состояние костной ткани, ЦНС, мышечной системы и др. [2, 3, 11, 16].

В связи с тем что во многих случаях заместительная андрогенотерапия проводится длительно, особую актуальность приобретают препараты, дающие минимальный побочный эффект.

Традиционные пероральные препараты, содержащие метилтестостерон, как показали многочисленные исследования [2, 7, 16, 19, 21], обладают потенциальным гепатотоксическим свойством (повышение активности трансаминаз, холестаза, снижение синтеза печенью факторов свертывания крови, первичная гепатома), что ограничивает их применение.

При наличии печеночной патологии у мужчин (цирроз печени) использование 17- $\alpha$ -алкилированных производных Т (типа метилтестостерона) также неблагоприятно, так как андрогены с кето-конфигурацией ароматизируются в эстрогены,

вызывая развитие синдрома Сильвестрини — Корды с гинекомастией и атрофией тестикул [8].

С другой стороны, применение инъекционных препаратов Т с пролонгированным эффектом (сустанон-250) создает супрафизиологические концентрации Т в плазме крови в начале своего действия, угнетая выработку гонадотропинов и сперматогенез, вызывая дегенерацию канальцевого эпителия и клеток Лейдига [6, 12, 16].

Новый терапевтический подход к решению проблемы безопасности проведения андрогенотерапии стал возможен благодаря синтезу фирмой "Н. В. Органон" современного перорального препарата Т — андриола.

Действующим веществом андриола является жирорастворимый эфир естественного Т — Т андеканоат. При пероральном применении за счет своих липофильных свойств андриол равномерно распределяется по лимфатической системе, сохраняя свою активность и не подвергаясь, таким образом, первичному печеночному метаболизму [10, 14]. Использование андриола повышает в плазме уровень не только Т, но и его активных метаболитов: 5- $\alpha$  дигидротестостерона и эстрадиола, которые, связываясь с соответствующими рецепторами периферических тканей и мозга, обуславливают полный спектр андрогенной активности андриола [10, 15, 17, 18]. По данным специалистов [13], при регулярном обследовании в течение 10 лет при использовании андриола не выявлено никаких патологических изменений со стороны функциональной активности печени и не наблюдалось развития гинекомастии.

### Материалы и методы

Мы наблюдали 10 больных с первичным гипогонадизмом, которые в связи с основным заболеванием находились на парентеральной заместительной андрогенотерапии с использованием пролонгированного препарата Т (сустанон-250). Продолжительность лечения составляла от 1 года до 10 лет. Сустанон-250 — препарат, содержащий 4 различных эфира естественного мужского полового гормона Т: в 1 мл масляного раствора содержится: тестостерона пропионата 0,03 г, тестостерона фенилпропионата 0,06 г, тестостерона изокапроната 0,06 г, тестостерона андеканоата 0,1 г. Присутствие жирорастворимых липофильных тестостерона изокапроната и тестостерона андеканоата обуславливает пролонгированный эффект [6, 20].

Контроль за концентрацией Т в плазме крови после одномоментного введения 250 мг сустанона-250 осуществлялся с использованием схемы гормонального мониторинга, который заключался в определении содержания Т в плазме крови с заранее установленными интервалами (в нашем исследовании — 0-й день, 1-й день, затем через каждые 3 дня в течение 1 мес). Это позволяло объективно оценивать скорость биотрансформации Т и способствовало проведению андрогенотерапии в оптимальном режиме. Для определения уровня гормонов в плазме крови применяли радиоиммунологический метод в соответствии со стандартами и с использованием наборов ВОЗ (гормональная лаборатория ЭНЦ РАМН).

До начала лечения андриолом у всех пациентов на 2 мес отменяли терапию сустанона-250.

Отбор больных проводили по следующим критериям:

- возраст больных от 19 до 46 лет;
- снижение интенсивности либидо;
- ослабление спонтанных и адекватных эрекции и уменьшение частоты коитуса.

Средний возраст больных с первичным гипогонадизмом в среднем составил  $34,5 \pm 1,3$  года.

В первые 3 нед от начала лечения андриолом больные получали препарат по 120 мг/сут перорально, в дальнейшем — по 80 мг/сут.

Длительность наблюдения составила 6 мес.

Для оценки степени андрогенного эффекта использовали тест-опросник (квантифицированная шкала СФМ по методике Г. С. Васильченко [8]) и клиническое наблюдение в динамике. Проводили общий и биохимический анализ крови.

До начала лечения андриолом и в процессе андрогенотерапии контроль за концентрацией ЛГ, ФСГ, Т осуществляли с использованием схемы гормонального мониторинга. Для определения уровня гормонов в плазме крови применяли радиоиммунологический метод (гормональная лаборатория ЭНЦ РАМН).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ "Статграф".

## Результаты и их обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице.

Как показывают данные обследования (см. таблицу), нормализуется уровень ЛГ, который находится в отрицательной обратной связи по отношению к концентрации Т в плазме крови.

Применение андриола обеспечивает поддержание стабильной концентрации Т в плазме крови ( $12,6 \pm 0,9$  нмоль/л), что приближается к нижней границе нормы у здоровых мужчин (13 нмоль/л).

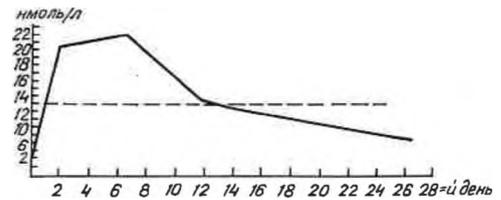
Содержание ФСГ в плазме крови остается повышенным из-за необратимого первичного повреждения герменативного эпителия.

Для проведения сравнительного анализа применения андриола и пролонгированного препарата Т (сустанона-250) мы проводили клиническое наблюдение и использовали схему гормонального мониторинга у 10 пациентов после одномоментного введения 250 мг сустанона-250 (0-й день, 1-й день, затем через каждые 3 дня в течение 1 мес).

При опросе пациентов, получавших лечение сустанона-250 по 1 мл (250 мг) в месяц, установлено, что действие препарата больные ощущали на следующий день или через 1-2 дня после инъекции.

Средние показатели концентрации гормонов в плазме крови у больных с первичным гипогонадизмом до лечения и в процессе андрогенотерапии с использованием андриола

Показатель	До лечения	Во время лечения	Норма
ЛГ, ЕД/л	$30,5 \pm 9,4$	$9,5 \pm 1,2$	2,5—10,0
ФСГ, ЕД/л	$26,7 \pm 8,9$	$26,9 \pm 8,7$	1,2—5,0
Т, нмоль/л	$1,3 \pm 0,7$	$12,6 \pm 0,9$	13,0—33,0



Изменение уровня Т в плазме после инъекции сустанона-250.

Пунктир — нижняя граница нормы.

У большинства больных эффект от вводимого препарата продолжался 3—3,5 нед, после чего происходило постепенное снижение его действия, особенно ощутимое после 4 нед со дня инъекции. Происходило угасание либидо, ослабление эрекции.

При исследовании динамики биотрансформации Т после одномоментного введения 250 мг сустанона-250 установлено, что снижение Т в плазме крови ниже 7 нмоль/л совпадало с жалобами больных на ухудшение копулятивной функции. После 4 нед с момента введения 250 мг (1 мл) сустанона-250 уровень Т в плазме крови снижался почти до исходного. Динамика скорости биотрансформации Т после парентерального введения 1 мл (250 мг) препарата пролонгированного Т представлена на рисунке. В ходе проведения андрогенотерапии с использованием андриола, при проведении биохимического анализа крови не отмечено отклонений в показателях свободного и связанного билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы.

При проведении специализированного анкетирования с использованием стандартного тест-опросника отмечен положительный эффект при приеме препарата андриола: больные с первичным гипогонадизмом отмечали усиление интенсивности либидо, восстановление регулярных эротических сновидений, увеличение полноты спонтанных и адекватных эрекции, стабилизацию частоты коитуса.

Кроме того, при опросе выявлено восстановление скорости роста волос на лице (пациенты бриться ежедневно).

## Выводы

1. Лечение андриолом нормализует содержание в крови Т и ЛГ у больных с первичным гипогонадизмом.

2. При андрогенотерапии пероральным препаратом Т андриолом в отличие от сустанона-250 в плазме крови создается стабильная концентрация Т, которая соответствует нижней границе нормы у здорового мужчины.

3. Лечение андриолом свидетельствует об эффективности его применения у больных с выраженной андрогенной недостаточностью, что проявляется в усилении либидо, спонтанных и адекватных эрекции, стабилизации частоты коитуса.

4. При использовании андриола в дозах 80—120 мг/сут отмечается хорошая его переносимость, без отклонений в показателях-маркерах, характеризующих функцию печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1995.
2. Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбах, Г. Кнаппе, В. Карола. — М., 1988.
3. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
4. Козлов Г. И. Реабилитация мужчин с нарушениями половых функций при различной эндокринной патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989.
5. Нарушение полового развития / Под ред. М. А. Жуковского. — М., 1989.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М., 1995.
7. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Под ред. Дж. Теппермен, Х. Теппермен. Пер. с англ. — М., 1989.
8. Частная сексопатология: Руководство для врачей / Под ред. Г. С. Васильченко. Т. 1-2. — М., 1983.
9. Carani C. et al. // Arch. Sex. Behav. — 1990. — Vol. 19. — P. 223—234.
10. Coert A. et al. // Acta endocrinol. — 1975. — Vol. 79. — P. 789—800.
11. Endocrinology / Ed. J. De Groot. — Vol. 1-3. — London, 1989.
12. Ewing L. L., Zirkin B. E. // Recent Prog. Horm. Res. — 1983. — Vol. 39. — P. 599.
13. Gooren L. J. G. // J. Androl. — 1994. — Vol. 3, N 15. — P. 212—215.
14. Horst H. J. et al. // Klin. Wochenschr. — 1976. — Bd 54. — S. 875—879.
15. Isidory A. et al. // Fisiopatol. Rip. — 1988. — Vol. 1. — P. 7—11.
16. Mainwaring W. I. P. // Monogr. Endocrinol. — 1976. — Vol. 10. — P. 1.
17. Nieschlag E. et al. // Acta endocrinol. — 1975. — Vol. 79. — P. 336—374.
18. Romanelli R. et al. // Giornate endocrinologiche Pisane. Sotto gli auspici della Sostiene Staliana di Endocrinologia. — Pisa, 1977. — Vol. 2.
19. Schambach H., Nitschke U., Krohne H. // Ber. Ges. Inn. Med. — 1982. — Bd 13. — S. 242.
20. Snyder P. J. // Ann. Rev. Med. — 1984. — Vol. 35. — P. 207.
21. Wilson J. D., Griffin J. E. // Metabolism. — 1980. — Vol. 29. — P. 1278.

Поступила 19.03.96

G. I. Kozlov, B. Yu. Slonimsky — ANDRIOL AND SUSTANON-250, A TESTOSTERONE PREPARATION, IN THERAPY OF ANDROGEN DEFICIENCIES

**Summary.** Oral andriol is compared with long-acting testosterone drug sustanon-250. Testosterone and LH values normalized in patients with primary hypogonadism in the course of therapy. Andriol was effective in the patients with pronounced androgen deficiency, which manifested by increased libido, spontaneous and adequate erections, and stabilization of the frequency of coitus. Andriol in doses of 80 to 120 mg/day creates stable concentrations of testosterone in the blood plasma, this level corresponding to the lower threshold in health.

## ◆ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ САМОКОНТРОЛЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.43-008.64

Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова, В. А. Черноголов, М. Г. Павлова

### В ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ШКОЛА БОЛЬНОГО)

В предыдущем номере мы рассказывали о строении и функциях гипоталамо-гипофизарной системы, а также о необходимости создания школ в помощь больным с гипоталамо-гипофизарными расстройствами. Сегодня мы хотим остановиться на проявлениях недостаточности гипофизарных гормонов и основных принципах лечения этой патологии.

#### Недостаток гормонов гипофиза

Если гипофиз не вырабатывает те или иные гормоны или вырабатывает их в незначительных количествах, то такое состояние называется гипопитуитаризмом. Чаще всего это состояние возникает из-за наличия доброкачественной (т. е. не-раковой) опухоли самого гипофиза или гипоталамуса. Если у человека имеется опухоль гипофиза, она может приводить к снижению его функций путем непосредственного давления опухолевой массы на здоровую часть гипофиза или в результате оперативного лечения либо облучения опухоли. Реже гипопитуитаризм вызывается инфекционными заболеваниями головного мозга (такими, как менингит), значительной кровопотерей (например, во время родов), травмами головы, а также редкими заболеваниями (саркоидоз и др.).

#### I. Недостаток АКТГ

1. **Каковы симптомы недостатка выработки АКТГ?** Самый частый симптом — это усталость, чувство общей слабости, иногда — головокружение. У некоторых больных бывают тошнота и понос.

2. **Как выявляется недостаток АКТГ?** Для диагностики недостатка АКТГ определяют уровень этого гормона в крови, однако иногда бывает необходимо провести "функциональные" пробы. Это означает, что у человека берут кровь до начала пробы и несколько раз после введения различных медицинских препаратов для стимуляции секреции этого гормона. В

большинстве клиник используется синтетический (т. е. полученный искусственным путем) гормон, стимулирующий секрецию АКТГ. По результатам этой пробы выясняют, насколько повреждена способность гипофиза вырабатывать АКТГ.

