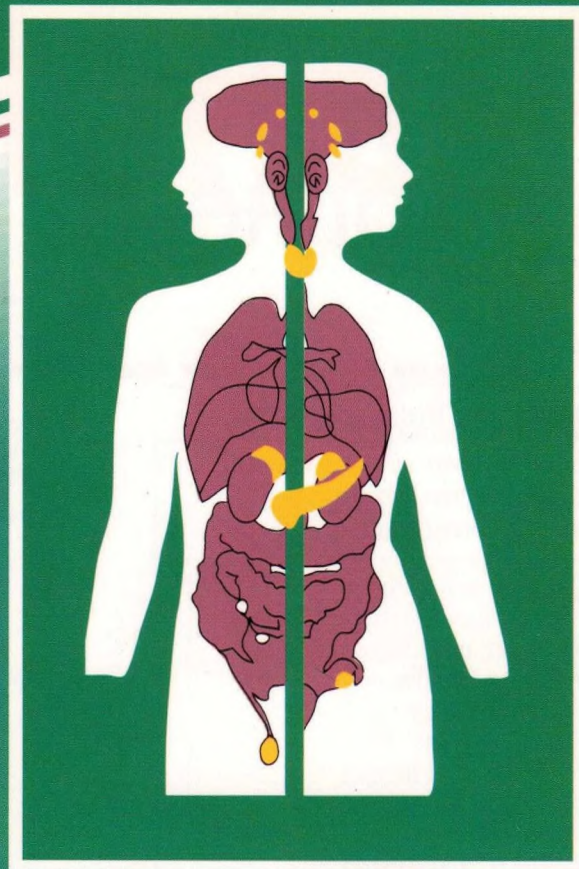




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6.2002

Том 48

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

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

Журнал включен в следующие
информационные издания: *Biological
Abstracts; Biotechnology Research Abstracts;
Chemical Abstracts; Excerpta Medica; Index
Medicus; International Aerospace Abstracts;
Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's
International Periodical Directory*

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8
Издательство "Медицина"
Тел. (095) 924-12-41

Зав. редакцией Т. А. Кравченко
Научные редакторы Е. И. Адамская,
М. Б. Анциферов, В. В. Фадеев

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
Переводчик Т. А. Четкина
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор А. Г. Жукова

Сдано в набор 13.08.2002.
Подписано в печать 01.10.2002.
Формат 60 × 88 1/8
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,50 п. л. цв. вкл.
Усл. печ. л. 8,33.
Усл. кр.-отт. 14,70.
Уч.-изд. л. 11,90.
Заказ 1402.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101990,
Петроверигский пер., 6/8

E-mail: meditsina@iname.com
WWW страница: www.medlit.ru

Отпечатано в Подольской типографии ЧПК
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25.

ЛР N 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя.

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660 Пробл. эндокринологии. Т. 48. 2002. № 6. 1—56.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2002

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 48

ноябрь—декабрь

6 • 2002

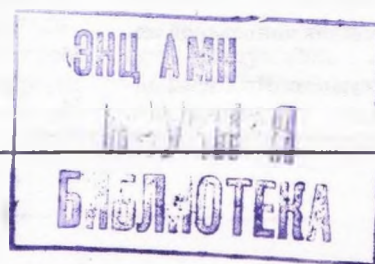
ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАНДРОР В. И.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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



СОДЕРЖАНИЕ

Дискуссия

- Шубина Е. В., Черная Н. Л., Александров Ю. К., Можухина Л. И.
Состояние здоровья детей в условиях зобной эндемии в
Ярославле. 3

Клиническая эндокринология

- Герасимов Г. А. Йодирование соли — эффективный путь ликви-
дации йоддефицитных заболеваний в России 7
- Таранушенко Т. Е., Щеплягина Л. А., Трифонова И. Ю. Йодное
обеспечение новорожденных в условиях природной зоб-
ной эндемии 10
- Суплотова Л. А., Шарофилова Н. В., Некрасова М. Р., Губи-
на В. В., Лузина И. Г., Кретицина Л. Н., Осадченко Г. А.,
Храмова Е. Б., Туровина Е. Ф. Мониторинг программы
профилактики йодного дефицита в Западной Сибири 13
- Петунина Н. А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммун-
ного тиреоидита 16
- Крихели И. О., Потин В. В., Ткаченко Н. Н., Пигина Т. В.
Патогенез, диагностика и прогноз послеродового ти-
реоидита 21
- Нагаева Е. В., Безлепкина О. Б., Гончаров Н. П., Колеснико-
ва Г. С., Петеркова В. А. Вторичный гипотиреоз: особен-
ности диагностики и лечения 26
- Шарова А. А., Волеводз Н. Н., Петеркова В. А. Оценка состоя-
ния рострегулирующей системы и применение рекомби-
нантного гормона роста (генотропина) у детей с ревмати-
ческими заболеваниями и нарушением роста на фоне дли-
тельной глюкокортикостероидной терапии. 30
- Брызгалова С. М., Маклакова Т. П., Ваулина М. Н. Опыт
применения ксенкала при абдоминальном ожирении
(см. вклейку)

В помощь практическому врачу

- Дедов И. И., Марова Е. И., Бельченко Л. В., Мановицкая А. В.
Возможности коррекции иммунологических нарушений
при гиперкортицизме (лекция) 35

Заметки из практики

- Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Куратов Л. В., Лысенко М. А.,
Сморщук В. Н. Рецидив феохромоцитомы у больной с син-
дромом множественной эндокринной неоплазии типа IIa
Малиевский О. А. Гемиагенезия щитовидной железы: описа-
ние трех наблюдений 39
- Клочкова Е. В. Применение ксенкала в лечении ожирения 40

Экспериментальная эндокринология

- Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Шип С. А., Бубнов Н. В.,
Синицкий А. И. Влияние анксиогенного стресса на чувст-
вительность к глюкокортикоидам, толерантность к глюко-
зе и устойчивость к действию аллоксана у крыс 41
- Панин Л. Е., Хоценко О. М., Усынин И. Ф. Роль аполиппро-
теина А-I в реализации анаболического действия стероид-
ных гормонов 45
- Самигжонов А. А., Эргашева М. Ж., Саатов Т. С. Влияние ко-
ординационного соединения цинка на поглощение глюко-
зы и активность пируватдегидрогеназы тканей крыс с экс-
периментальным сахарным диабетом 48
- Резников А. Г., Синицын П. В., Тарасенко Л. В., Полякова Л. И.
Нейроэндокринные механизмы развития эксперименталь-
ной ановуляции гиперандрогенного происхождения 50

Рецензия

- Калинин А. П. — Е. А. Валдина. Заболевания щитовидной же-
лезы 53
- Указатель статей, опубликованных в журнале "Проблемы эн-
докринологии" в 2002 г. 54

CONTENTS

Discussion

- Shubina Ye. V., Chernaya N. L., Aleksandrov Yu. K., Moz-
zhukhina L. I. Children's health under the conditions of
goiter endemic in Yaroslavl 3