3. **Лечение недостаточности АКТГ** сводится к введению больным препарата АКТГ, однако этот метод достаточно дорог и требует проведения систематических внутримышечных инъекций этого препарата. Поскольку в основе клинических проявлений заболевания лежит дефицит гормонов коры надпочечников, чаще лечение проводят аналогами этих гормонов — кортизоном или преднизолоном. Эти препараты принимают в основном в виде таблеток 1 или 2 раза в день, обычно в первой половине дня. Такой режим приема имитирует естественный (биологический) ритм выработки гормонов надпочечников. При этом необходимо помнить, что время от времени нужно показываться врачу-эндокринологу, который сможет оценить, насколько правильно ведется прием препарата. Это можно установить с помощью исследования гормонов крови, а также путем определения уровня артериального давления и другими методами. Также необходимо периодически проверять состояние слизистой оболочки желудка с помощью гастроскопии или рентгенологического исследования желудка. Препараты — аналоги гормонов надпочечников принимают строго после еды!

#### II. Недостаток гонадотропных

1. **При недостатке ЛГ и ФСГ у женщин** обычно наблюдаются нарушения менструального цикла вплоть до полного прекращения менструаций. Кроме того, может наступить потеря интереса к половой жизни. У мужчин в таком случае развиваются импотенция и снижение полового влечения вплоть до полной потери его. Как у мужчин, так и у женщин могут отмечаться бесплодие и снижение общего тонуса.

2. **Диагностика.** Как и при большинстве заболеваний гипофиза, сопровождающихся недостатком выработки его гормонов, проводится определение уровня ЛГ и ФСГ в крови.

3. **Лечение** заключается во введении пациентам синтетических аналогов ЛГ и ФСГ. Однако, как и при применении препаратов АКТГ, при данном способе лечения необходимы периодические внутримышечные инъекции, поэтому такое лечение обычно проводится в тех случаях, когда пациенты планируют беременность. В остальных ситуациях лечение чаще всего сводится к введению извне половых гормонов, поскольку при недостатке ЛГ и ФСГ яичники и яички не могут вырабатывать их в необходимом количестве.

Женщинам назначают таблетки, содержащие различное количество эстрогенов и прогестерона, в норме вырабатываемых яичниками. Иногда вместо таблеток врач может назначить другие лекарственные формы этих гормонов, например наклеивать пластыри.

Основным мужским половым гормоном является тестостерон, который назначают в виде инъекций или в виде таблеток 1 раз в 2—4 нед.

### III. Недостаток гормона роста

1. **Каковы симптомы недостатка СТГ?** Недостаток СТГ у детей приводит к задержке роста. В этом случае ребенок ниже своих сверстников, выглядит моложе своего паспортного возраста, однако пропорции тела у него сохранены. У 1/3 детей с недостатком СТГ наблюдается избыточная масса тела, так как гормон роста регулирует и количество подкожного жира, при этом необязательно, чтобы эти дети переседали. Для таких детей очень важны сбалансированная диета и достаточная физическая нагрузка. У взрослых СТГ поддерживает нормальную массу тела и обеспечивает энергетический обмен. Отсутствие гормона роста может привести к развитию депрессии, потере энергии и уменьшению мышечной массы.

2. **Диагноз.** Если у ребенка подозревается недостаток гормона роста, его направляют в специальный центр для проведения ряда исследований. Осуществляют тщательное измерение самого роста, а также расчет его скорости. Существует несколько проб (крови и мочи) для выяснения количества вырабатываемого в организме гормона роста. В некоторых центрах используется так называемый тест толерантности к инсулину, во время проведения которого ребенок может ощущать жар, голод, возможна повышенная потливость. Этот тест иногда проводят и у взрослых.

3. **Лечение.** В настоящее время для заместительной терапии гормоном роста существуют различные полученные синтетическим путем препараты, идентичные природному гормону роста. Обычно препарат вводят 1 раз в день, чаще перед ночным сном, в дозе, рассчитанной врачом с учетом роста и массы тела ребенка. Необходимо строго придерживаться назначенной врачом дозы препарата.

После того как ребенок перестает расти, он, как правило, прекращает прием препарата. Однако посещение эндокринолога, хотя бы время от времени, небесполезно. На сегодняшний день сравнительно небольшому числу взрослых назначают лечение препаратами гормона роста.

Среди специалистов не существует единого мнения насчет того, каково самочувствие взрослых, которые в детском возрасте принимали гормон роста, а впоследствии прекратили его прием. Имеются данные о том, что в случае прекращения приема гормона роста наступает остеопороз (истончение и ломкость костей). В настоящее время проводятся исследования, ставящие своей целью выяснение преимуществ продолжения приема гормона роста взрослыми. Если это подтвердится, заместительная терапия гормоном роста станет применяться шире, в том числе у тех людей, у которых недостаток СТГ развился во взрослом состоянии.

### IV. Недостаток пролактина

1. **Каковы симптомы недостатка пролактина?** Обычно проблем с недостатком пролактина не наблюдается, однако если

недостаток пролактина развивается после родов, то такая женщина не может кормить ребенка грудью.

2. **Лечение.** Как правило, лечение этого состояния не требуется. В случае, если у женщины не вырабатывается грудное молоко, выход находят в кормлении ребенка различными пищевыми смесями.

### V. Недостаток тиретропного гормона

1. **Каковы симптомы недостатка ТТГ?** Вялость — самая частая жалоба больных, у которых щитовидная железа вырабатывает недостаточное количество тироксина. Как указывалось выше, одной из причин этого может быть и недостаток ТТГ. Кроме вялости и общей слабости, может наблюдаться избыточная масса тела при умеренном потреблении пищи и умеренной физической нагрузке. Кожа и волосы становятся сухими, пропадает интерес к половой жизни.

2. **Диагноз.** Если врач считает, что в организме пациента вырабатывается недостаточное количество ТТГ, необходимо проведение ряда проб с исследованием крови на содержание ТТГ и гормонов щитовидной железы.

3. **Лечение.** Препараты ТТГ в качестве лекарственного средства в настоящее время не используются. Лечение недостаточной выработки ТТГ заключается в заместительной терапии препаратом L-тироксин, являющимся синтетическим аналогом гормона щитовидной железы тироксина. Обычно препарат принимают 1 раз в день утром, натощак, за 1 ч до завтрака. При проведении заместительной терапии необходимо постоянное наблюдение эндокринолога и периодическое (1 раз в 4—6 мес) определение уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы в крови.

### VI. Недостаток антидиуретического гормона

Недостаток в организме АДГ может развиваться в результате повреждения или воспаления в области гипофиза. Иногда это состояние возникает после хирургического вмешательства на гипофизе, но чаще в таких случаях этот недостаток носит временный характер. Если гипофиз направляет недостаточное количество АДГ в почки, то они становятся неспособными регулировать мочеотделение. Такое состояние называется несахарным диабетом и абсолютно не связано с другим эндокринным заболеванием — сахарным диабетом. При несахарном диабете человеку постоянно хочется пить и мочиться, даже ночью. Такой большой может выпить 10 л жидкости в сутки, а иногда и больше, при этом в отличие от сахарного диабета уровень сахара в крови у таких больных не превышает нормальные показатели, а в моче сахара нет вообще.

**Лечение** несахарного диабета заключается в приеме десмопрессина (адиуретина, адеурекрина, DDAVP), который воздействует на почки так же, как и АДГ. Данное лекарство обычно применяют в виде капель в нос или аэрозоля, однако существует и таблетированная форма препарата.

### VII. Недостаток нескольких гормонов гипофиза

Чаще встречается не изолированный недостаток выработки того или иного гормона гипофиза, а "комбинированная" гипопитарная недостаточность, или пангипопитаризм, когда одновременно снижен уровень нескольких гипопитарных гормонов. При пангипопитаризме в комплексе обнаруживаются все те симптомы, о которых мы говорили выше. Выраженность того или иного симптома зависит от степени снижения соответствующего гормона гипофиза.

1. **Диагноз.** Если у пациента подозревают пангипопитаризм, необходимо определить содержание всех гормонов гипофиза (ТТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина, СТГ), а также уровень гормонов щитовидной железы, надпочечников и выполнить ряд функциональных проб, которые описаны выше.

2. **Лечение** пангипопитаризма заключается в подборе заместительной терапии в соответствии с приведенными ранее схемами.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-055.5/7-008.9-074

Д. А. Кадырова, Б. А. Атаханова, М. Л. Рахимова, Г. Д. Умарова, Я. Х. Туракулов

## ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ТИРЕОГЛОБУЛИНА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Лаборатория молекулярной биологии (зав. — проф. Б. А. Атаханова) Института биохимии (дир. — член-корр. АН Республики Узбекистан Т. С. Саатов) АН Республики Узбекистан, Ташкент

Врожденные аномалии тиреоидного метаболизма могут привести к замедлению роста и умственного развития, поэтому для обнаружения заболевания на начальной стадии и своевременного лечения необходима программа скрининга новорожденного. Около 3–5% случаев врожденного гипотиреоза обусловлены дефектом синтеза или структуры основного белка щитовидной железы тиреоглобулина (ТГ).

ТГ — йодсодержащий гликопротеин, в составе которого осуществляется биосинтез тиреоидных гормонов. Нативный ТГ состоит из 2 идентичных 12S-субъединиц с мол. массой по 330 кД, кодируемых 33S мРНК. мРНК<sub>ТГ</sub> — одна из самых больших мРНК, описанных у млекопитающих; ее мол. масса составляет  $2,8 \cdot 10^6$  Д. В последние годы ТГ стал объектом молекулярно-биологических исследований: на матрице мРНК<sub>ТГ</sub> удалось синтезировать 2-нитевую кДНК полной длины, т. е. получить полный структурный ген ТГ [9].

Протяженность гена ТГ более 300 т. п.н. В геноме человека ген ТГ представлен 1 копией. Он содержит не менее 37 экзонов, разделенных интронами. Между 5<sup>1</sup>- и 3<sup>1</sup>-областями гена ТГ обнаружены значительные структурные различия: все экзоны, кодирующие 3<sup>1</sup>-область мРНК, примерно одинакового размера (100–200 т. п.н.), в 5<sup>1</sup>-области среди экзонов одинакового размера имеются экзоны размером 1120 и 560 п.н.; в 3<sup>1</sup>-области обнаружены интроны размером 64 т. п.н., в то время как размеры интронов 5<sup>1</sup>-концевого сегмента не превышают 8 т. п.н. [5].

Вследствие большого размера гена ТГ ожидается, что он подвержен значительному числу инактивирующих мутаций. Природа дефектов в гене ТГ при наследственных заболеваниях щитовидной железы человека неизвестна, поэтому молекулярно-генетические исследования этих заболеваний основаны на семейном анализе распределения нормальных полиморфных участков узнавания рестриктаз, т. е. на изучении нормального полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). В последние годы в литературе обсуждаются перспективы изучения ПДРФ для диагностики наследственных заболеваний щитовидной железы [3, 4].

Основной целью данной работы были проведение популяционно-генетического анализа ПДРФ, выявляемого в гене ТГ, и отработка системы молекулярно-генетических исследований наследственных заболеваний щитовидной железы, связанных с полинуклеотидными перестройками в структуре ТГ.

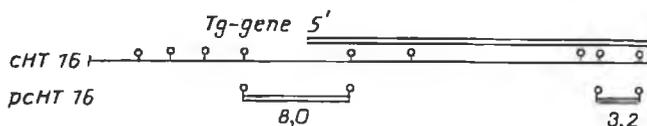


Рис. 1. Организация 5<sup>1</sup>-конца гена ТГ.

Рестрикционная карта космидного клона и (рестриктаза EcoRI).

### Материалы и методы

ДНК из лейкоцитов человека выделяли методом фенольной экстракции [2]. Рестрикционный анализ проводили с помощью рестриктаз BamHI, HindIII, EcoRI, EcoRV, MstI, PvuII (НПО "Фермент", Вильнюс). Фрагменты ДНК (1 мкг на пробу) разделяли методом электрофореза в 0,8% агарозном геле по методу P. Sharp и соавт. [7]. Перенос ДНК из геля на нейлоновые фильтры "Biodan" осуществляли по методу E. Southern [8]. Введение радиоактивной метки в ДНК проводили методом нуклеотидного замещения радиоактивной метки в ДНК по P. Riqby и соавт. [6] с помощью ДНК-полимераз E.coli. Гибридизацию проводили с мечеными <sup>32</sup>P ДНК вышеуказанных клонов (удельная активность 10<sup>7</sup>–10<sup>8</sup> срп/мкг) в течение 18 ч при 65°C в смеси, содержащей 4X ССР, 4-кратный раствор Денхарта, 0,5 мг/мл поли (У), 0,1% SDS, 5% декстрансульфата. После гибридизации фильтры тщательно отмывали и подвергали автордиографии в течение 5–15 дней при –70°C, используя пленку РМ-1 и усиливающие экраны.

### Результаты и их обсуждение

Ген ТГ человека картирован в длинном плече хромосомы 8 в области полосы q24, что было подтверждено как гибридизацией *in situ*, так и блот-анализом по Саузерну соматических клеток гибридов человек — грызун [4].

Для изучения ПДРФ были использованы зонды, охватывающие 5<sup>1</sup>-конец гена ТГ (рис. 1).

В исследованиях заболеваний большое значение имеет определение гетерозиготного носительства, т. е. выявление в популяции индивидуумов, у которых нет данного заболевания, но они гетерозиготны по рецессивной мутации, которая способна выявить эту болезнь.

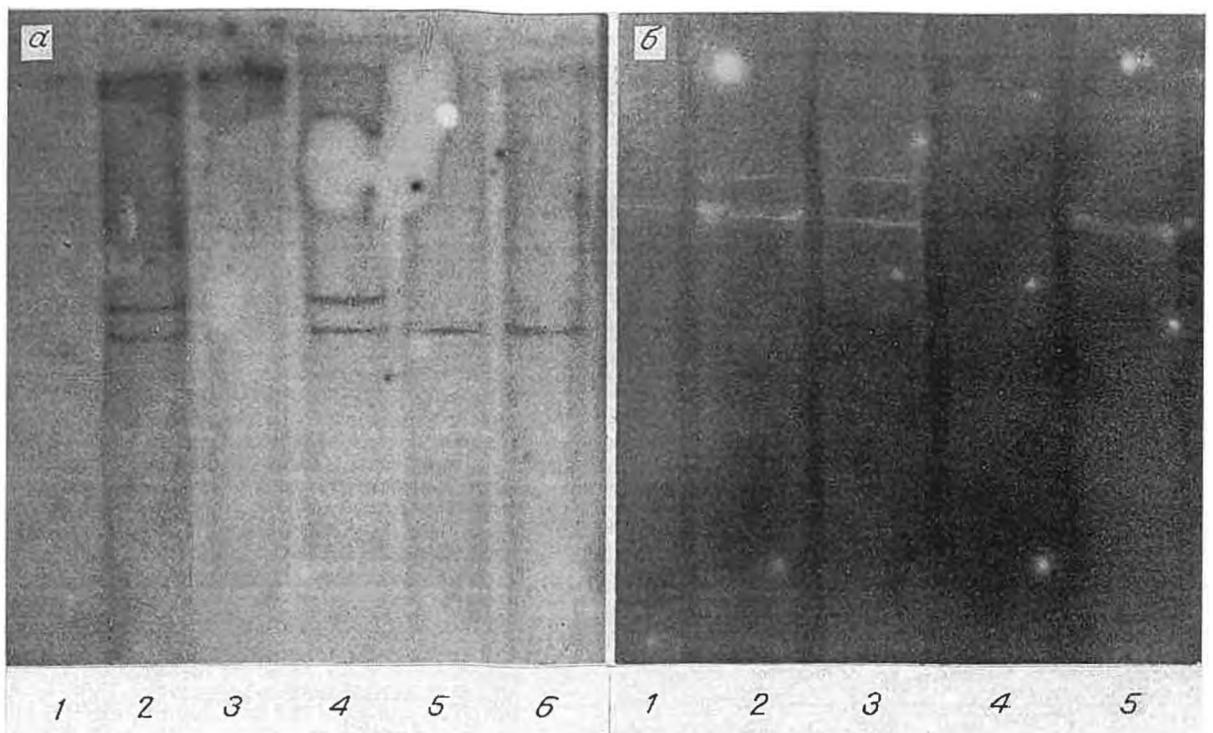
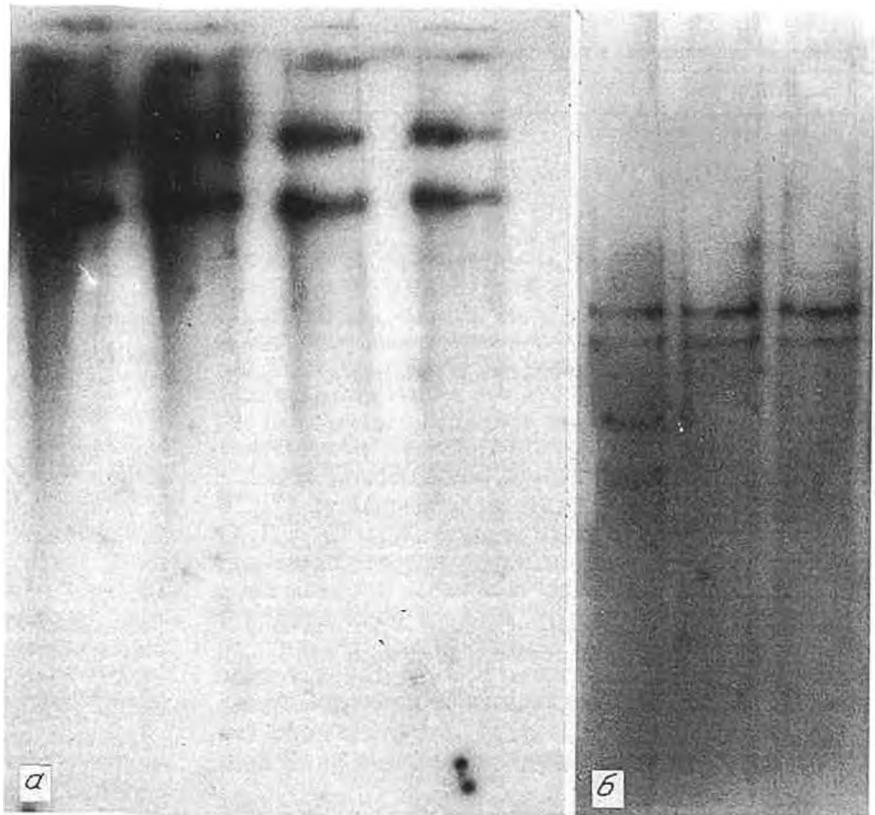
При расщеплении образцов ДНК крови здоровых жителей Ташкента рестриктазами EcoRV и TaqI с последующим блот-анализом были обнаружены 2 пары альтернативных вариантов нормального ПДРФ — 13,8 или 8,5 и 5,8 или 5,2 т. п.н. соответственно (рис. 2). Для каждого фермента было протестировано по 40 индивидуумов. В табл. 1 приведены распределения генотипов по рестрикционным полиморфным сайтам EcoRV и TaqI в гене ТГ здоровых доноров — жителей Ташкента.

Частота встречаемости EcoRV- и TaqI-полиморфизма в гене ТГ составила 33 и 21% соответственно (табл. 2).

Рис. 2. Авторадиограф образцов ДНК из донорской крови, обработанных рестриктазами *EcoRV* (а) и *TaqI* (б).

Рис. 3. Авторадиограф образцов ДНК из крови больных, обработанных рестриктазами *EcoRV* (а) и *TaqI* (б).

а: 1 — норма, 2 — отец, 3 — дочь, 4 — мать; б: 1 — мать, 2 — норма, 3 — отец, 4 — дочь.



Для исследования ПДРФ в гене ТГ при врожденном гипотиреозе были проанализированы образцы ДНК 2 семей (мать, отец, дочь) с клиническим диагнозом врожденного гипотиреоза. Найдены 2 пары альтернативных вариантов ПДРФ, выявляемых при расщеплении ДНК рестрикционными эндонуклеазами (*EcoRV*-зондом рсНТ 16/3,2 и *TaqI*-зондом рсНТ 16/8,0 в зависимости от присутствия или отсутствия полиморфного сайта) — 13,8 или 8,5 и 5,8 или 5,2 т. п.н. (рис. 3).

Как известно, наличие у человека той или иной формы ПДРФ — характеристика чисто вероятностная; чем больше вариантов ПДРФ, связанного с данным геном, имеется в данной популяции, тем больше вероятность того, что удастся подобрать нужную рестриктазу. В этом отношении ген фенилаланингидроксилазы оказался весьма удачным. Частота встречаемости ПДРФ в гене фенилаланингидроксилазы составляет более 80%, что обеспечивает возможность диагностики фе-

Таблица 1  
Распределение генотипов в гене ТГ здоровых жителей Ташкента

ПДРФ	Генотип	Популяция
EcoRV	++	37
	+ -	13
	--	0
TaqI	++	40
	+ -	32
	- +	8
	--	0
		40

Примечание. + присутствует сайт рестрикции, - отсутствует сайт рестрикции.

нилкетонурии в абсолютном большинстве семей с возможным риском данного заболевания [1]. В случае заболеваний щитовидной железы ПДРФ оказался неожиданно редким, что ограничивает круг семей, в которых возможна диагностика. Так, при средней частоте замен и нуклеотидов в рамках нормального полиморфизма, составляющей примерно 1 замену на 100—200 п.н., в случае гена ТГ из "прозондированных" с помощью большого набора рестриктаз 1164 п.н. полиморфизм наблюдался лишь в 1 случае с очень низкой частотой — около 2% [2].

ПДРФ обнаруживается в 5<sup>1</sup>- и 3<sup>1</sup>-областях гена ТГ с разной частотой. Если в 3<sup>1</sup>-концевой области выявлен всего лишь 1 редко встречаемый ПДРФ, то в 5<sup>1</sup>-области выявлены 2 высокоповторяемых ПДРФ. Частота встречаемости EcoRV и TaqI ПДРФ составила 15 и 20% соответственно. Эти 2 высокочастотных ПДРФ в 5<sup>1</sup>-части гена могут быть использованы для исследования не только врожденных аномалий синтеза ТГ, но и сцепления в области теломеры хромосомы 8q [4].

Наши результаты, а также данные об обнаружении 2 высокочастотных ПДРФ в 5<sup>1</sup>-области гена ТГ дают возможность использовать ПДРФ в

Таблица 2  
Частота полиморфных сайтов рестрикции в гене ТГ здоровых жителей Ташкента

ПДРФ	Показатель	Популяция
EcoRV	p	0,33 ± 0,04
	q	0,67
	N	40
TaqI	p	0,21 ± 0,06
	q	0,79
	N	40

Примечание. p и q — частота положительных и отрицательных сайтов рестрикции соответственно, N — число случаев.

качестве маркера для исследования врожденных аномалий синтеза ТГ, а в дальнейшем и для ДНК-диагностики этих заболеваний.

## Выводы

1. Проведен популяционно-генетический анализ ПДРФ, выявляемого в гене ТГ. При расщеплении образцов крови здоровых жителей Ташкента рестриктазами EcoRV и TaqI были обнаружены 2 пары альтернативных вариантов нормального ПДРФ — 13,8 или 8,5 и 5,8 или 6,2 т. п.н. соответственно.

2. С целью выявления ПДРФ в гене ТГ при врожденном гипотиреозе проанализированы образцы ДНК 2 семей (мать, отец, дочь) с клиническим диагнозом врожденного гипотиреоза и обнаружены те же варианты ПДРФ, что и у здоровых индивидуумов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин В. Н. // Достижения в молекулярной генетике. Достижения современной генетики и перспективы их использования в медицине. — М., 1987. — С. 38—48.
2. Шипицина Г. И., Луц М. Г., Шифтер К. А. и др. // Генетика. — 1980. — № 1. — С. 78—85.
3. Baas F., Bikker H., van Ommen G. J., de Vijlder J. J. M. // Hum. Genet. — 1984. — Vol. 67. — P. 301—305.
4. Baas F., Bikker H., Geurts A. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 69. — P. 138—143.
5. Baas F., van Ommen H., Bikker A. et al. // Nucl. Acids Res. — 1986. — Vol. 14. — P. 5171—5186.
6. Rigby P. W. J., Diecman M., Ponders G., Berg P. // J. Mol. Biol. — 1977. — Vol. 113. — P. 237—251.
7. Sharp P. A., Sugden B., Sambrook J. // Biochemistry. — 1973. — Vol. 12. — P. 3055—3063.
8. Southern E. M. // J. Mol. Biol. — 1975. — Vol. 98. — P. 503—517.
9. Vassart G., Brocas H., Lecocq E., Dumont E. // Eur. J. Biochem. — 1975. — Vol. 55. — P. 15—22.

Поступила 29.11.95

D. A. Kadyrova, B. A. Atakhanova, M. L. Rakhimova, G. D. Umarova, Ya. Kh. Turakulov — STUDY OF HUMAN THYROGLOBULIN GENE POLYMORPHISM

Summary. The nature of defects in thyroglobulin (TG) gene in hereditary diseases of the thyroid is unknown. Molecular genetic investigations of such diseases are based on familial analysis of distribution of normal polymorphic sites of restriction recognition, that is, on study of the normal polymorphism of the length of restriction fragments (PLRF). Population genetic analysis of PLRF detected in the TG gene was carried out. Study of the distribution of DNA by EcoRV and TaqI restrictases in blood samples from donors in the town of Tashkent, followed by blot analysis, revealed a simple two-allele polymorphism. The incidence of EcoRV and TaqI polymorphism in the TG gene was 33 and 21%, respectively. In order to find out the PLRF in the TG gene in patients with congenital hypothyroidism, DNA samples were analyzed in two families with the clinical diagnosis of congenital hypothyroidism. The same PLRF variants as in normal subjects were found. These results demonstrate the efficacy of using the detection of PLRF for the study of congenital abnormalities, synthesis of TG, and, possibly, for the DNA diagnosis in future.

В. Н. Бабичев, И. П. Савельева, М. И. Балаболкин

## ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦЕПТОРОВ $\beta$ -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗЫВАЮЩИХ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

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

Идентификация высокоспецифических рецепторов для сульфаниламидных препаратов на мембране  $\beta$ -клеток [4, 14] наряду с наличием АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, а также других каналов, в том числе и  $Ca^{2+}$ -чувствительных [12, 13], позволила исследователям расшифровать молекулярные основы механизма действия сульфаниламидных препаратов различной генерации, обладающих сильными гипогликемическими свойствами. В основе этих механизмов лежат высокая степень сродства и прочное лигандно-рецепторное взаимодействие этих препаратов с пептидными образованиями, расположенными на мембране  $\beta$ -клеток и дающими возможность стимулировать выделение инсулина.

Приведенные выше данные относятся к характеристике функционально-интактных  $\beta$ -клеток, в то время как клиницисты применяют сульфаниламидные препараты для лечения больных диабетом II типа, т. е. инсулиннезависимого, с частично пораженными  $\beta$ -клетками. Приоритетность данной работы состоит в том, что проведена оценка рецепторных свойств  $\beta$ -клеток, функционально ослабленных под влиянием различных доз стрептозотоцина. Аналогичных работ встретить в литературе нам не удалось.