Clinical Endocrinology

- Gerasimov G. A. Salt iodination is an effective way of liquida-
tion of iodine-deficient diseases in Russia 7
- Taranushenko T. Ye., Shcheplyagina L. A., Trifonova I. Yu. Ne-
onatal iodine provision under the conditions of natural goit-
er endemic 10
- Suplotova L. A., Sharofilova N. V., Nekrasova M. R., Gubi-
na V. V., Luzina I. G., Kretinina L. N., Osadchenko G. A.,
Khranova Ye., B., Turonina Ye. F. Monitoring of the io-
dine deficiency program in West Siberia 13
- Petunina N. A. Clinical picture, diagnosis, and treatment of au-
toimmune thyroiditis 16
- Krikheli I. O., Potin V. V., Tkachenko N. N., Pigina T. V. The
pathogenesis, diagnosis, and prediction of postpartum thy-
roiditis 21
- Nagayeva Ye. V., Bezlepina O. B., Goncharov N. P., Kolesnik-
ova G. S., Peterkova V. A. Secondary hypothyroidism: spe-
cific features of diagnosis and treatment 26
- Sharova A. A., Volevodz N. N., Peterkova V. A. Evaluation of
the growth-regulating system and use the recombinant
growth hormone (genotropin) in children with rheumatic
diseases and growth impairments on long-term glucocorti-
costeroid therapy 30
- Bryzgalina S. M., Maklakova T. P., Vaulina M. N. Xenical
therapy in abdominal obesity (insert)

Guidelines for the Practitioner

- Dedov I. I., Marova Ye. I., Belchenko L. V., Manovitskaya A. V.
Capacities of correction of immunological disorders in hy-
percorticism (a lecture) 35

Clinical Notes

- Kuznetsov N. S., Beltsevich D. G., Kuratov L. V., Lysenko M. A.,
Smorshchok V. N. Recurrent pheochromocytoma in a fe-
male patient with type IIa multiple endocrine neoplasia
Malievsky Ye. V. Thyroid hemigenesis: description of three
cases 39
- Klochkova Ye. V. Use of xenical in the treatment of obesity 40

Experimental Endocrinology

- Volchegorsky I. A., Tselikman V. E., Ship S. A., Bubnov N. V.,
Sinitsky A. I. Impact of anxiogenic stress on glucocorticoid
sensitivity, glucose tolerance, and alloxan resistance in rats 41
- Panin L. Ye., Khoshchenko O. M., Usynin I. F. Role of apoli-
poprotein A-I in the anabolic effect of steroid hormones 45
- Samigzhonov A. A., Ergasheva M. Zh., Saatov T. S. The effects
of coordination zinc compound on glucose uptake and the
activity of tissue pyruvate dehydrogenase in rats with experi-
mental diabetes mellitus 48
- Reznikov A. G., Sinitsyn P. V., Tarasenko L. V., Polyakova L. I.
Neuroendocrine mechanisms responsible for experimental
anovulation of hyperandrogenic origin 50

Book Reviews

- Kalinin A. P. — Ye. A. Valdina, Thyroid diseases 53
- Index of papers published in this journal in 2002 54

◆ ДИСКУССИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616-008.921.5-008.64-053.2-07

Е. В. Шубина, Н. Л. Черная, Ю. К. Александров, Л. И. Мозжухина

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ
В ЯРОСЛАВЛЕ**

Кафедры поликлинической педиатрии (зав. — проф. Н. Л. Черная), педиатрии ФПК и ППСЗ (зав. — доц. О. Г. Герасимова), хирургии (зав. — проф. Г. А. Суханов) педиатрического факультета Ярославской государственной медицинской академии

Комплексное обследование (изучение особенностей здоровья, процессов адаптации и состояния щитовидной железы) проведено у 159 детей в возрасте 8—12 лет, проживающих в условиях сочетанного воздействия геохимических и антропогенных экологических факторов. Выявлено, что для школьников с эндемическим увеличением щитовидной железы характерна более высокая распространенность хронической соматической патологии, отклонений физического развития, значительная напряженность адаптивных процессов. Эпидемиологические особенности зобной эндемии свидетельствуют о сложном патогенезе тиреомегалии у детей в условиях комбинированного воздействия антропогенных и геохимических факторов, обусловленной не только наличием йодного дефицита, но и влиянием дополнительных анти tireоидных факторов. Это определяет необходимость комплексного подхода к проведению профилактических противозобных мероприятий, направленных не только на устранение йодной недостаточности, но и на коррекцию дополнительных струмогенных воздействий, существующих в регионе.

A comprehensive examination (study of the specific features of health, adaptive processes, and the thyroid status) was made in 159 children aged 8-12 years who lived in areas exposed to a combination of geochemical and man-made environmental factors. The schoolchildren with endemic thyroid enlargement were found to show a higher prevalence of chronic somatic diseases, abnormalities in physical development, and a significant strain of adaptive processes. The epidemiological features of goiter endemicity point to the complicated pathogenesis of thyromegaly in children upon combined exposure to man-made and geochemical factors, which is caused not only by iodine deficiency, but also by additional antithyroid factors. This shows it necessary to apply a comprehensive approach to implementing preventive antigoiner measures not only to eliminate iodine deficiency, but also to correct additional strumogenic exposures existing in the region.

Как известно, йоддефицитные состояния относятся к числу наиболее распространенных относительно управляемых неинфекционных заболеваний человека. При этом эндемическое увеличение щитовидной железы является наиболее очевидным, но отнюдь не самым грозным последствием йодной недостаточности. Гипотироксинемия, сопровождающая зоб, ведет к множественным нарушениям в организме человека, влияя практически на все этапы его развития, начиная с отклонений репродуктивного здоровья, процессов эмбрио- и фетогенеза, становления интеллектуального и физического здоровья ребенка, заканчивая психосоматическим здоровьем взрослого индивида [5, 14, 16].

Особую остроту проблема развития йоддефицитных состояний приобрела в нашей стране в связи с прекращением с начала 70-х годов массовой йодной профилактики.

Ситуация усугубляется еще и тем, что йодная недостаточность является ведущим, но не единственным этиологическим фактором в развитии тиреомегалии и зобассоциированных состояний [16, 19]. Специфической особенностью Ярославля является наличие не только природной йод-, селен- и кобальтдефицитной эндемии [2, 7—9, 12], но и неблагоприятного влияния антропогенных экологических факторов, обладающих широким спектром воздействия, в том числе дающих анти tireоидный эффект (никель, хром, марганец, ртуть, ароматические углеводороды) [2, 4, 8, 9, 12, 14].

Известно, что дети в силу своих морфофункциональных и социальных особенностей обладают повышенной чувствительностью к действию вредных факторов окружающей среды, являясь своеобразным "индикатором" экологического неблагополучия в регионе. При этом эндокринной системе, в том числе щитовидной железе, принадлежит ведущая роль в поддержании динамической адаптации растущего организма ребенка к действию внешнесредовых факторов.

Целью исследования явилось изучение особенностей соматического здоровья, процессов адаптации и состояния щитовидной железы у детей в условиях сочетанного воздействия геохимических и антропогенных экологических факторов.

Материалы и методы

В группу наблюдения было включено 159 детей в возрасте 8—12 лет, проживающих в экологически неблагоприятных районах города и обучающихся в одной из общеобразовательных школ Ярославля. Обследование детей проводила бригада специалистов в составе эндокринолога, педиатра, невропатолога, психолога, оториноларинголога, окулиста, ортопеда, врача лечебной физкультуры, врача ультразвуковой диагностики. Обследование включало в себя следующее.

1. Углубленное клиническое обследование с участием узких специалистов с последующей комплексной оценкой состояния здоровья по схеме

НИИ гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи ГКСЭН РФ [3] и расчетом индекса нездоровья, характеризующего суммарное количество систем организма с патологическими и морфофункциональными отклонениями [15].

2. Исследование тиреоидного статуса: сбор и анализ данных об особенностях "тиреоидного" анамнеза с элементами социального маркетинга; пальпаторное исследование щитовидной железы с оценкой результатов по критериям О. В. Николаева (1955 г.) и классификации ВОЗ (1994 г.); ультразвуковое исследование щитовидной железы с использованием портативного ультразвукового сканера "Aloca SSD-224" и сравнительную оценку результатов эхолоукометрии по нормативам М. Zimmermann и соавт. [21] с учетом пола и площади поверхности тела (ППТ) [21]; F. Delange в зависимости от ППТ и пола, а также возраста и пола [17], R. Guteskunst и H. Martin-Teichert с учетом возраста [18]; определение уровня экскреции йода с мочой церий-арсенитовым методом;

3. Интегральную оценку адаптационных возможностей организма по двухкомпонентной скрининг-модели функциональной системы статуса здоровья, разработанной в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии Минздрава России. Согласно данной методике, уровень адаптации организма определяется степенью функциональной напряженности 2 доминантных систем: управления и гомеостатирования. О функциональном состоянии системы управления судили по соотношению частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления, характеризующему уровень адаптационной перестройки вегетативных центров гипоталамической области. Уровень адаптированности элементов гомеостатирования оценивали по соотношению Na^+ и K^+ в слюне, так как соотношение этих ионов в данной биологической среде характеризует энергетические и метаболические процессы в клетке [1, 6]. По результатам измерения определяли индекс функционального напряжения (ИФН), стадии адаптации и уровень адаптированности целостного организма [1].

Статистическую обработку материала проводили на IBM PC-совместимом компьютере с помощью программы STATISTICA® версии 5.5 компании STATSOFT™ в среде WINDOWS®.

Результаты и их обсуждение

Распространенность зоба у детей составила 27,1% по данным визуально-пальпаторного метода обследования (по классификации ВОЗ) и 52,2% по результатам ультразвуковой волюмометрии с использованием критериев М. Zimmermann и соавт. [21] с учетом пола и ППТ. Полученные показатели, согласно классификации ВОЗ, ЮНИСЕФ и МС ЙДЗ (1994 г.), указывают на среднетяжелый и тяжелый уровни зобной эндемии соответственно [20]. Распространенность увеличения щитовидной железы по данным визуально-пальпаторного метода обследования с использованием классификации О. В. Николаева составила 38,4% (увеличение I степени отмечалось у 30,9% детей, II степени — у 7,5%).

Медиана йодурии в обследуемой популяции составляла 86,0 мкг/л, что свидетельствует о легкой степени йодного дефицита. Значения йодурии ниже нормы были отмечены у большинства (62,7%) школьников. Количество детей с уровнем йодурии, соответствующим тяжелой и среднетяжелой степени йодного дефицита (менее 50 мкг/л), составило 25,8%. Полученное распределение показателей экскреции йода с мочой указывает на недостаточную эффективность противозобной профилактики [10].

Полученные нами данные о распространенности зобной эндемии у детей Ярославля соответствуют 50–60-м годам прошлого века, когда проведенное массовое визуально-пальпаторное исследование щитовидной железы у детей с использованием классификации О. В. Николаева выявило тиреомию у 42,2% детей [7]. Комплексные массовые профилактические мероприятия, проведенные созданной в те годы специальной противозобной комиссией, позволили снизить заболеваемость зобом в Ярославском регионе к 1966 г. до 7,5%. Достигнутый в те годы положительный эффект является убедительным свидетельством природного йоддефицита в регионе и эффективности комплексных противозобных мероприятий.

Наблюдаемое на протяжении последних десятилетий ухудшение качества противозобной профилактики вновь привело к увеличению распространенности эндемического зоба в регионе [2].

Для более детального анализа причинных факторов распространенности зобной эндемии был выполнен социальный маркетинг с изучением возможных дополнительных источников поступления йода в организм ребенка и уровня мотивации населения на проведение противозобной профилактики.

Установлено, что только 14,1% семей употребляли йодсодержащие пищевые добавки (в том числе соль) и препараты (см. таблицу). Недостаточным был и такой альтернативный источник поступления йода, как употребление привозных морепродуктов, так как только 19,8% семей указали на их использование с частотой, достаточной для компенсации физиологических потребностей в этом микроэлементе (7 раз в месяц и более). Следует также отметить низкую профилактическую ориентацию обследованного контингента населения. Несмотря на активную разъяснительную работу, только 54,8% родителей планировали скорректировать уровень потребления йода за счет йодсодержащих продуктов питания и (или) препаратов. Установлено, что уровень потребления йодсодержащих добавок и препаратов и профилактическая настроенность в целом были достоверно выше в семьях с достаточным потреблением продуктов моря. При этом на готовность выполнять профилактические мероприятия не влиял такой значимый психогенный фактор, какотягощенная наследственность по патологии щитовидной железы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о недостаточном уровне "естественного" поступления йода в организм детей на момент нашего исследования.

Вместе с тем несоответствие результатов визуально-пальпаторного и ультразвукового исследования щитовидной железы, свидетельствовавших о

Характеристика йодного обеспечения школьников

Показатель	Частота употребления морепродуктов в рационе семьи, раз в месяц			
	7—8	5—6	3—4	1—2 и реже
Количество детей, употребляющих морепродукты указанное количество раз, %	19,8	33,6	11,9	34,7
Медиана йодурии, мкг/л	108,2	94,6	78,8	68,8
Удельный вес детей (в %) с медианой йодурии в диапазоне:				
больше 100 мкг/л	61,5*	40,7	11,1	25,8
50,0—99,9 мкг/л	23,1	40,7	66,7*	29,0
20,0—49,9 мкг/л	7,7	7,5	11,1	32,3
0—19,9 мкг/л	7,7	11,1	11,1	12,9
Удельный вес детей, принимавших пищевые добавки и (или) препараты, содержащие йод, до обследования, %	35,0**	23,5*	16,7	5,7
Удельный вес детей, планирующих продолжить прием йодсодержащих пищевых добавок и (или) препаратов после обследования, %	55,0*	52,9	50,0	31,4

Примечание. Звездочки — достоверность различий с детьми, употребляющими морепродукты 1—2 раза в месяц и реже: одна — при $p \leq 0,05$; две — при $p < 0,01$.

среднетяжелом и тяжелом уровнях зобной эндемии соответственно, степени выраженности йодного дефицита (по уровню йодурии), характерного для легкой степени эндемии, позволяет предположить наличие дополнительных стромогенных факторов. Известно, что ряд ксенобиотиков обладает способностью влиять на процессы тиреоидного гормона-генеза, приводя к развитию состояния субклинического гипотиреоза, что усугубляет имеющийся природный недостаток йода и обуславливает более высокую распространенность заболеваний щитовидной железы [13, 14]. В пользу данного предположения свидетельствовали и особенности возраст-но-половой динамики распространенности тирео-мегалгии (рис. 1). Отсутствовало типичное для эндемического йоддефицитного процесса преобла-дание увеличения железы у девочек. Индекс Ленц-Бауэра составил 1,2:1 и соответствовал критериям тяжелой йодной эндемии. Наблюдался более ран-ний "скачок" заболеваемости зобом (в возрасте 9—10 лет) в отличие от типичного для йодной эндемии возрастного подъема заболеваемости в возрасте 12 лет [5].

Поскольку метод ультразвуковой волюмометрии обладает более высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью (по сравнению с пальпаторным) и позволяет определить не только изменение размеров, но и особенности структуры железы, он является более достоверным в оценке распространенности тиреоидной патологии в популяции. Тем не менее, несмотря на высокую диагностическую значимость и длительность применения метода (более 25 лет), до сих пор не сложилось общепринятого представления о том,

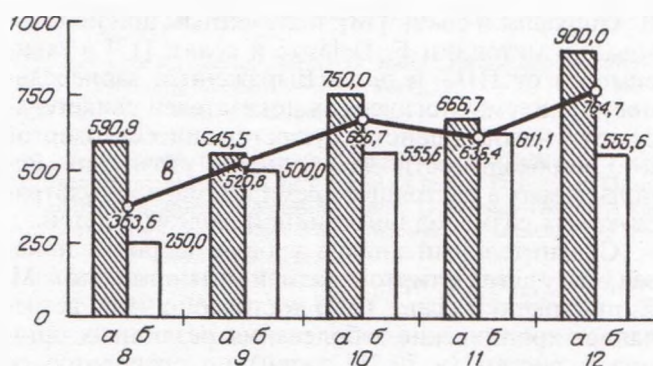


Рис. 1. Возрастно-половые особенности распространенности тиреомегалгии у детей.