### Материалы и методы

Работа проведена на культивируемых  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Выделение и культивирование  $\beta$ -клеток осуществляли по методу [11]. Островки  $\beta$ -клеток, полученных после переваривания коллагеназой мелко изрезанной поджелудочной железы крыс-самцов линии Спрей Даули, высевали небольшими группами и инкубировали с ферментом dispase [10]. Клетки, полученные таким путем, увеличивали свою секреторную активность в 3 раза в среде, содержащей 10 мМ глюкозы. В дальнейшем эти клетки помещали в чашки Петри и культивировали в среде, содержащей 10% инактивированной сыворотки телят, 0,5% пенициллина и 0,5% стрептомицина в смеси 5%  $CO_2/95\%$  воздуха в течение 1–10 дней при 37°C. Культивируемые клетки переносили механическим путем в среду, содержащую 140 мМ N-метилгликамида, 10 мМ KCl с добавлением 20 мМ буфера HEPES/NaOH (pH 7,5), при 37°C. Суспензию диссоциированных клеток использовали для определения связывания, применяя 140 мМ N-метилгликамида, 1,8 мМ  $Ca^{2+}$ , 0,8 мМ MgCl, 2,1 мМ KCl в 20 мМ HEPES-трибуфере при pH 7,5 и 4°C.

В работе использовали  $^3H$ -глибенкламид со специфической радиоактивностью 26,4 Ки/ммоль. Для определения связывания суспензию  $\beta$ -клеток инкубировали при 4°C в растворе, содержащем  $^3H$ -глибенкламид. Инкубация длилась 60 мин, после чего раствор фильтровали через фильтр ватмановской бумаги JF/V с помощью вакуумного насоса. Фильтр промывали 100 мМ трис-HCl-буфером при pH 7,5 и 4°C. Неспецифическое связывание определяли с помощью 1 мкМ немецкого глибенкламида.

#### Связывание $^3H$ -глибенкламида с микросомами

Микросомальную фракцию получали из инкубированных  $\beta$ -клеток, промытых однократно на льду буфером, содержащим 0,3 М сахарозы, 40 мМ HEPES/NaOH, которые затем были 5-кратно гомогенизированы. Суспензию из этих клеток осаждали в течение 10 с и центрифугировали при 70 000 г в

течение 25 мин. Готовую для работы микросомальную фракцию получали после осаждения буфером, содержащим 20 мМ HEPES/NaOH, при pH 7,5. Дальнейшая методика определения связывания микросомальной фракции с  $^3H$ -глибенкламидом была аналогична таковой для  $\beta$ -клеток. Связывание  $^3H$ -глибенкламида было пропорционально концентрации белка мембраны в пределах 0,2–1,2 мг/мл. Опыты повторяли дважды.

Частичное поражение  $\beta$ -клеток в экспериментах достигалось добавлением в культивируемую среду стрептозотоцина в различных концентрациях (1, 2 и 5 ммоль), растворенного в цитратном буфере. Этот препарат добавляли в чашку Петри с помощью локальной перфузии. Время воздействия составляло 30 мин, после чего проводили отмывание и дальнейшую инкубацию. В инкубате до и после воздействия стрептозотоцина определяли концентрацию инсулина, что и было показателем степени поражения  $\beta$ -клеток.

### Результаты и их обсуждение

Предварительно проведенные нами исследования на интактных  $\beta$ -клетках поджелудочной железы показали высокую способность специфического связывания  $^3H$ -глибенкламида как с суспензией  $\beta$ -клеток, так и с мембранными микросомальными фракциями  $\beta$ -клеток, а также блокаду этого связывания рядом гипогликемических препаратов сульфаниламидного ряда [2]. Неспецифическое связывание составляло лишь 8% от общего связывания. В настоящем исследовании оригинальным является тот факт, что условия проведения эксперимента на функционально ослабленных  $\beta$ -клетках моделируют диабет II типа, для лечения которого в клинике весьма широко используются сульфаниламидные препараты.

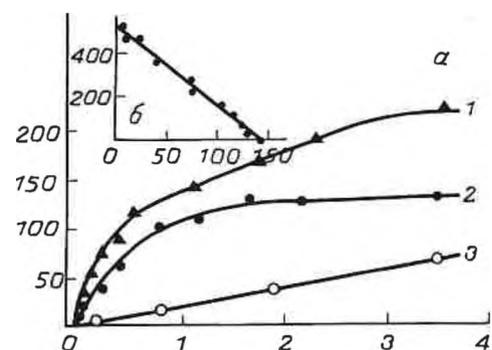


Рис. 1. Связывание  $^3H$ -глибенкламида с микросомальной фракцией  $\beta$ -клеток, функционально ослабленных под действием стрептозотоцина.

a — связывание  $^3H$ -глибенкламида. По оси абсцисс — концентрация свободного  $^3H$ -глибенкламида (в нМ); по оси ординат — концентрация связанного  $^3H$ -глибенкламида (в фмоль на 1 мг белка). 1 — общее связывание (в отсутствие немецкого глибенкламида); 2 — неспецифическое связывание (в присутствии немецкого глибенкламида); 3 — специфическое связывание. б — график Скетчарда для специфического связывания  $^3H$ -глибенкламида. По оси абсцисс — концентрация связанного  $^3H$ -глибенкламида (в фмоль на 1 мг белка); по оси ординат — отношение специфически связанного  $^3H$ -глибенкламида к свободному.

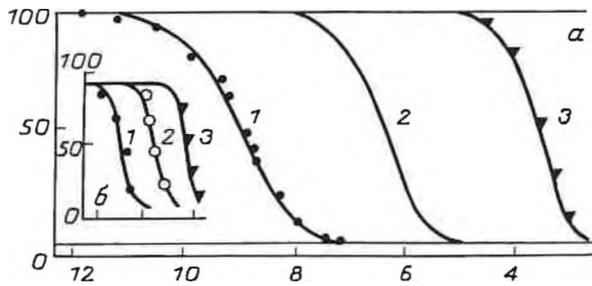


Рис. 2. Ингибирование гипогликемическими препаратами связывания  $^3\text{H}$ -глибенкламида с микросомальной фракцией  $\beta$ -клеток (а) и суспензией  $\beta$ -клеток (б), функционально ослабленных под влиянием стрептозотоцина.

По оси абсцисс —  $\log$  концентрации препарата; по оси ординат — специфическое связывание  $^3\text{H}$ -глибенкламида (в % от максимума). 1 — глибенкламид; 2 — глипизид; 3 — гликлазид.

На рис. 1 и 2 представлены кривые, демонстрирующие связывание  $^3\text{H}$ -глибенкламида с суспензией  $\beta$ -клеток и с мембранами микросомальной фракции ослабленных  $\beta$ -клеток, а также блокаду этого связывания некоторыми гипогликемическими препаратами сульфаниламидного ряда. Скэтчардовские кривые специфического связывания представляют собой вариант высокого сродства мест связывания с константой диссоциации ( $K_d = 0,3 \text{ нМ}$ ), а максимальная связывающая способность, хотя и была достаточно высока (110—115 фмоль/мг белка при  $4^\circ\text{C}$ ), оказалась значительно ниже, чем у интактных клеток. Специфическое связывание  $^3\text{H}$ -глибенкламида с микросомальной фракцией  $\beta$ -клеток блокировалось значительно меньшими концентрациями немеченого глибенкламида, а также некоторыми другими сульфаниламидными препаратами (глипизид и гликлазид), чем это наблюдалось на интактных клетках. Применение в качестве контроля других препаратов, дающих гипогликемический эффект, но не относящихся к сульфаниламидам, показало их неспособность влиять на связывание  $^3\text{H}$ -глибенкламида с микросомами  $\beta$ -клеток.

В работе на суспендированных клетках при анализе степени ингибирования  $^3\text{H}$ -глибенкламида использованными нами препаратами получены аналогичные результаты. Эти вещества по степени активности располагались следующим образом: глибенкламид — глипизид — гликлазид.

Следует обратить внимание на то, что связывание меченого глибенкламида пораженными клетками было обратимо, и, что очень важно, рецепторные места были локализованы на стороне плазматной мембраны и число их составляло  $5,12 \pm 0,5$  на клетку.

Анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что связывающие свойства  $\beta$ -клеток, функционально ослабленных под влиянием стрептозотоцина, при применении сульфаниламидных препаратов не изменяются. Возможно, что в наших экспериментальных условиях имеет место скорее снижение числа  $\beta$ -клеток, нежели такие специфические их свойства, как связывание с сульфаниламидными препаратами. Это требует доказательства другими методами, хотя в предыдущих наших исследованиях, касающихся элек-

трофизиологических оценок ионных каналов функционально-ослабленных  $\beta$ -клеток, имело место изменение их свойств под влиянием стрептозотоцина [1, 3]. В связи с этим представляет интерес обсудить вопрос о том, не являются ли сульфаниламидные рецепторы на  $\beta$ -клетках  $\text{K}^+$ -АТФ-чувствительными каналами. Это предположение было впервые выдвинуто N. Sturgess и M. Ashford в 1985 г. [15]. Сопоставление данных о связывании сульфаниламидных препаратов с рецепторами  $\beta$ -клеток и показателями ингибирования  $\text{K}^+$ -АТФ-чувствительных каналов, полученных с помощью различных методических приемов, с данными о механизме запуска секреции инсулина предполагает, что сульфаниламидные рецепторы являются  $\text{K}^+$ -АТФ-чувствительными каналами. Следует, однако, отметить, что секретогены из ряда сульфаниламидных препаратов, а также метаболиты глюкозы, блокируя  $\text{K}^+$ -АТФ-чувствительные каналы, проявляют свое действие через различные локусы клетки. Если сульфаниламидные препараты действуют на внутреннюю сторону плазматной мембраны, то АТФ — на цитоплазматическую поверхность мембраны [4]. Концепция рецептора как ионного канала не нова, так как показано, что  $\text{Na}^+$ -канал в мышцах является никотин-ацетилхолиновым рецептором, а дигидропиридиновый рецептор —  $\text{Ca}^{2+}$ -каналом [4]. В обоих случаях специфические лиганды связываются с экстраклеточной частью канала [4, 9]. Специалисты обращают также внимание на тот факт, что в механизме возникновения внутриклеточного сигнала значительная роль отводится АТФ и АДФ [5, 16]. По-видимому, они выполняют двойную роль — регулируют работу ионных каналов и являются донорами фосфата в реакциях фосфорилирования [6, 17, 18]. Оба нуклеотида присутствуют в  $\beta$ -клетках в незначительных количествах: концентрация АТФ в  $\beta$ -клетках составляет 3—5 мМ, необходимая же концентрация для блокады  $\text{K}^+$ -каналов намного выше. АДФ меняет чувствительность каналов к АТФ. В связи с этим становится ясным факт снижения эффективности действия АТФ в проявлении ингибиторных свойств сульфаниламидных препаратов при блокаде  $\text{K}^+$ -каналов. Глюкоза очень быстро меняет отношение АТФ/АДФ в  $\beta$ -клетках в сторону его увеличения. Допускается мысль о том, что энергетическое состояние  $\beta$ -клеток является главным фактором в механизме секреции инсулина, а также то, что сульфаниламидные препараты оказывают действие на те же места в клетке, что и глюкоза [7, 8].

Собственные наблюдения и данные литературы позволяют утверждать, что увеличение выделения инсулина под влиянием сульфаниламидов обеспечивается за счет связывания их с высокоспецифическими рецепторами на мембране плазмы клеток. Состояние рецепторного аппарата, обеспечивающего взаимодействие сульфаниламидных препаратов и мембран  $\beta$ -клеток, функционально ослабленных под влиянием стрептозотоцина, существенно не отличается от рецепторного аппарата интактных  $\beta$ -клеток. Тесное взаимодействие рецепторов и сульфаниламидных пре-

паратов, предотвращая выход  $K^+$  и блокируя тем самым  $K^+$ -АТФ-чувствительные каналы, запускает выделение инсулина. Отсутствие принципиальных изменений в показателях, характеризующих связывающие свойства сульфаниламидных препаратов с мембранами пораженных  $\beta$ -клеток с одновременным изменением электрофизиологических параметров  $K^+$ -АТФ-чувствительных каналов, позволяет высказать предположение об отсутствии идентичности между сульфаниламидными рецепторами  $\beta$ -клеток и ионными каналами.

## Выводы

1. Выявлены и охарактеризованы рецепторы сульфаниламидных препаратов (глибенкламида, глипизиды, гликлазида) на  $\beta$ -клетках, функционально ослабленных под влиянием стрептозотцина.

2. Связывающие свойства микросомальной фракции  $\beta$ -клеток и суспензии  $\beta$ -клеток, подвергнутых воздействию стрептозотцина, существенно не отличаются от таковых интактных  $\beta$ -клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Игнатъев Н. С., Балаболкин М. И. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 5. — С. 43—46.
2. Бабичев В. Н., Савельева М. П., Балаболкин М. И. // Там же. — 1994. — № 6. — С. 47—49.
3. Бабичев В. Н., Игнатъев Н. С., Балаболкин М. И. // Там же. — 1995. — № 5. — С. 28—30.
4. Boyd A. E. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 847—850.
5. Cook D., Ikeuchi M. // Ibid. — 1989. — Vol. 28. — P. 416—421.
6. Gaines K. L., Hamilton S., Boyd A. E. // J. biol. Chem. — 1988. — Vol. 263. — P. 2589—2592.

7. Gillis K. D., Gee W. M., Hammond A. et al. // J. Physiol. — 1989. — Vol. 257. — P. 1119—1127.
8. Grill V., Gerasi E. // J. clin. Invest. — 1978. — Vol. 61. — P. 1346—1354.
9. Hamill O. P., Marty A., Neher E. et al. // Pflüger's Arch. — 1981. — Bd 391. — S. 84—100.
10. Mc Daniel M. L., Colca J. R., Kotagal N., Lacy P. E. // Meth. Enzymol. — 1983. — Vol. 98. — P. 182—196.
11. Misler S., Falke L., Gillis K., Mc Daniel M. L. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 7119—7123.
12. Rosman P., Trube G. // Pflüger's Arch. — 1984. — Bd 405. — S. 305—309.
13. Rosman P., Bergren P. O., Bokvist K., Efendic S. // New physiol. Sci. — 1990. — Vol. 5. — P. 143—147.
14. Schmid-Antomarchi H., Deweile J., Fosset M., Lazdunski M. // J. biol. Chem. — 1987. — Vol. 262. — P. 15840—15844.
15. Sturgess N. C., Ashford M. L. J. // Lancet. — 1985. — N 8453. — P. 474—475.
16. Trube G., Rosman P., Ohno-Shosaku T. // Pflüger's Arch. — 1986. — Bd 407. — S. 493—499.
17. Zuenkler B. J., Lenzen S., Manner K. et al. // Arch. Pharmacol. — 1988. — Vol. 337. — P. 225—230.
18. Zuenkler B. J., Lins S., Ohno-Shosaku T. et al. // FEBS Lett. — 1988. — Vol. 239. — P. 241—244.