а — мальчики; б — девочки; а — все дети. Здесь и на рис. 2: по осям ординат — распространенность тиреомегалгии (в %); по осям абсцисс — возраст детей (в годах).

что следует считать нормой в ультразвуковом изображении щитовидной железы у детей разного возраста. В связи с этим нами была выполнена сравнительная оценка расчетных объемов железы, полученных с использованием нескольких наиболее распространенных в настоящее время нормативов (рис. 2). Результаты сравнения свидетельствовали о значительных различиях в показателях распростра-ненности зоба у детей: 603,8% при использовании методики оценки результатов эховолюмометрии по R. Gutecunst и соавт. [18] и 163,5% при использо-вании рекомендаций F. Delange с учетом пола и возраста. При детальном рассмотрении сравнивае-мых методов складывалось впечатление о низкой специфичности методики, предложенной R. Gute-сunst и соавт. [18], особенно в отношении девочек, не предусматривающей дифференцировки показате-лей в зависимости от пола, а также о недостаточ-ной чувствительности методик F. Delange. Распро-страненность зоба по результатам эховолюмомет-рии с использованием стандартов M. Zimmermann и соавт. [21], рекомендованных к международному использованию зарубежными авторами, составила 522,2% и приближалась к результатам оценки по

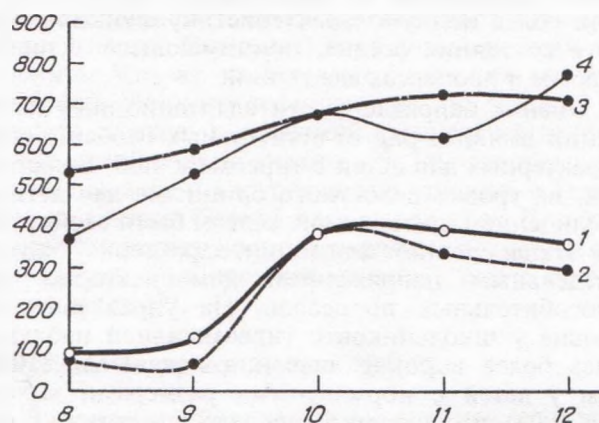


Рис. 2. Возрастная характеристика распространенности тирео-мегалгии в зависимости от методики оценки результатов эхово-люмометрии.

1 — по F. Delange с учетом ППТ; 2 — по F. Delange с учетом возраста; 3 — по R. Gutecunst; 4 — по M. Zimmermann.

R. Gutecunst и соавт. [18], полученным при использовании методики F. Delange и соавт. [17] в зависимости от ППТ и пола. Выраженная вариабельность эпидемиологических показателей свидетельствует о несовершенстве существующих стандартов и о необходимости дальнейшего уточнения используемых в настоящее время нормативов ультразвуковых размеров щитовидной железы у детей.

Сравнительный анализ уровня здоровья показал, что у детей с тиреомегалией (по нормативам M. Zimmermann и соавт. [21]) достоверно чаще встречались хронические заболевания различных органов и систем (у 70,7% детей) по сравнению со школьниками с нормальными размерами железы (у 50,6% учащихся; $p < 0,01$). Индекс нездоровья у школьников с зобом был также повышен и составил $0,24 \pm 0,01$ по сравнению с $0,20 \pm 0,01$ в группе детей с нормальными размерами щитовидной железы ($p < 0,05$). Наиболее частым заболеванием у детей с тиреомегалией была патология ЛОР-органов, которая наблюдалась у 44,6% школьников, по сравнению с 27,6% у учащихся, имеющих нормальные размеры железы ($p < 0,05$).

При сравнении показателей физического развития было выявлено, что у школьников с увеличенной щитовидной железой по сравнению с детьми с нормальными размерами железы достоверно чаще определялись низкие и ниже средних показатели длины тела (у 15,7 и 6,6% соответственно; $p < 0,05$).

Таким образом, эндемическое увеличение щитовидной железы сопровождается ухудшением показателей соматического и физического здоровья школьников. На наш взгляд, наиболее вероятной причиной выявленной зависимости может быть состояние гипотироксинемии, которое наблюдается, по данным разных авторов [11, 16], у 9–36% детей йоддефицитных районов.

Известно, что щитовидная железа является центральным органом эндокринной системы, обеспечивающим поддержание гомеостатического равновесия растущего организма ребенка и динамическую адаптацию к меняющимся условиям внешней среды на всех этапах онтогенеза. Поэтому, на наш взгляд, исследование адаптивных способностей детей в зависимости от состояния щитовидной железы позволяет дать более полную характеристику функционального состояния органа, принимающего активное участие в процессах адаптации.

Оценка направленности адаптационных изменений выявила ряд отличительных особенностей, характерных для детей с тиреомегалией. В частности, на уровне целостного организма для детей с увеличением щитовидной железы были свойственны этапы срочной адаптации, характеризующиеся предельным напряжением компенсаторно-приспособительных процессов. На управленческом уровне у школьников с тиреомегалией наблюдались более высокие значения показателя ИФН, чем у детей с нормальными размерами железы ($p < 0,02$), что свидетельствовало о достаточно высокой интенсивности протекающих адаптационных процессов, о "большей цене адаптации" у детей с увеличенной щитовидной железой [1].

На гомеостатическом уровне ФС у детей с тиреомегалией значительно чаще, чем у школьников с

нормальными размерами щитовидной железы, наблюдались стадии напряженной адаптации (у 68,0 и 48,9% детей соответственно; $p < 0,05$). Данное обстоятельство указывает на высокую напряженность процессов клеточного метаболизма, в регуляции которых активно участвуют тиреоидные гормоны.

Таким образом, результаты комплексного обследования детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия геохимических и антропогенных экологических факторов, позволяют сделать следующие выводы.

1. Территория Ярославля относится к зоне легкого йоддефицита по уровню йодурии и к зоне среднетяжелой и тяжелой зобной эндемии по распространенности зоба.

2. Выявленные эпидемиологические особенности зобной эндемии позволяют предположить наличие сочетанного воздействия естественных геохимических и антропогенных экологических факторов, способных усилить эффект природной йодной недостаточности. Сложный генез тиреомегалии определяет необходимость комплексного подхода к проведению профилактических противозобных мероприятий, направленных на устранение йодного дефицита и коррекцию дополнительных стромогенных воздействий, существующих в регионе.

3. Значительные расхождения в оценке нормативных размеров щитовидной железы по данным ультразвукового метода исследования свидетельствуют о необходимости уточнения существующих стандартов эхоломометрии железы у детей.

4. Для школьников с наличием эндемической тиреомегалии характерны более высокая распространенность хронической соматической патологии и отклонений физического развития, значительная напряженность адаптационных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аболенская А. В. Адаптационные возможности организма и состояние здоровья детей (клинико-экспериментальное исследование). — М., 1996.
2. Варианты регионального решения проблем йодного дефицита и эндемического зоба: Учебно-метод. пособие / Под ред. Ю. К. Александрова, Н. Л. Черной. — Ярославль, 2000. — С. 4–7.
3. Громбах С. М. // Вестн. АМН СССР. — 1981. — № 1. — С. 29–35.
4. Груздев М. В. Физико-географические аспекты изучения урбанизированных территорий. — Ярославль, 1997.
5. Касаткина Э. П., Лисенкова Л. А., Щеплягина Л. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 4. — С. 14–16.
6. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей / Ипатов Ю. П., Комарова Л. Г., Переслегина И. А., Шабунина Е. И. — Н. Новгород, 1997.
7. Костюченко В. И. // Механизмы компенсаторных реакций и функциональных взаимоотношений органов и систем. — М., 1966. — С. 193–194.
8. Микроэлементозы человека / Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. — М., 1991.
9. Пампулис С. Н. Микроэлементы Zn, Mn, Co, Ni, Cr и Pb в компонентах крови и тканях щитовидной железы у оперированных по поводу зоба в Ярославском эндемическом районе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 1999.
10. Реализация концепции охраны здоровья населения Российской Федерации на период до 2005 г. в области ликвидации заболеваний, связанных с дефицитом йода. — М., 2001.

11. Свиначев М. Ю., Щеплягина Л. А., Спирина В. В. и др. // Рос. педиатр. журн. — 2000. — № 6. — С. 38—41.
12. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). — М., 1999.
13. Терещенко Н. В., Бармина Э. Э. // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С. 78—82.
14. Терпугова О. В., Аметов А. С. Патолофизиологическая сущность зобной трансформации с точки зрения теории адаптации. — М., 1997.
15. Усанова Е. П. Состояние здоровья школьников, новые формы организации медицинской помощи, профилактической и оздоровительной работы в школе: Автореф. дис. ... мед. наук — Н. Новгород, 1997.
16. Щеплягина Л. А. // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7, № 11 (93). — С. 523—527.
17. Delange F. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180—187.
18. Gutekunst R., Martin-Teicher H. Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern. — New York, 1993. — P. 109—118.
19. Paggi A. // Ann. Ist. Super. Sanita. — 1998. — Vol. 34, N 3. — P. 403—408.
20. World Health Organization. United Nations Children's Fund. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders: Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization. — Geneva, 1994. — P. 1—55.
21. Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144, N 3. — P. 213—220.

Поступила 19.03.02

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© Г. А. ГЕРАСИМОВ, 2002

УДК 616-008.921.5-008.64-084

Г. А. Герасимов

ЙОДИРОВАНИЕ СОЛИ — ЭФФЕКТИВНЫЙ ПУТЬ ЛИКВИДАЦИИ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ

Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями (ICCIDD), Москва

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) являются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения для более чем 140 стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1,5 млрд жителей Земли живет в условиях повышенного риска развития ЙДЗ; проявления ЙДЗ (в основном эндемический зоб) уже существуют у 740 млн человек, а у 50 млн людей имеется выраженная умственная отсталость в результате йодной недостаточности [11]. Значимость ликвидации ЙДЗ была отмечена на Всемирной ассамблее здравоохранения в Женеве (1999 г.), на которой генеральный директор ВОЗ Гро Харлем Брутланд отметила, что ликвидация ЙДЗ будет такой же значимой победой здравоохранения, как ликвидация натуральной оспы и полиомиелита [10]. Ликвидация ЙДЗ обозначена как приоритетная цель в важном международном документе — Плана действий по реализации Конвенции о правах ребенка, принятой ООН в 1989 г. [9]. Под этим документом стоит подпись первого Президента России.

Йод относится к микроэлементам питания: суточная потребность в нем составляет 100—200 мкг, а за всю жизнь человек потребляет всего 3—5 г йода (около 1 чайной ложки). Дефицит йода не имеет подчас внешне выраженного характера. Поэтому исполнительный директор ЮНИСЕФ Д. Грант назвал его "скрытым голодом" [5]. Наиболее очевидным проявлением дефицита йода является эндемический зоб, который предрасполагает к развитию ряда заболеваний щитовидной железы, в том числе узлового зоба. Дефицит йода увеличивает частоту врожденного гипотиреоза, ведет к необратимым нарушениям мозга у плода и новорожденного, приводящим к умственной отсталости. По мнению ве-

дущих ученых, недостаточность йода является самой распространенной причиной умственной отсталости, которую можно предупредить рациональной профилактикой [6].

Помимо более или менее выраженных форм умственной отсталости, дефицит йода обуславливает снижение интеллектуального потенциала всего населения, проживающего в зоне йодной недостаточности. Исследования, выполненные в последние годы в разных странах мира, показали, что средние показатели умственного развития (IQ) в регионах с выраженным йодным дефицитом на 15—20% ниже, чем в регионах без такового [2].

В связи с этим медико-социальное и экономическое значение йодного дефицита для России состоит в существенной потере интеллектуального, образовательного и профессионального потенциала всей нации. Стоимость этих потерь невозможно оценить. Что же касается медицинских аспектов проблемы йодного дефицита, то, по данным немецких страховых компаний, затраты на лечение последствий эндемического зоба (диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение) в Германии составляют более 1 млрд марок в год. При этом на профилактику йодного дефицита потребовалась бы значительно меньшая сумма — около 60 млн марок в год [7].

Всеобщее йодирование соли (ВЙС)

Ликвидация йодного дефицита является проблемой для многих стран мира. В качестве наиболее универсального метода достижения этой цели ВОЗ, Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) и Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями (ICCIDD) рекомендовали проводить

Таблица 1

Критерии ликвидации заболеваний, вызванных дефицитом йода, как национальной проблемы здравоохранения [12]

Индикатор	Цель
Йодирование соли	
Доля домашних хозяйств (семей), потребляющих качественно йодированную соль, %	> 90
Распространенность зоба у детей школьного возраста, %	< 5
Концентрация йода в моче	
Медиана (средний показатель) для популяции, мкг/л	100—300

ВЙС [12]. Этот подход означает, что практически вся соль для потребления человеком (т. е. продающаяся в магазинах в расфасованном виде и используемая в пищевой промышленности) должна быть в обязательном порядке йодирована. Йодированную соль необходимо также добавлять в корм сельскохозяйственных животных (если они не получают йода в составе специальных кормовых премиксов).

Почему для массовой профилактики ЙДЗ избрана именно соль?

Соль потребляется практически всеми людьми примерно в одинаковом количестве в течение всего года; внесение йодирующих добавок (йодата или йодида калия) не придает соли обычного вкуса или запаха; технология йодирования соли проста и доступна по невысокой цене практически всем производителям; йодирование увеличивает цену соли не более чем на 5%; контроль качества йодированной соли легко осуществлять на уровне производства, поставок, торговли и потребления.

В связи с этим ВЙС рекомендовано ВОЗ и ЮНИСЕФ в качестве универсального и высокоэкономичного метода ликвидации ЙДЗ в глобальном масштабе. Этими же организациями приняты следующие критерии ликвидации ЙДЗ (табл. 1).

Всемирный успех

В 1990 г., по оценкам экспертов ООН, только около 10% семей (домашних хозяйств) во всем мире потребляли йодированную соль. Ситуация кардинально изменилась за прошедшее десятилетие. На Международной конференции "Соль 2000" в Голландии в мае 2000 г. исполнительный директор ЮНИСЕФ К. Беллами сообщила, что в настоящее время уже 72% семей в мире потребляют йодированную соль [1]. В странах Латинской Америки этот показатель составляет 90%, в странах Азии он достигает 60—80% (при этом йодированную соль потребляют большинство жителей самых населенных стран — Китая, Индии, Индонезии, Бангладеш, Вьетнама). Даже в беднейших странах субэкваториальной Африки этот показатель в среднем составляет 40%. В связи с этим трудно найти объяснение тому, что в странах Восточной Европы, СНГ и Балтии только около 25% семей потребляют йодированную соль [8]. Большинство государств этого региона имеет необходимые технические возможности для йодирования 100% пищевой поваренной соли. Более того, во многих странах про-

блема профилактики ЙДЗ была в свое время достаточно эффективно решена. Например, только в Российской Федерации (без учета других союзных республик) производство йодированной соли в 1982 г. достигло 500 тыс. т, что полностью покрывало потребность торговли и пищевой промышленности [4]. Необходимы политические решения и государственная воля для их воплощения [3].