Поступила 22.03.96

V. N. Babichev, I. P. Savelyeva, M. I. Balabolkin — CHARACTERIZATION OF PANCREATIC  $\beta$ -CELL RECEPTORS BINDING SULFANILAMIDES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

**Summary.** The receptor properties of pancreatic b-cells functionally attenuated under the effect of streptozotocin during therapy with sulfanilamides widely used in diabetes mellitus (glibenclamide, glipiside, and gliclaside) were studied. These drugs were shown to be characterized by high capacity to specifically bind to receptors, which virtually do not differ from those of intact b-cells. The receptors were characterized by two parameters: number of binding sites and dissociation constant. Glibenclamide has demonstrated high binding capacity. Binding of these agents was reversible. The authors do not identify the studied receptors of sulfanilamides with the  $K^+$ -ATP channels which are also known as the active conductors of the information carried by sulfanilamides in the mechanism of insulin secretion.

© И. А. НИЖАРАДЗЕ, 1996

УДК 615.357:577.175.326].03.076.9 (048.8)

*И. А. Нижарадзе*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА — РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА И ЕГО АНАЛОГОВ

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

В данном обзоре литературы кратко суммированы способы применения и условия, необходимые с точки зрения физиологии для активизации процесса секреции гипофизом гонадотропинов путем стимуляции лютеинизирующий гормон — рилизинг-гормон (ЛГ-РГ) в пульсирующем режиме, и проведены сравнения с эффектом стимуляции гипофиза ЛГ-РГ-агонистами.

Структура ЛГ-РГ объяснена в 1971 г. Matsuo, Baba, в 1972 г. F. Burgus, J. Butcher и подтверждена в 1971 г. синтезом Geiger, Konig, Wissmann [5].

Исследования, проводившиеся в течение 10 лет, показали, что ЛГ-РГ, а также его аналоги важны для клинической практики.

Существуют 2 активные группы аналогов-агонистов. 1-я включает аналоги ЛГ-РГ с измененной последовательностью аминокислот и обозначается аббревиатурой Trp<sup>b</sup> LH-RH [31]. Эти пептиды имеют структуру, очень схожую с естественным ЛГ-РГ. 2-я группа объединяет ЛГ-РГ 1-9-нанопептидэтиламидных агонистов. Эти пептиды отличаются от ЛГ-РГ своей С-концевой последовательностью, Pro<sup>9</sup>-ethylamide. Введено обозначение Leu<sup>6</sup> — LH-RH (1-9-ethylamide), которое обозначается аббревиатурой Leu<sup>6</sup>-EA-(1-Trp<sup>6</sup>), LH-RH (1-9-ethylamide) — аббревиатурой Trp-EA-Z-Ser (Bu<sup>+</sup>)<sup>6</sup>, LH-RH 1-9-ethylamide — 1-Ser-(Bu<sup>+</sup>)<sup>6</sup>-EA [31].

ЛГ-РГ — декапептид, продуцируемый нейрочитами, связывается с рецепторами гонадотропоцитов передней доли гипофиза и стимулирует секрецию ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Такая секреторная активность гипоталамо-гипофизарной системы носит пульсирующий характер. Непрерывная стимуляция ЛГ-РГ приводит к снижению синтеза и секреции гонадотропинов — явление известно как "регуляция на понижение", или десенсбилизация. ЛГ-РГ и его агонисты оказывают двойное воздействие на гипофиз в зависимости от дозировки. Низкие дозы, вводимые в пульсирующем режиме, стимулируют секрецию гонадотропинов, в то время как высокие дозы при повторяемом введении постепенно блокируют функции гипофиза и гонад [26].

Незначительная доза синтетического аналога ЛГ-РГ бузерелина (5 мкг) и более высокая доза ЛГ-РГ (100 мкг) при введении подкожно одинаково эффективны. Однако период действия бузерелина на секрецию ЛГ и ФСГ отличается от такового ЛГ-РГ. Более продолжительная стимуляция секреции гонадотропных гормонов агонистами ЛГ-РГ определяется их повышенным сродством к рецепторам и пониженной скоростью их разложения ферментами, локализованными на клеточной мембране аденогипофизоцитов.

Измерение уровня эндогенного ЛГ-РГ в плазме затруднительно, хотя ничтожные концентрации стимулируют функцию гипофиза.

В опытах на кроликах и обезьянах антигенность агонистов ЛГ-РГ не обнаружена. При подкожных инъекциях бузерелина в дозе 125 мкг/кг или при длительной в течение 2 мес инфузии 200 мкг/кг в сутки не выявлено антител к агонисту ЛГ-РГ [24].

### Клиническое применение ЛГ-РГ и его агонистов

#### 1. Стимуляция гипофизарно-гонадной функции:

физиологический гипогонадизм послеродового периода; задержка полового созревания; крипторхизм; индуцирование овуляции при гипогонадотропной аменорее; гипогонадотропный гипогонадизм у мужчин.

#### 2. Угнетение гипофизарно-гонадной системы:

преждевременное половое созревание; эндометриоз; гормонально-зависимые опухоли; рак молочной железы; рак

### Влияние различных доз, частоты и способов введения ЛГ-РГ на стимуляцию овуляции и беременности

Источник	АГ-РГ, мкг/порция	Интервал, мин	Способ применения	Число циклов	Число овуляций	Число беременностей
G. Leyendekker [18]	2,5—5 10 15—20	89	внутривенно	26	26	6
J. Schoemaker [25]	10—20	90—120	"	24	21	6
Muller	1—5	96—120	"	23	20	7

предстательной железы; подавление гиперсекреции андрогенов яичниками.

#### 3. Контрацепция:

— женская — угнетение овуляции — индуцирование лютеолиза — поддержание короткой лютеиновой фазы;  
— мужская — потенциальное применение ЛГ-РГ-агонистов.

Рассмотрим вопрос об использовании ЛГ-РГ и его агонистов в целях стимуляции гипофизарно-гонадной функции.

#### 1. Стимуляция гипофизарно-гонадной функции

Секреция гонадотропинов контролируется тоническим и циклическим центром гипоталамуса посредством ЛГ-РГ. Частота пульсаций секреции эндогенного ЛГ-РГ определена в 1980 г. [20]. Ритм секреции варьирует в соответствии с фазами менструального цикла.

В целях заместительной терапии ЛГ-РГ в пульсирующем режиме вводят с помощью инфузионных насосов [19], посредством назального аэрозоля [11] или парентеральных инъекций с интервалами в 2 ч [28]. Пульсирующее введение ЛГ-РГ и его агонистов является оптимальным для стимуляции секреции ЛГ и ФСГ гипофизом.

Отсутствие секреции ЛГ-РГ, следующее за поражением аркуатного ядра, приводит к полному прекращению секреции гонадотропина у обезьян-резусов. Данная модель "гипоталамусного зажима" была использована для того, чтобы каждые 60 мин (периодическим введением) стимулировать секрецию гонадотропинов, что может привести к овуляции и беременности. Эти эксперименты в области нейрофизиологии вскоре были подтверждены на нескольких клинических моделях при недостаточности эндогенного ЛГ-РГ.

За последние несколько лет ряд исследователей при помощи портативного насоса, сконструированного для пропорциональной подачи ЛГ-РГ каждые 60—120 мин, продемонстрировали эффективность и безопасность такого способа индуцирования овуляции [34].

Разовая доза ЛГ-РГ, используемая для импульсной подачи, варьировала от 1 до 100 мкг.

Многочисленными ежедневными инъекциями ЛГ-РГ была индуцирована овуляция у пациенток с нервной анорексией и гипогонадотропной ановуляцией [21] (см. таблицу).

#### Гипогонадизм

Уровень гонадотропинов характеризует функциональное состояние гипоталамуса у мужчин и женщин. Активность гипоталамуса при гипогонадотропном гипогонадизме оказывается временно или постоянно недостаточной. В этом случае реакция гипофиза на экзогенный ЛГ-РГ не является немедленной, так как отсутствует предшествующее влияние эндогенного ЛГ-РГ.

Реакция ЛГ может быть вновь восстановлена путем проведения нескольких последовательных инъекций или инфузий ЛГ-РГ [25]. Проводимая мужчинами терапия бывает эффектив-

ной, если она осуществляется в пульсирующем режиме при помощи инфузионного насоса [7, 9, 33].

Прерывистая стимуляция агонистами неэффективна по 2 причинам: физиологическая активация гипофиза не может быть осуществима при малой частоте пульсации, а достижению продолжительной активации препятствует снижение уровня ЛГ, связанное с ежедневными инъекциями агонистов. Варьирование доз и частоты введения агонистов также оказалось неэффективным [14].

Инфузии 200 мкг/кг ЛГ-РГ мужчинам с гипогонадотропным гипогонадизмом привели к постепенному истощению секреторной функции гипофиза [8]. При синдроме Каллмана функциональная недостаточность гипоталамуса может быть компенсирована за счет положительного воздействия инфузий ЛГ-РГ в пульсирующем режиме (с помощью насоса), в то время как проведение инъекций ЛГ-РГ (3500 мкг/сут) в прерывистом режиме дает лишь временный эффект [22]. Как у мужчин, так и у женщин с гипогонадизмом наблюдалась положительная реакция на введение в пульсирующем режиме ЛГ-РГ по 25 нг/кг каждые 2 ч в течение 5 сут [32]. Терапевтическая эффективность пульсирующего режима введения ЛГ-РГ позволяет сделать вывод о гипоталамической природе женского гипогонадотропного гипогонадизма. У 24-летней пациентки с синдромом Каллмана во время инфузии ЛГ-РГ (25 нг/кг с 2-часовыми интервалами) в течение 27 сут наблюдали первоначальный пик секреции ЛГ и ФСГ, а затем последовал нормальный менструальный цикл с соответствующим повышением уровня прогестерона во время лютеальной фазы [24].

#### *Задержка полового созревания*

Отдельные исследования показывают, что прерывистая стимуляция гипофиза малыми дозами ЛГ-РГ-агонистов (например, 10 мкг бузерелина через день) должна была бы обеспечить постепенное повышение уровня ЛГ и выход на физиологический уровень гонадотропной активности гипофиза. Однако длительное применение бузерелина путем подкожных инъекций или методом интраназального введения не стимулировало гипофизарно-гонадную систему. Таким образом, индуцирование половой зрелости с помощью новых доз ЛГ-РГ у детей в препубертатном периоде также потребует применения пульсирующего режима его введения, которое вызывает синхронную пульсирующую секрецию ЛГ и ФСГ с одновременным повышением уровня эстрадиола.

#### *Крипторхизм*

В качестве альтернативного средства лечения крипторхизма хорионическим гонадотропином человека в настоящее время успешно используется импульсная стимуляция эндогенной секреции гонадотропинов с помощью ЛГ-РГ или его агонистов [15]. За 4-недельный курс терапии ЛГ-РГ интраназальным методом (ежедневно по 200 мкг) у 48 мальчиков с одно- и двусторонним крипторхизмом было достигнуто полное опущение яичек в 38% случаев и улучшение положения в 28% [13]. Базальный уровень тестостерона при этом не изменился.

### **2. Угнетение гипофизарно-гонадной системы**

Терапия агонистами ЛГ-РГ эффективна при различной патологии гипоталамо-гипофизарно-половой системы, в том числе при утрате чувствительности гипофиза и гонад к стимулирующему влиянию гипоталамического РГ. Эти механизмы были охарактеризованы на моделях экспериментальных животных. В модельных экспериментах при определении реакции гипофиза и гонад на ежедневную продолжительную стимуляцию утвердилось понятие физиологической дозы, которая устойчиво вызывает выброс ЛГ и/или секрецию гонадами половых стероидов. Сверхфизиологическая доза определена как кратная минимальной дозе, вызывающей выделение ФСГ у крыс [23]. Впоследствии это понятие было расширено для включения диапазона доз, используемых в эксперименте по проведению продолжительных инфузий. Определена сверхфизиологическая доза, используемая для постоянной терапии. Эта доза не вызывает максимального выброса ЛГ, но индуцирует прогрессирующий ответ гипофиза.

Высокие дозы ЛГ-РГ и его агонистов оказывают ингибирующее влияние на активность гипофизарно-гонадной системы. При этом необходимы более высокие дозы ЛГ-РГ, чем агонистов.

После проведения 8-дневного лечения бузерелином (5 мкг/сут) при помощи подкожно имплантированного мининасоса было заметно подавлено индуцированное кастрацией увеличение секреции ЛГ (реакция на тестовую подкожную инъекцию 0,1 мкг ЛГ-РГ). В то же время у подопытных животных, получавших терапию агонистами, резерв гипофизарного ЛГ был снижен на 40% по сравнению с уровнем у контрольных животных. Имеется клинический эквивалент этих результатов — подавление повышенного уровня гонадотропинов у женщин в постклимактерическом периоде путем проведения им терапии ЛГ-РГ-агонистами [2, 35].

#### *Эндометриоз*

Поскольку непрерывное введение ЛГ-РГ-агонистов подавляет гипофизарно-овариальную функцию и в результате приводит к нарушению овариальной цикличности и к аменорее, то, возможно, что ЛГ-РГ-агонисты могут быть эффективными средствами при лечении эндометриоза. Проведена терапия 5 женщинам с подтвержденным эндометриозом крестцово-маточных связок и брышиными ректально-маточного улубления. Ежедневное введение бузерелина в дозе 100 мкг в течение 4 нед вызвало снижение уровня яичниковых эстрогенов и андрогенов до уровня, наблюдаемого при синдроме кастрации. Таким образом, была получена "лекарственная овариэктомия" [17].