Прогресс в России

В России в результате мер, предпринятых Правительством и Минздравом РФ, а также благодаря серьезным усилиям предприятий соляной промышленности, получившим помощь от ЮНИСЕФ для реконструкции оборудования по обогащению соли йодом и контролю ее качества, производство йодированной соли за последние 2—3 года возросло почти в 10 раз и достигло примерно 100 тыс. т в год. Однако это количество покрывает не более 20% потребности населения страны в йодированной соли, которая составляет около 500 тыс. т в год. Одним из путей, которыми государство способно решить задачу ликвидации ЙДЗ, являются разработка необходимого законодательства и нормативных актов, а также создание эффективных механизмов его воплощения.

Нормативная база для йодирования соли в бывшем СССР

В СССР не существовало специального закона, регулирующего вопросы профилактики ЙДЗ. Единственным документом, регламентировавшим проведение профилактики ЙДЗ, являлся приказ Минздрава СССР № 37-м от 14.02.56 "Об улучшении работы по борьбе с эндемическим зобом". Этим документом были определены республики и области СССР, в которых имеются местности, неблагополучные по эндемическому зобу; организованы республиканские, областные (краевые) противозобные комитеты и диспансеры; организовано производство антиструмина и вменено в обязанность проведение групповой йодной профилактики среди детей школьного и дошкольного возраста; организована массовая профилактика ЙДЗ у населения с помощью йодированной соли.

Этот приказ сыграл огромную роль в развертывании и проведении профилактики эндемического зоба в СССР. Фактически он определил всю политику здравоохранения в этой области на последующие 40 лет. Многие из его положений вполне актуальны и сегодня. Вместе с тем этот документ регулировал профилактику ЙДЗ только в отдельных регионах страны, где проявления йодного дефицита в виде эндемического зоба были наиболее тяжелыми. В остальных территориях, где эндемический зоб не был столь выражен, система профилактики ЙДЗ отсутствовала. Между тем проблема йодного дефицита носит не региональный, а национальный характер. Недоучет этого фактора является одной из причин недостаточного внимания к проблеме ЙДЗ со стороны органов здравоохранения. Ошибочно считать, что йодный дефицит существует в соседней области и отсутствует рядом с твоим домом.

Другим важным документом, регламентирующим производство йодированной соли, явился ГОСТ 13830—91. В настоящее время этот документ в России в значительной степени пересмотрен в плане повышения качества йодирования соли. Благодаря замене нестойкого йодида калия на более стабильный йодат калия, увеличению массового содержания йода в среднем с 23 до 40 мг/кг соли качество йодированной соли резко возросло. Сроки ее хранения увеличились с 3 до 9—12 мес. На практике в настоящее время на отечественный рынок поступает принципиально новый продукт, по своему качеству полностью соответствующий международным требованиям и лучшим зарубежным стандартам [4].

В целом концепция профилактики ЙДЗ в СССР была рассчитана на чрезвычайно централизованную систему государственного управления. После распада СССР в России практически не осталось нормативно-законодательной базы для проведения программы йодной профилактики в условиях переходного периода к рыночной экономике. В результате эта программа до недавнего времени была практически полностью свернута [3].

Зарубежное законодательство

В зарубежных странах законодательство по профилактике ЙДЗ практически всегда касается производства йодированной соли и торговли ею. Нормативные акты по йодированию соли могут предусматривать:

- обязательное йодирование всей пищевой соли для потребления человеком и сельскохозяйственными животными. В некоторых странах обязательное йодирование соли касается только поваренной соли, реализуемой через систему торговли; в других странах законодательство регулирует йодирование соли, используемой в пищевой промышленности. Например, в Голландии для хлебопечения производится специальная соль, содержащая в 2 раза больше йода (40 мг/кг), чем обычная соль для розничной торговли;

- добровольное йодирование соли для розничной торговли и (или) промышленной переработки пищевой продукции.

Следует отметить, что в некоторых странах (Голландия, Швейцария), несмотря на формально добровольный характер йодирования соли, практически вся соль, реализуемая для нужд населения и приготовления кормов сельскохозяйственным животным, выпускается в йодированной форме. Это обусловлено тем, что производители соли добровольно взяли на себя обязанность производить в основном йодированную соль.

Для стран, где ЙДЗ представляют собой серьезную угрозу национальному здравоохранению, наиболее адекватным подходом, обеспечивающим население йодированной солью и тем самым гарантирующим ликвидацию ЙДЗ, является обязательное йодирование соли для розничной торговли, пищевой промышленности и сельскохозяйственных животных. Эта концепция активно поддерживается такими международными организациями, как ВОЗ и ЮНИСЕФ [1, 11, 12].

Что касается соединений йода, используемых для йодирования соли, то за рубежом наиболее часто для этих целей используют йодид (KI) либо йодат (KIO_3) калия. Следует отметить, что йодат калия имеет несомненные преимущества перед йодидом в плане стабильности, что обеспечивает более длительное хранение йодированной соли, ликвидирует необходимость использования стабилизаторов, снижает требования к упаковке йодированной соли и тем самым делает ее более дешевой [8]. Поэтому именно это соединение рекомендуется для обогащения соли йодом. Специальная экспертная комиссия ФАО/ВОЗ отметила, что йодат калия более предпочтителен для йодирования соли, чем йодид калия, вследствие большей стабильности, особенно в условиях жаркого, влажного и тропического климата [12].

Различия существуют и по количеству добавляемого в соль йода. Чаще всего законодательство (стандарты) определяет массовое число атомарного йода (в мг на 1 кг), а не количество йодирующей добавки, вносимой в соль. Это связано с тем, что для йодирования соли могут использоваться разные субстанции, массовое содержание йода в которых заметно различается. Как уже упоминалось выше, бывший советский стандарт предусматривал внесение 23 ± 11 мг йода на 1 кг соли. В ряде европейских стран, где распространенность ЙДЗ сравнительно невелика, используются более низкие дозы йода (от 5 до 20 мг/кг), а в США и Канаде доза вносимого йода, напротив, заметно выше — от 70 до 100 мкг/кг. В зависимости от климатических условий, в которых производится и хранится йодированная соль, ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD рекомендуют внесение от 30 до 40 мг йода на 1 кг соли [8, 12]. В последние годы ряд стран пересмотрели нормативы йодирования соли в сторону увеличения (Польша, Хорватия, Швейцария, Болгария). В России, Украине и Беларуси технические условия предусматривают внесение 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли, преимущественно в виде йодата калия.