#### *Подавление гиперсекреции яичниками андрогенов*

Гиперандрогения характерна для синдрома поликистозных яичников, однако объем андрогенов, синтезируемых надпочечниками, остается невыясненным. Путем лекарственной кастрации бузерелином определили соотношение между андрогенами яичникового и надпочечникового генеза у пациенток с синдромом поликистозных яичников [30]. Обнаружено, что через 28 дней при ежедневной терапии ЛГ-РГ-агонистом в дозе 100 мкг уровень андростендиона и эстрогена у этих женщин снизился до уровня кастрации, при этом концентрация DNEA-S и DNEA, а также кортизола не изменилась. Повышенный уровень ЛГ остался неизменным при терапии ЛГ-РГ, несмотря на подавление секреции стероидов яичниками, что не исключает прямого воздействия ЛГ-РГ-агониста на яичники.

Опыты *in vitro* при кратковременном культивировании показали отсутствие эффекта ЛГ-РГ и его агонистов на ФСГ-опосредованный стероидогенез, в то время как при длительном культивировании (6—7 дней) продемонстрировали эффект ингибирования секреции ФСГ.

#### *Гормонально-зависимые опухоли*

Подавление секреции гонадотропина высокими дозами бузерелина играет позитивную роль в комбинированной химиотерапии гормонально-зависимых опухолей. Поскольку терапия высокими дозами бузерелина вызывает подавление секреции эстрадиола, можно было ожидать положительного эффекта при гормонально-зависимом раке молочной железы. Так, у 2 из 4 женщин, получавших бузерелин по 3 мкг/сут подкожно в течение 3 дней, а затем по 320—400 мкг/сут интраназально, было достигнуто улучшение [12].

У пациентов, больных раком предстательной железы в стадии метастазирования, 2 различных ЛГ-РГ-агониста вызывали клиническое улучшение [29] — уменьшили боли, вызванные метастазами в костную ткань. При назальном введении 200—500 мкг бузерелина 2 раза в сутки наблюдалось постепенное уменьшение уровня тестостерона в плазме в течение 1—3 нед, в то время как при ежедневных подкожных инъекциях 50 мкг бузерелина уровень тестостерона в плазме за несколько дней понизился до 16% от первоначального значения [10, 18]. У 9 пациентов с прогрессирующим раком предстательной железы после подкожного введения бузерелина в дозе 2 мкг/сут в течение 3 дней проводили терапию интраназальным введением бузерелина по 400—1200 мкг в течение 24 нед. Через 24 нед уровень тестостерона в плазме понизился до значений, зарегистрированных у мужчин, кастрированных хирургическим путем [4].

Для подавления секреции гонадотропинов требуется применение высоких доз ЛГ-РГ-агонистов и тестостерона. Рекомендуется начинать терапию с инъекций высоких доз либо с непрерывной инфузии, которая вызывает быструю десенсбилизацию гипофиза.

### **3. ЛГ-РГ-агонисты как потенциальное средство контрацепции**

Первые о возможности применения ЛГ-РГ-агонистов для контрацепции у человека сообщили S. Nillius и соавт. [20], показавшие, что ежедневные инъекции ЛГ-РГ-агониста могут угнетать овуляцию у женщин с нормальным циклом. Ежедневное непрерывное интраназальное введение ЛГ-РГ-агониста (от 200—400 мкг) в течение 3—6 мес вызывало нарушение менструального цикла, но у 21 из 27 женщин сохранились нерегулярные вагинальные кровотечения. Введение высоких доз агонистов ЛГ-РГ укорачивает лютеиновую фазу у женщин [3, 6, 16].

У женщин на 5—8-й неделе беременности, готовящихся к аборту, введение Tpr<sup>6</sup> LH-RH (1-я группа ЛГ-РГ-агонистов) в дозе 210 мкг подкожно в течение 5—8 сут не вызывало снижения уровня гонадотропинов и прогестерона [29].

Не обнаружено заметного воздействия на раннее течение беременности после 4-дневной терапии Ser-(Bu)-EA (2-я группа ЛГ-РГ-агонистов) в дозе 50—125 мкг 3 раза в день путем внутривенной инъекции [27].

Для индуцирования раннего лютеолиза необходимо введение высоких доз агонистов либо ежедневное их введение во время лютеиновой фазы.

#### Мужская контрацепция

У здоровых мужчин ежедневное введение ЛГ-РГ-агонистов вызывает снижение секреции гипофизом ЛГ и ФСГ, а также тестостерона. Для преодоления импотенции необходима заместительная терапия андрогенами. Этот метод мужской контрацепции, основанный на применении агонистов, трудно контролировать, поскольку у некоторых мужчин с гипогонадизмом сперматогенез может быть вновь восстановлен при помощи тестостерона [1].

Подавление секреции андрогенов имеет важное значение при терапии гормонально-зависимых опухолей, а также при доброкачественной гипертрофии предстательной железы.

#### Заключение

Накапливаемая информация о физиологических процессах, происходящих на уровне гипофиза под влиянием секреции ЛГ-РГ в пульсирующем режиме, изменила подходы к применению высокоактивных стимулирующих агонистов. В настоящее время эти пептиды изучают на предмет временного обратимого подавления секреции гонадотропинов.

Синтезированы многие ЛГ-РГ-агонисты, проведены клинические исследования, направленные на разработку новых подходов к проблеме контрацепции, однако по большей части эти препараты оказались недостаточно эффективными для клинического применения. Применение аналогов ЛГ-РГ при лечении женщин, у которых использование других методов контрацепции представляет определенный риск, может иметь преимущества с клинической точки зрения (хорошая биологическая толерантность и быстрая обратимость контрацептивного эффекта).

Терапия ЛГ-РГ в пульсирующем режиме, осуществляемая при помощи специальных инфузионных насосов, более эффективна при гипогонадотропном гипогонадизме и гипоталамусной аменорее центрального генеза, поэтому она нашла применение в клинике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Baranetsky N. G., Carlson H. E. // Fertil. Steril. — 1980. — Vol. 34. — P. 477—482.
2. Bergaust C., Nillius S. // J. Contracept. — 1978. — Vol. 19. — P. 497—506.
3. Bergaust C., Nillius S. // Ibid. — 1980. — Vol. 22. — P. 341—347.
4. Bergmann V., Hardt W. // Lancet. — 1982. — Vol. 1. — P. 1097—1099.
5. Burgus F., Butcher J. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1972. — Vol. 69. — P. 279—282.
6. Casper R., Ien S. S. // Science. — 1979. — Vol. 204. — P. 408—410.
7. Crowley W. T., Artheer M. S. // J. Endocrinol. — 1980. — Vol. 260, Abstracts. — N 743.
8. De Lange W. E. // Acta endocrinol. — 1979. — Vol. 91. — P. 177—183.
9. Donald R. A., Wheeler M. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1982. — Vol. 18. — P. 385—389.
10. Faure N., Kabrie F. // Fertil. Steril. — 1992. — Vol. 37. — P. 416—424.
11. Hanker J. P., Bohnet N. G. // Neuroendocrinol. Lett. — 1980. — Vol. 2. — P. 269—278.
12. Klijn J. G., De Long F. H. // Lancet. — 1982. — Vol. 1. — P. 1213—1216.
13. Krause U., Hahh J. // Neuroendocrinol. Lett. — 1981. — Vol. 3. — P. 255—260.
14. Ksenija J., Gersak M. // Hum. Reproduct. — 1994. — Vol. 9, N 9. — P. 1596—1599.
15. Kunit P., Danner M. // J. Androl. — 1980. — Vol. 3. — P. 469—478.
16. Labkie T., Belanger W. // Ibid. — Vol. 1. — P. 209—227.
17. Labrit F., Cusan F. // Ibid. — P. 207—209.
18. Leyendedker G., Wild L. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 1214—1216.
19. Linde F., Doelle M. // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305. — P. 663—667.
20. Nillius S. J. // J. Contracept. — 1978. — Vol. 17. — P. 537—545.
21. Rabin D., McNeil L. W. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52. — P. 557—561.
22. Sandow D., Hoechst A. G. // Department of Pharmacology, Clinical Application of LHRH and its Analogues. — Frankfurt, 1982.
23. Sandow J., Baeder L. // Int. J. Fertil. — 1980. — Vol. 25. — P. 213—221.
24. Sandow J., Rechenberg H. // J. clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 18. — P. 571—579.
25. Schoemaker J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52. — P. 882—885.
26. Skarin G., Nillius W. // J. Contracept. — 1982. — Vol. 26. — P. 457—461.
27. Snyder P. S. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1979. — Vol. 48. — P. 864—868.
28. Steck T., Wernze H. // J. Gynecol. Endocrinol. — 1991. — Vol. 5. — P. 235—247.
29. Swerdloff R. C., Heber D. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52. — P. 171—172.
30. Swift A. D., Grichton G. // J. Endocrinol. — 1979. — Vol. 8. — P. 141—152.
31. Talis G., Menta F. // Fertil. Steril. — 1987. — Vol. 3. — P. 241—242.
32. Tarlatzic B. C., Bili B. // Hum. Reproduct. — 1994. — Vol. 9, N 14. — P. 1983—1986.
33. Tolis G., Ackman D. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1982. — Vol. 79. — P. 1658—1662.
34. Tsuguo U., Ianagisawa T. // J. Obstetr. Gynecol. — 1992. — Vol. 167, N 1. — P. 283—290.
35. Valk T. W. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 730—738.

Поступила 17.11.95

© О. И. КАМАЕВА, В. В. СУРА, 1996

УДК 616.61-02:616.379-008.64-092:612.017.1]-092

О. И. Камаева, В. В. Сура

## ОБ УЧАСТИИ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Учебно-научный центр Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации

Диабетическая нефропатия (ДН) вышла на первое место среди всех уточненных причин терминальной почечной недостаточности. Больные сахарным диабетом (СД) I типа составляют более половины всех пациентов, которым проводится лечение хроническим гемодиализом в США и странах Западной Европы [37, 58]. Среди больных СД, имеющих терминальную почечную недостаточность, 60% составляют лица старше 50 лет, поэтому им не всегда назначают гемодиализ. Однако гемодиализ все чаще применяется у пациентов пожилого и старческого возраста, поэтому доля больных СД, особенно СД II типа, в центрах гемодиализа будет расти, значительно увеличивая затраты на лечение СД [43].

В настоящее время наряду с метаболической, гемодинамической и генетической теориями обсуждается роль иммунных нарушений в формировании и прогрессировании ДН.

Предпосылками к формированию гипотезы об иммунном генезе ДН послужило частое выявление повышенного содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов в крови, а также отложений иммуноглобулинов и комплемента в структурах почки больных СД [12, 51, 52]. Однако среди исследователей нет единодушия в объяснении этих фактов. Многие рассматривают бесспорно существующие иммунные отклонения, присущие ДН, как неспецифические эпифеномены [13, 52].

Иммунная гипотеза патогенеза ДН была сформулирована еще в 70-е годы [7, 52]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют предполагать участие иммунокомплексного механизма в развитии ДН. При иммунофлюоресцентном исследовании ткани почек больных СД практически всегда выявляется свечение IgG, IgM, реже — IgA, C3 и других фрак-

ций комплемента вдоль базальных мембран клубочков (БМК) и канальцев очагово-гранулярного и линейного характера [3, 38, 51]. Причем, как показали недавние исследования, у больных с начальной ДН в 25% случаев выявляются линейные отложения IgM, IgG и C3, в то время как у больных с выраженной ДН иммунные депозиты имеют в основном гранулярный характер и содержат преимущественно IgA в сочетании с комплементом [6]. Интенсивные отложения IgG на клубочковой и канальцевой базальной мембране находят уже вскоре после трансплантации больному СД нормальной почки достоверно чаще, чем у других реципиентов. Представляет интерес обнаружение комплекса из 5 последних компонентов комплемента (фактора мембранной атаки) в мезангиуме, на тубулярной базальной мембране и в очагах гломерулосклероза при ДН. Эта находка более показательна в отношении участия иммунного механизма, чем обнаружение одиночных компонентов комплемента [36]. В сосудистой стенке сетчатки [24, 54], сосудах кожи и других органов [11] больных СД также часто находят отложения IgA, IgM, IgG, IgE, компонентов комплемента, что соответствует точке зрения об универсальности поражения микрососудистого русла при СД [38].

Вместе с тем ряд авторов склонны предполагать неспецифичность выявленного свечения, поскольку одновременно с иммунными белками на БМК выявляются отложения альбумина, фибрина, церулоплазмينا,  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина, гаптоглобина, обычно не присутствующих в составе иммунных комплексов (ИК) при экспериментальном или клиническом гломерулонефрите; часто отсутствуют компоненты комплемента [29, 45]. Выделенный из отложений IgG не обладает антигломерулярной активностью [53]. В половине случаев среди 37 исследованных образцов почечной ткани больных диабетом были обнаружены IgG и IgM. Элюированный из клубочков этих больных и из сыворотки больных СД без поражения почек IgG со структурами нормальных клубочков в реакции непрямой иммунофлюоресценции не связывался. Флюоресцирующий инсулин не связывался с базальной мембраной больных СД, а антитела к инсулину связывались в редких случаях. Это позволило авторам сделать заключение о том, что иммуноглобулины откладывались в БМК не вследствие иммунологических реакций, а в результате изменений БМК или дисфункции мезангия. Согласно точке зрения М. Brownlee и соавт. [27], в результате гликозилирования белков БМК повышается их способность связываться с макромолекулами иммуноглобулинов, вследствие чего они осаждаются в клубочках почек и составляют матрицу для формирования ИК.

Так, сывороточный альбумин и IgG, не обладая способностью связываться с нормальным коллагеном, легко присоединяются к гликозилированному коллагену [27], причем иммуноглобулин в дальнейшем может участвовать в усугублении повреждения структуры посредством вовлечения иммунных механизмов [30].

Ряд авторов рассматривают свечение IgG и C3-фракции комплемента гранулярного характера как следствие сочетания СД с вторичными иммунокомплексными поражениями почек — различными формами гломерулонефрита [40].

ДН на разных стадиях может осложниться иммунокомплексным гломерулонефритом, когда в роли антигена выступает экзогенный инсулин или какой-либо неизвестный белок. В качестве одного из предрасполагающих факторов развития гломерулонефрита на фоне ДН может быть названа развивающаяся неспособность мезангиальных клеток к фагоцитозу веществ, проходящих через уже поврежденный клубочковый фильтр [51].

Разные авторы описывали сочетание ДН с мезангиопролиферативным, мембрано-пролиферативным, мембранозным, эпимембранозным гломерулонефритом и минимальными изменениями клубочков [18, 33, 46, 47]. Тем не менее случаи сочетания ДН с гломерулонефритом не так часты, в то время как иммунные белки в структурах почек и другие маркеры иммунокомплексной болезни, о которых будет сказано ниже, выявляются при СД практически постоянно, что свидетельствует о заинтересованности иммунной системы при ДН и в отсутствие второй патологии почек.

В. В. Серов и соавт. [13] указывали, что возникающие при СД изменения в артериолах и капиллярах, несмотря на формальное сходство с воспалением, никакого отношения к воспалению не имеют, а отражают попытку вывести недоокисленные продукты обмена за сосудистую стенку, в то время как развивающаяся пролиферация эндотелия и перителия — лишь реакция на плазморею и инсудацию. Поэтому в отношении поражения микрососудов при СД употребляется термин "ангиопатия", а не "васкулит".

Тем не менее недавние исследования позволяют изменить взгляд на сущность патологических изменений в сосудах почек и микроциркуляторном русле в целом при СД.

Так, G. Triolo и соавт. [62] на основании выявленных иммунных нарушений, присущих ДН, причислили ее к комплементзависимым воспалительным процессам. Описывая изменения в микрососудах плаценты больных СД, У. Фолк и П. Джонсон расценили их как облитерирующий эндартериит [15].

Начальные морфологические признаки ДН (по данным электронной иммуногистохимии) соответствуют картине мезангио-пролиферативного гломерулонефрита (гипертрофия подоцитов, эндотелиальных и мезангиальных клеток, вариабельная толщина БМК, лейкоциты, тромбоциты в просвете капилляров клубочков, сегментарное расширение мезангия за счет гиперклеточности, субэндотелиальные, парамезангиальные депозиты иммуноглобулинов и комплемента), что дало право авторам выделить I стадию ДН — диабетический гломерулонефрит [12].

Важной предпосылкой для формирования иммунологической концепции патогенеза ДН послужили многочисленные сообщения об увеличенном содержании ЦИК у большинства больных СД. При этом частота обнаружения ЦИК не зависит от типа СД [1], а уровень ЦИК, обладающих способностью фиксировать C3-комплемент в крови, в наибольшей степени коррелирует с тяжестью диабетической микроангиопатии (ДМА) [16, 21], в связи с чем высказывается предположение о причастности ЦИК к повреждению сосудов микроциркуляции. В литературе широко дискутируется вопрос о значении инсулина, антиинсулиновых антител в формировании ИК и патогенезе ДН. В клинике и эксперименте при ДМА морфологическими исследованиями обнаружено отложение инсулина, антиинсулиновых антител и комплемента в пораженных сосудах, причем даже в тех случаях, когда экзогенный инсулин не вводился [51]. Существует положительная корреляция между уровнем антиинсулиновых антител и наличием микроальбуминурии. Возможно, эти антитела участвуют в образовании ИК, патогенных для почечных структур [28]. В то же время есть работы, в которых показано, что инсулин не играет большой роли в формировании ЦИК у больных СД. Отсутствие корреляции между уровнем ЦИК и инсулинсвязывающей способностью сывороток указывает на то, что комплексы инсулин — антитело могут составлять только небольшую часть ЦИК у больных СД [1]. Очевидно, что ИК, определяемые при СД, гетерогенны и, по-видимому, лишь некоторые из них имеют отношение к развитию ДМА.

Роль комплексов антиген — антитело в развитии ДН привлекает особенное внимание, так как почки являются органом-мишенью иммунокомплексного повреждения вследствие своей элиминирующей функции и наличия на поверхности гломерулярных клеток рецепторов для Fc-фрагмента IgG и C3-фракции комплемента [66]. Электрический заряд на БМК также способствует отложению в различных отделах стенки капилляра (под эндотелием, эпителием или в БМК) противоположно заряженных молекул, обладающих антигенными свойствами, приобретающих таким образом свойства "имплантированных" антигенов [17].

Показано, что отложению ИК в стенке капилляров клубочка предшествует уменьшение числа анионных групп и повышение проницаемости. Через БМК могут проходить ИК с мол. массой до 500 кД, но в случае анионизации их фильтрация прекращается при 70 кД. Заряд ЦИК влияет на их локализацию внутри клубочка почки [51].

Именно для ДН характерна особенно выраженная по сравнению с другими нефропатиями потеря гепарансульфата БМК, достигающая 30—40% при сохраненной способности синтезировать протеогликаны de novo [50]. Гепарансульфат определяет отрицательный заряд фильтрационного барьера клубочка, и его потеря или повреждение могут стать причиной усиления экскреции отрицательно заряженного альбумина и возникновения протеинурии, так как важным фактором, ограничивающим прохождение через БМК отрицательно заряженных макромолекул плазмы, в первую очередь альбумина, является отрицательный заряд капиллярной стенки. Дефект заряд-доселективности гломерулярного фильтра при ДН подтверждается различным уровнем экскреции белков с одинаковой массой, но имеющих разный электрический заряд. Так, экскреция IgG4, заряженного отрицательно, повышена уже на фоне микроальбуминурии в пределах от 10 до 100 мкг/мин, тогда как экскреция IgG1, являющегося катионом, повышается только при альбуминурии, превышающей 100 мкг/мин [32]. Различия в уровнях экскреции IgG разных субклассов предлагают использовать для контроля за прогрессированием ДН [35].

Судьба ЦИК, развитие иммунокомплексной патологии определяются интенсивностью образования ИК и состоянием

системы комплемента и системы мононуклеарных фагоцитов [17, 66]. Дефект фагоцитарной активности является существенным не только в плане возникновения инфекции; кроме этого, он приводит к замедлению выведения ЦИК. Фагоцитоз с полным основанием можно назвать инсулинзависимым процессом. Однако нарушение функции полиморфноядерных лейкоцитов у больных СД связано не только с повышенным содержанием глюкозы в организме. Так, при инкубации нормальных полиморфноядерных лейкоцитов в среде с повышенной концентрацией глюкозы значительного нарушения метаболизма не происходило [21].

Сниженная активность фагоцитов может приводить к накоплению липидов, ИК, поврежденных клеток и осаждению их на сосудистой стенке с последующим повреждением. Блокада фагоцитов приводит к повреждению сосудов при введении даже небольших количеств ЦИК [66].

Изменение фагоцитоза ЦИК связывают с дефектностью Fc-рецептора, которая ассоциируется с HLA-B3 и DR-3, наиболее часто встречающимся гаплотипом при СД [19]. Обнаружено, что сниженная функция ретикулоэндотелиальных клеток коррелирует с выраженностью ДМА, повышенным уровнем ЦИК и гликированного гемоглобина.

Система комплемента — еще один важный механизм защиты от иммунокомплексной патологии [66]. Активация комплемента усиливает связывание ИК с различными рецепторами для комплемента на мембранах клеток и таким образом способствует клиренсу ИК. В процессе взаимодействия антиген — антитело активация комплемента предотвращает преципитацию ИК. Комплемент способен растворять уже образовавшиеся иммунокомплексные преципитаты не только в циркуляции, но и фиксированные в тканях. Снижение его активности препятствует процессу удаления ИК, осаждаемых в клубочках почки [51]. Система комплемента при СД является менее изученной, чем состояние фагоцитарной системы, и данные о ней противоречивы. Так, по данным [31], не обнаружено различий в активности компонентов комплемента у больных СД и у здоровых лиц, выявлено повышение уровня С3 и С4, а также снижение содержания С4. По мнению некоторых авторов [42], при СД система комплемента не претерпевает количественных изменений, но ее функция нарушается за счет гликозилирования белков. Так, глюкоза связывается с активным центром С3-компонента комплемента и вследствие этого ингибирует присоединение этого белка к микробной поверхности [42].

ИК как участники иммунного гомеостаза выполняют биологически необходимую функцию. Поэтому понятно, что определение ЦИК не может служить достаточным доказательством наличия иммунокомплексной патологии. На основании экспериментальных и клинических исследований сформировалось мнение, что повреждение органов и тканей при иммунокомплексных заболеваниях обусловлено образующимися в кровеносном русле ИК, не свойственными здоровым людям и названными условно-патогенными. Наиболее патогенны ЦИК среднего и мелкого размера, способные к фиксации комплемента. Крупные ЦИК, как правило, благополучно элиминируются из сосудистого русла [17, 51].

Отложившись в тканях, ИК могут в дальнейшем претерпевать существенные изменения, к ним могут присоединяться антитела, антигены, компоненты комплемента, ревматоидный фактор. Отложившиеся в клубочках ЦИК становятся источником "имплантированных" антигенов для последующей реакции *in situ* с циркулирующими антителами, направленными против как антигенного, так и антительного компонента отложившихся ЦИК; возможно также, что гломерулярные антигены, выделяющиеся в циркуляцию вследствие предшествующего повреждения *in situ* механизмом ведут к образованию ЦИК с их последующим отложением в клубочках [17]. Примерно 30% антигенов клубочков, выявляемых при СД, отсутствуют у здоровых и могут быть ответственны за формирование аутоиммунной агрессии к почечным структурам [39]. Циркулирование в кровотоке разнообразных аутоантител находится в соответствии с аутоиммунной концепцией СД I типа [49]. Тем не менее у больных СД II типа также выявлен достаточно большой спектр аутоантител (см. таблицу). G. Delespesse и соавт. [34] изучали частоту выявления аутоантител к органоспецифическим, ядерным и митохондриальным антигенам. Среди больных СД I типа хотя бы один вид аутоантител обнаружен у 55,3%, среди больных СД II типа — у 40%.

К настоящему времени известно большое число видов аутоантител к клеткам островков поджелудочной железы, которые являются свидетельством аутоиммунного механизма развития СД I типа и выявляются в период манифестации заболевания, а также за несколько месяцев до появления его первых клинических признаков. В ряде случаев они обнаружи-

## Спектр аутоантител, выявляемых у больных СД

Локализация антигена, к которому выявлены аутоантитела	Тип диабета
Компоненты и поверхностные структуры островковых клеток	I, II
Инсулин	I, II
Париетальные клетки желудка	I, II
Щитовидная железа	I, II
Мозговой слой надпочечников и симпатических ганглиев	I
Ткани парасимпатической нервной системы	I
S-антиген сетчатки	I, II
Стекловидное тело	I, II
Гладкие и поперечнополосатые мышцы	I, II
Печень	II
Базальная мембрана клубочков почки	I, II
Fx1A-антиген почки	I, II
Фосфолипиды	II
Коллаген IV типа	I, II
Тубулин	I, II
Митохондрии	I
Односпиральная и нативная ДНК	I
Иммуноглобулины	I
Альбумин	I, II
Гликозилированные липопротеиды низкой плотности	I, II

ваются и при СД II типа. Антиинсулиновые антитела выявляют еще до начала введения экзогенного инсулина [49].

При СД I типа часто выявляют органоспецифические антитела к клеткам щитовидной железы, надпочечников, париетальным клеткам слизистой оболочки желудка и другим органам, обнаруживая при этом связь с аутоиммунным тиреоидитом, диффузным токсическим зобом, надпочечниковой недостаточностью, витилиго, миастенией [21]. S. Rabinowe и соавт. [56] сообщили о том, что при СД I типа комплементфиксирующие антитела к мозговому слою надпочечников, симпатическим ганглиям ассоциируются с постуральной гипотензией, а комплементфиксирующие антитела к нервам парасимпатического отдела сочетаются с кардиальной вегетонейропатией.

T. Iijima и соавт. [44] показали, что в 14% случаев у больных СД II типа при отсутствии признаков дисфункции печени выявляются циркулирующие антитела к мембране печеночных клеток, уровень которых коррелирует с содержанием гликированного альбумина.

В публикации G. Tjolo и соавт. сообщается об антителах к альбумину в свободном виде и в составе ЦИК у больных СД обоих типов. Авторы объяснили этот феномен тем, что вследствие нарушения метаболизма при СД повреждается печень и происходит синтез структурно-поврежденного белка, обладающего иммуногенностью [57, 59].

При СД I типа в 83—32% случаев (максимально часто в начале заболевания) выявляются антитела к одноцепочечной ДНК, которые перекрестно реагируют с гепарансульфатом БМК [62]. Обнаружение антител к двуспиральной (нативной) ДНК высокоспецифично для системной красной волчанки. Тем не менее в исследовании, проведенном В. А. Насоновой и соавт., они были выявлены у 29,4% больных СД I типа. Интересно, что антитела к нативной ДНК выявляются не только у пробандов СД I типа, но и у их родственников с частотой 16,6% [9]. С воздействием антител к ДНК можно связать системный характер патологических процессов при СД.

Выявляемые при СД аутоантитела к коллагену IV типа связывают с участием в патогенезе ДМА [60], а аутоантитела к фосфолипидам — с поражением крупных сосудов [61].