Нормативная база для йодирования соли в России и перспективы ее совершенствования

Для разработки эффективной государственной политики по ликвидации ЙДЗ необходима законодательная и нормативная поддержка. Эффективным путем мог бы стать закон (или дополнительные статьи к уже имеющимся законам), который бы определил обязательный порядок йодирования соли. Однако подготовка и продвижение законов или поправок через Федеральное собрание являются достаточно длительным процессом. На промежуточных этапах большое значение могут иметь правительственные постановления, распоряжения глав отдельных министерств и ведомств (например, постановления главного государственного санитарного врача). Так, Правительством Российской Федерации от 05.10.99 было принято постановление № 1119 "О мерах по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода". Данный документ имеет большое значение, так как определяет приоритетный характер мер по профилактике ЙДЗ (далеко не по каждому заболеванию Правительство РФ принимает отдельное по-

Таблица 2

Резюме модели закона по ликвидации ЙДЗ

Преамбула	Обоснование закона
Часть 1	Введение; применимость и исключения; определения
Часть 2	Общие положения; йодирование соли; запрещение импорта производства, упаковки, рекламирования, транспортировки, хранения, продажи или экспорта соли без соблюдения требований положений; лицензирование производителей, импортеров и продавцов; контроль качества; упаковка; маркировка и рекламирование; транспортировка и хранение; инспекции и проверки
Часть 3	Штрафные санкции и процедуры
Часть 4	Специальное обращение с йодированной солью, стандартизация, срок вступления в силу, отмена и договоренности, в том числе международные

становление). Вместе с тем этим документом определен добровольный характер программы йодирования соли и в нем отсутствует конкретный механизм воплощения программы, что значительно снижает ее эффективность. Ограниченные возможности имеет и Минздрав РФ.

Например, принятое в 1998 г. главным государственным санитарным врачом постановление о запрете ввоза в Россию нейодированной соли было отменено из-за вмешательства Министерства юстиции, которое усмотрело в нем превышение полномочий должностного лица, поскольку ограничения прав граждан могут вводиться только Федеральным законом. Таким образом, государства, принявшие политическое решение о ликвидации ЙДЗ, в идеале должны закрепить это решение законодательным путем. Только закон, принятый в установленном порядке и предусматривающий четкие механизмы реализации, способен защитить население страны от угрозы дефицита йода и реализовать его право на здоровую и полноценную жизнь. Резюме модели закона по контролю и профилактике ЙДЗ представлено в табл. 2.

Международные договоры

Торговля солью не знает границ. Международные договоры ставят целью регулировать и гармонизировать законодательства отдельных стран для достижения совместных целей. В настоящее время Европейский союз разрабатывает унифицированное законодательство по йодированию соли. По решению Совета министров здравоохранения стран СНГ был подготовлен и предварительно согласован проект договора по профилактике ЙДЗ. Можно надеяться, что этот документ будет разработан и принят, что будет способствовать дальнейшим успехам профилактики ЙДЗ на национальном и международном уровнях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belamy C. The State of the World's Children 2000. — New York, 2000. — P. 82.
2. Bleichrodt N., Born M. // The Damaged Brain of Iodine Deficiency / Ed. J. Stanbury. — New York, 1994. — P. 195—200.
3. Gerasimov G. // Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States / Eds F. Delange et al. — Geneva, 1998. — P. 7—13.
4. Gerasimov G., Apanasenko B., Kubasov V., Shishkina A. // Proceedings of the 8-th World Salt Symposium 2000. — Amsterdam, 2000. — P. 216—221.
5. Grant J. The State of the World's Children 1995. — New York, 1995. — P. 16.
6. Hetzel B. // Lancet. — 1983. — N 8359. — P. 1126—1129.
7. Maberly G. // J. Nutr. — 1994. — Vol. 124. — P. 1473—1478.
8. Mannar V. // Proceedings of the 8-th World Salt Symposium 2000. — Amsterdam, 2000. — P. 21—26.
9. United Nations: World Declaration and Plan of Action from the World Summit for Children. — New York, 1990. — P. 33.
10. World Health Assembly: WHO Sets Out to Eliminate Iodine Deficiency Disorders. — Geneva, 1999.
11. World Health Organization. Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders. — Geneva, 1993.
12. World Health Organization. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control through Salt Iodization. — Geneva, 1994.

Поступила 09.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 618.19-008.846.821.5-074

Т. Е. Таранушенко, Л. А. Щеплягина, И. Ю. Трифонова

ЙОДНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ПРИРОДНОЙ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ

Красноярская государственная медицинская академия, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Изучены показатели потребления йода новорожденными в ранний неонатальный период. Фактическое получение йода с молозивом матери составило в среднем $5,1 \pm 0,3$ мкг/сут при должноствующем йодном потреблении $8,3 \pm 0,1$ мкг/сут. Расчетный показатель йодного обеспечения новорожденного, который определялся как соотношение между фактическим и должноствующим потреблением йода, — 61,7%, дополнительно подтвердил низкую обеспеченность йодом в ранний неонатальный период. Суточное количество йода с молозивом можно расценивать как адекватное только у 7,7% новорожденных, у 92,3% обследованных получение йода было недостаточным. Степень сниженного йодного потребления была различной, важно, что у 28,8% новорожденных суточное количество потребляемого йода было менее 50% должноствующей нормы.

Dietary iodine intake values in early neonatal period were studied. The actual iodine intake with maternal colostrum averaged 5.1 ± 0.3 µg/day (the recommended daily dietary iodine allowance being 8.3 ± 0.1 µg/day). The calculated neonatal iodine provision value (61.7%) estimated as an actual and recommended dietary iodine intake ratio was additional evidence for low iodine provision in early neonatal period. The daily colostrum iodine intake may be regarded as adequate only in 7.7% of the neonatal infants, in 92.3% of the examinees, iodine intake was insufficient. The degree of decreased iodine intake was varying; an important point is that in 28.8% of the neonates, the daily amount of ingested iodine was less than 50% of the recommended allowance.

Йодное обеспечение было в равной степени неудовлетворительным и не имело существенных различий как у новорожденных от матерей с диффузным эндемическим зобом, так и у детей от матерей с неизменной щитовидной железой. Выполненные исследования позволяют предполагать нарастание йодного дефицита с возрастом при отсутствии адекватной профилактики.

Iodine provision was equally inadequate and there were no great differences both in neonatal babies from mothers with diffuse endemic goiter and in those from mothers with the normal thyroid. The study suggests that iodine deficiency will increase with age if there is no adequate prevention.

Основной биологической функцией йода является участие в образовании тиреоидных гормонов. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) влияют на образование нервных клеток, их миграцию, рост нервных стволов, синаптогенез, миелинизацию и позволяют интеллектуальному развитию достигнуть генетически детерминированного потенциала. Дефицит йода снижает общую познавательную способность населения, поэтому является проблемой не только медицинской, но и социальной [7, 10].

Йод относится к жизненно важным микроэлементам, которые не накапливаются в организме и должны постоянно восполняться с пищей. Материнский организм является единственным источником поступления данного микроэлемента для плода, в связи с этим достаточное йодное обеспечение беременных женщин приобретает особое значение [11]. Учитывая, что в раннем возрастном периоде единственным продуктом питания детей служит грудное молоко, необходимо, чтобы в нем содержались в достаточном количестве все питательные вещества, в том числе микроэлементы. С этих позиций адекватность йодного обеспечения как беременной, так и лактирующей женщины становится основополагающим фактором для нормального развития ребенка. Известно, что даже при голодании и уменьшении объема секретируемого молока количественный состав его у лактирующей женщины длительное время поддерживается на должном уровне за счет резервов материнского организма. Содержание йода в молоке, по мнению М. Е. Kirchgessner и соавт., является важным и надежным тестом обеспеченности организма этим микроэлементом [3].

Из отчета о совместном исследовании ВОЗ/МАГАТЭ следует, что на состав грудного молока влияют факторы окружающей среды [2]. В соответствии с международными критериями [12] Красноярский край отнесен к территориям с природным дефицитом йода средней степени тяжести [5]. Вместе с тем данные литературы об адекватности обеспечения йодом беременных, лактирующих женщин, новорожденных и детей 1-го года жизни единичные и фрагментарные [8], а исследования по определению содержания йода в молозиве с учетом природного йодного дефицита требуют продолжения и дальнейшего изучения.

Цель проведенного исследования — определение концентрации йода в молозиве лактирующих женщин и оценка йодной обеспеченности детей в ранний неонатальный период.