Наличие антител к S-антигену — одному из наиболее активных иммуногенных компонентов, локализирующемуся в фоторецепторном слое сетчатки (в слезной жидкости), является одним из ранних доклинических признаков поражения сетчатки у больных диабетом [5]. В крови больных пролиферативной диабетической ретинопатией обнаруживают антитела к антигену стекловидного тела [2].

Хорошо известно, что антитела к БМК ответственны за развитие синдрома Гудпасчера и подострого гломерулонефрита. Как считают в настоящее время, развитие болезни в этих случаях определяют антитела, направленные к  $\alpha$ -3-цепи коллагена IV типа. Однако круг состояний, при которых выявляются эти антитела, не ограничивается вышеуказанными заболеваниями. Антитела к БМК выявляются также после воздействия нефротоксических агентов, ишемического воздейст-



клинических признаков ДН, сохраняясь на всех ее стадиях преимущественно по отношению к канальцевым антигенам [6].

Механизм нефропатогенного действия лимфоцитов при ДН может быть реализован посредством вырабатываемого ими фактора, который увеличивает сосудистую проницаемость и фермента гепараназы, вызывающего деградацию гепарансульфата и протеогликанов субэндотелиального матрикса и БМК [48].

Таким образом, сосудистые поражения при СД развиваются в результате одновременного действия множества факторов, среди которых, по современным представлениям, наряду с бесспорно важными метаболическими нарушениями заметную роль играют иммунопатологические механизмы, которые в целостном организме разделить невозможно. Как видно на схеме, метаболические нарушения способствуют изменению нативной структуры белковых компонентов организма, повышая таким образом их иммуногенность, что приводит к инициации иммунного ответа [67]. Помимо этого, метаболические нарушения непосредственно повреждают структуру клубочков и канальцев, создавая тем самым предпосылки для иммунокомплексного, антителного и клеточного типов реакций [20, 22, 27, 39]. Безусловно, разные факторы, участвующие в патогенезе ДН, многократно переплетаются и, по-видимому, на разных стадиях ее формирования играют неравнозначную роль. На схеме преимущественно представлена роль иммунных нарушений. Снижение фагоцитарной активности и нарушения в системе комплемента лежат в основе накопления и последующего отложения ИК в почках с развитием иммунокомплексного повреждения [19, 31].

У больных с ДН отмечается снижение Т-супрессорной активности, что влечет за собой активацию и сенсибилизацию Т-лимфоцитов, способных нарушать структуру клубочков [3, 10, 16, 26]. У больных СД более чем в половине случаев выявляется сенсибилизация к почечным антигенам [6].

В то же время снижение активности Т-супрессоров приводит к интенсификации антителообразования, подтверждением чему является большой спектр аутоантител, выявляемых при СД (см. таблицу). Антитела к почечным структурам (к БМК и Fx1A-антигену) так же, как и другие антитела, способны участвовать в образовании ЦИК, а кроме того, обладая потенциальной собственной нефротоксичностью, могут оказывать непосредственное повреждающее воздействие.

Поврежденный нефрон не способен эффективно элиминировать оседающие в его структурах молекулы, которые также обладают антигенными свойствами. Таким образом формируются "имплантированные" антигены, участвующие в локальном образовании ИК.

В результате многофакторного повреждения структур почки в кровотоке выделяются специфические почечные антигены, которые в свою очередь активизируют образование направленных к ним антител и специфическую клеточную сенсибилизацию. В итоге поддерживаются непрерывность и усугубление патологических процессов в почке. Введение инсулина служит дополнительным фактором, активизирующим все перечисленные механизмы повреждения.

Участие иммунного механизма в формировании поражения почек при СД I типа, по-видимому, проявляется в более ранние сроки, чем при СД II типа, поскольку манифестации СД I типа присуща иммунная, а затем и аутоиммунная агрессия, направленная на островковый аппарат поджелудочной железы. С нарастанием метаболических нарушений решающую роль начинают играть аутоиммунные реакции, так как измененные структуры органов становятся аутоантигенами.

Сложность и многогранность изменений в иммунной системе при ДН диктуют необходимость дальнейшего изучения механизмов иммунного повреждения почек, выработки четких лабораторных дифференциально-диагностических маркеров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вельбри С. К., Лиллеорг А. Л., Керге Я. Х. // Пробл. эндокринолог. — 1986. — № 2. — С. 25—28.
2. Глишчук Я. И., Лазаренко Л. Ф., Емец В. И. и др. // Вестн. офтальмол. — 1987. — № 2. — С. 46—48.
3. Дедов И. И., Абузова И. А., Шишко П. И. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — № 1. — С. 3—7.
4. Ефунди С. С. Динамика перераспределения иммунокомпетентных клеток при аутоиммунных заболеваниях: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
5. Зайцева Н. С., Слепова О. С., Ли Л. С. // Вестн. офтальмол. — 1990. — № 1. — С. 46—49.
6. Козлова Е. Г. Клинико-иммунологические сопоставления на различных стадиях нефропатии при инсулинозависимом сахарном диабете: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.

7. Лиманская Г. Ф. // Пробл. эндокринолог. — 1978. — № 4. — С. 102—107.
8. Мухин Н. А., Балкаров И. М., Максимов Н. А. // Тер. арх. — 1994. — № 1. — С. 35—40.
9. Насонова В. А., Денисов Л. Н., Мазовецкий А. Г. // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 5. — С. 22—28.
10. Саложин К. В., Насонов Е. Л., Сура В. В. // Тер. арх. — 1991. — № 6. — С. 55—58.
11. Салтыков Б. Б. Пато- и морфогенез диабетической микроангиопатии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
12. Севергина Э. С., Пономарев А. Б., Дюжева Т. Г. и др. // Арх. пат. — 1994. — № 4. — С. 44—50.
13. Серов В. В., Смоленский В. С., Каминская Л. И. и др. // Там же. — 1972. — № 2. — С. 15—25.
14. Сура В. В., Балаболкин М. И., Савицкий С. Н. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1994. — № 2. — С. 9—11.
15. Фолк У. П., Джонсон П. М. // Последние достижения в клинической иммунологии / Под ред. Р. А. Томпсона: Пер. с англ. — М., 1983. — С. 11—53.
16. Фролов В. М., Пинский Л. Л., Пересадин Н. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1991. — № 5. — С. 22—24.
17. Шилов Е. М., Тареева И. Е. // Иммунология. — 1983. — № 5. — С. 5—13.
18. Шишкин А. Н., Колмакова Е. В., Кулаева Н. Н. // Тер. арх. — 1989. — № 6. — С. 148—149.
19. Abrass C. K. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1991. — Vol. 58, N 1. — P. 1—17.
20. Anderson S. S., Tsilibary E. C., Charonis A. S. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 92, N 6. — P. 3045—3052.
21. Andreani D., Federlin K. F., Di Mario U. et al. // Immunology in Diabetes. — London, 1984. — P. 298.
22. Bassiouny A. R., Rosenberg H., McDonald T. L. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — P. 1182—1184.
23. Bassiouny A. R., Rosenberg H., Thiele G. M. // J. clin. Lab. Invest. — 1985. — Vol. 18. — P. 69—73.
24. Baudouin C., Fredj-Reugrobelle D., Lapolus P. et al. // Amer. J. Ophthalmol. — 1988. — Vol. 105. — P. 383—385.
25. Baudouin C., Gordon W. C., Fredj-Reugrobelle D. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 109, N 1. — P. 70—74.
26. Bending J. J., Lobo-Yeo A., Vergani D. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 5. — P. 507—511.
27. Brownlee M., Pongor S., Cerami A. // J. exp. Med. — 1983. — Vol. 158. — P. 1739—1744.
28. Brun G. F., Fedon C., Orsetti H. // Horm. Metab. Res. — 1989. — Vol. 21, N 7. — P. 372—375.
29. Castiglioni A., Savazzi G. // Nephron. — 1988. — Vol. 50. — P. 151—163.
30. Cavallo T., Pinto J. A., Rajaraman S. // Amer. J. Nephrol. — 1984. — Vol. 4, N 6. — P. 347—354.
31. Charsworth J. A., Campbell L. V. // J. clin. Lab. Immunol. — 1982. — Vol. 8, N 3. — P. 163—169.
32. Chiba Y., Tani N., Yamazaki M. et al. // J. Diabet. Compl. — 1991. — Vol. 5. — P. 135—137.
33. Chihara J., Takebayashi S., Taguchi T. et al. // Nephron. — 1986. — Vol. 43. — P. 45—49.
34. Delespesse G., Gausset P. H., Sarfati M. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1980. — Vol. 40. — P. 96—102.
35. Di Mario U., Morano S., Cancelli A. et al. // Amer. J. Kidney Dis. — 1989. — Vol. 13. — P. 45—48.
36. Falk R. J., Dalmasso A. P., Kim Y. et al. // J. clin. Invest. — 1986. — Vol. 72. — P. 560—573.
37. Fitzsimmons S. C., Agodoa L., Striker L. et al. // Amer. J. Kidney Dis. — 1989. — Vol. 13. — P. 7—10.
38. Friedman E. A. // Elenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus Theory and Practice / Eds H. Rifkin, D. Porte. — New York, 1990. — P. 61—93.
39. Fuchs U., Schade J., Von-Baehr R. // Acta Histochem. — 1986. — Vol. 33, Suppl. — P. 251—252.
40. Funabiki K. // Nippon Jinzo Gakkai Shi. — 1989. — Vol. 31, N 1. — P. 111—120.
41. Goldman H., Rose L. M., Hochman A. et al. // J. exp. Med. — 1982. — Vol. 155. — P. 1385—1399.
42. Hostetter M. K. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39, N 3. — P. 271—275.
43. Humprey L. L., Ballard D. J., Frohner P. P. // Ann. intern. Med. — 1989. — Vol. 111. — P. 788—796.
44. Iijima T., Thukada M., Sugiura M. et al. // Trop. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 11, N 1. — P. 34—38.
45. Inoue W. // Nippon Jinzo Gakkai Shi. — 1989. — Vol. 31. — P. 211—219.
46. Ischimura E., Goto K., Kawashige T. et al. // Nephron. — 1994. — Vol. 66. — P. 105—107.
47. Ischiyama T., Miura Y., Aoyagi R. et al. // Nippon Jinzo Gakkai Shi. — 1992. — Vol. 34. — P. 931—938.

48. *Lider O., Mekori Y. A., Miller T.* et al. // Eur. J. Immunol. — 1990. — Vol. 20, N 3. — P. 493—499.
49. *Maclaren N.* // Ann. Allergy. — 1992. — Vol. 68, N 1. — P. 5—9.
50. *Makino H., Ikeda S., Haramoto T.* et al. // Nephron. — 1992. — Vol. 61. — P. 415—421.
51. *Massry S. G., Glasscock R. J.* Textbook of Nephrology. — Baltimore, 1989.
52. *Mauer S. M., Michael A. F., Fish A. J.* et al. // Lab. Invest. — 1972. — Vol. 25. — P. 448—451.
53. *McCluskey R. T.* // J. exp. Med. — 1971. — Vol. 134. — P. 242s—245s.
54. *Melato M., Antonutto G., Manconi R.* et al. // Can. J. Ophthalmol. — 1988. — Vol. 17. — P. 45—49.
55. *Moore T. C., Lippmann M., Kheu F.* // Immunology. — 1984. — Vol. 53. — P. 677—682.
56. *Rabinowe S. L., Brown F. M., Watts M.* et al. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 1084—1088.
57. *Selby J. V., Fitzsimmons S. C.* et al. // J. Amer. med. Assoc. — 1990. — Vol. 263. — P. 1954—1960.
58. *Singh B. M., Rutter J. D., Fitzgerald M. G.* // Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 2, N 2. — P. 342—358.
59. *Triolo G., Giardina E., Seddio G.* et al. // J. clin. Lab. Immunol. — 1986. — Vol. 21. — P. 113—115.
60. *Triolo G., Giardina E., Bompiani C. D.* // Ibid. — 1988. — Vol. 26. — P. 121—124.
61. *Triolo G., Giardina E.* // Diabet. Res. — 1989. — Vol. 10. — P. 63—67.
62. *Triolo G., Giardina E.* et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 38, N 6. — P. 718—722.
63. *Turner R. R., Beckstead J. H., Warnke R. A.* // Amer. J. clin. Pathol. — 1987. — Vol. 63. — P. 436—438.
64. *Umekawa T., Kohri K., Iguchi M.* et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 556.
65. *Wardle E. N.* // Nephron. — 1992. — Vol. 61. — P. 125—128.
66. *Williams R. S.* Immune Complexes in Clinical and Experimental Medicine. — Boston, 1980.
67. *Witzum J. L., Steinbrecher U. P., Kesaniemi Y. A.* // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1984. — Vol. 81. — P. 3204.

Поступила 30.08.95

Ф. СП-1

Министерство связи РФ  
ГПС «Моспочтамт»

АБОНЕМЕНТ на газету \_\_\_\_\_  
журнал \_\_\_\_\_  
*Проблемы* \_\_\_\_\_  
(наименование издания) (индекс издания)

*Эндокринологии* \_\_\_\_\_  
Количество комплектов: \_\_\_\_\_

на 19 \_\_\_\_ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Куда \_\_\_\_\_  
(почтовый индекс) (адрес)

Кому \_\_\_\_\_  
(фамилия, инициалы)

Доставочная карточка

ПВ \_\_\_\_\_ место \_\_\_\_\_ литер \_\_\_\_\_ на газету \_\_\_\_\_  
журнал \_\_\_\_\_  
(наименование издания) (индекс издания)

Стоимость \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Количество комплектов \_\_\_\_\_

на 19 \_\_\_\_ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Куда \_\_\_\_\_  
(почтовый индекс) (адрес)

Кому \_\_\_\_\_  
(фамилия, инициалы)