Материалы и методы

Обследованы 52 беременные женщины со сроком гестации 39–40 нед, поступившие в родильный дом Красноярска. Средний возраст обследо-

ванных составил $26,2 \pm 1,8$ года (возрастной интервал 17–39 лет). В зависимости от степени увеличения ЩЖ выделены 2 группы обследованных (табл. 1): в 1-ю группу вошли 27 беременных с неизменной ЩЖ, во 2-ю — 25 женщин с диффузным эутиреоидным зобом. У всех обследованных функциональное состояние ЩЖ расценивалось как эутиреоидное. К моменту поступления в родильный дом адекватная йодная профилактика не проводилась ни в одном случае.

Содержание йода оценивали в молозиве каждой женщины, собранном на 3-и сутки после родов. Концентрацию йода определяли в Международном центре биотической медицины (Москва) методом доктора А. В. Скального с использованием атомной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектропии (ИСП-МС) [4].

При анализе полученных данных использовали перцентильный метод, который позволил выделить группу женщин с "критически" низкими значениями йода в молозиве, при этом в качестве пограничного "отсекающего" уровня взято значение 25-го перцентиля (см. табл. 1).

Обеспеченность йодом новорожденных оценивали с учетом следующих показателей (табл. 2): 1) суточный объем молозива, потребляемого каждым новорожденным на 5-е сутки жизни (расчет проводили по формуле Зайцевой); 2) фактическое йодное потребление (ФИП) рассчитывали по суточному объему молозива, получаемого каждым новорожденным, с учетом содержания йода в молозиве матери; 3) должествующее йодное потребление (ДИП) рассчитывали по суточному объему молозива, получаемого каждым новорожденным, с учетом рекомендаций ВОЗ и МАГАТЭ [2]; 4) показатель соотношения между фактически потребляемым йодом за сутки и должествующей суточной по-

Таблица 1
Показатели концентрации йода в молозиве лактирующих женщин

Группа обследованных женщин	Число обследованных	Концентрация йода, мкг/л				
		$M \pm m$	медиана	значения перцентилей		
				25-й	50-й	75-й
1-я	27	$25,0 \pm 1,8$ (11,9–51,0)	23,1	19,9	23,1	31,8
2-я	25	$24,6 \pm 1,6$ (11,3–42,4)	22,9	19,7	22,9	29,7
Всего...	52	$24,8 \pm 1,2$ (11,3–51,0)	23,1	19,6	23,1	31,2

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках — пределы колебаний. $M \pm m$ — среднее, $\pm$ стандартная ошибка средней.

Таблица 2

Йодное обеспечение новорожденных

Группа детей	Число детей		ФИП		ДИП, мкг/сут	ПИОН. %
			мкг/сут	мкг/кг/сут		
	абс.	%	M ± m			
1-я	15	28,8	5,4 ± 0,3* (3,5—7,3)	1,6 ± 0,1* (1,1—2,0)	13,8 ± 0,4 (11,2—16,2)	39,3
2-я	23	44,2	8,4 ± 0,3* (5,4—11,6)	2,4 ± 0,1* (2,1—3,0)	13,9 ± 0,5 (10,2—17,0)	60,1
3-я	10	19,2	10,9 ± 0,5* (9,4—15,1)	3,3 ± 0,03* (3,1—3,6)	13,3 ± 0,5 (11,6—17)	82,1
4-я	4	7,7	16,7 ± 1,5 (12,7—19,4)	4,4 ± 0,2 (4,0—5,1)	15,2 ± 0,9 (12,6—17,2)	110
Всего...	52	100	8,7 ± 0,5 (3,5—19,4)	2,5 ± 0,1 (1,1—5,1)	13,9 ± 0,2 (10,2—17,2)	61,4

Примечание. $p < 0,001$ по сравнению с 4-й группой.

требностью в данном микроэлементе — показатель йодной обеспеченности новорожденного (ПИОН).

Результаты и их обсуждение

В целом в обеих группах женщин среднее содержание йода в молозиве составило $24,8 \pm 1,8$ мкг/л (медиана 23,1 мкг/л; см. табл. 1).

Значение 25-го перцентиля, используемого в качестве пограничного значения для выявления дефицита йода, соответствовало 19,6 мкг/л. Из общего числа женщин у 13 (25%) концентрация йода в молозиве была ниже 25-го перцентиля и в среднем составляла $15,1 \pm 2,4$ мкг/л, у 39 (75%) содержание йода превысило "отсекающее" значение и в среднем соответствовало $28,1 \pm 1,2$ мкг/л.

При анализе данных показателей по выделенным группам установлено, что у женщин 1-й группы с неизменной ЩЖ среднее значение и медиана йода в молозиве составили $25,02 \pm 1,8$ и 23,1 мкг/л соответственно; значения содержания йода ниже 25-го перцентиля имели 6 (22,2%) обследованных. У женщин 2-й группы с диффузным эутиреоидным зобом среднее значение и медиана йода в молозиве составили $24,6 \pm 1,8$ и 22,9 мкг/л соответственно; концентрация йода ниже 25-го перцентиля зарегистрирована также у 6 (24%) женщин. В рассматриваемых группах не выявлено статистически значимых различий по содержанию йода в молозиве.

Учитывая отсутствие сведений о количественном содержании йода в грудном молоке по Российской Федерации, сравнение полученных показателей проводили с зарубежными данными [9] с учетом рекомендаций ВОЗ и МАГАТЭ [2]. В литературе нет обобщенных данных о концентрации йода в молозиве. Однако известно, что концентрация йода в грудном молоке в соответствии с исследованиями ВОЗ и МАГАТЭ составляет в среднем 40 мкг/л (рекомендации касаются зрелого молока). По нашим данным, только у 7,7% женщин (по 2 человека в каждой группе) содержание йода в молозиве соответствовало 40 мкг/л или превышало эту цифру, а "критически" низкие концентрации йода (ниже 25-го перцентиля) регистрировались у 25%

обследуемых. Известно, что концентрация всех микроэлементов в молозиве выше и закономерно снижается при переходе в зрелое молоко [1]. В связи с этим полученные данные свидетельствуют о недостаточном йодном обеспечении обследованных и позволяют предполагать, что в последующем, при переходе молозива в зрелое молоко и при отсутствии адекватного йодного восполнения (йодной профилактики), недостаток содержания данного микроэлемента в грудном молоке будет нарастать. Отсутствие существенных различий в содержании йода у женщин с неизменной ЩЖ и с диффузным эутиреоидным зобом, что отражено в работах зарубежных исследователей [13], можно объяснить значительным напряжением адаптационных механизмов, которые в большей степени направлены на адекватное обеспечение данным микроэлементом новорожденного и в меньшей степени зависят от размеров ЩЖ.

Оценку состояния обеспеченности йодом новорожденных проводили с учетом фактического и должностного количества потребляемого йода с молозивом (см. табл. 2).

ФИП рассчитывали по концентрации йода в молозиве матери с учетом суточного объема молозива, потребляемого на 5-е сутки. В среднем ФИП составило $8,7 \pm 0,5$ мкг/сут, что соответствовало $2,5 \pm 0,1$ мкг/кг/сут. Сравнение фактического суточного потребления йода с учетом массы новорожденных каждой группы проводили с учетом рекомендаций Национального комитета по питанию США, согласно которым новорожденные должны получать 5–6 мкг/кг йода в сутки [6].

ДИП определяли по концентрации йода в молоке, рекомендуемой ВОЗ и МАГАТЭ с учетом суточного объема молозива, получаемого новорожденными на 5-й день жизни. Этот показатель составил в среднем $13,9 \pm 0,2$ мкг/сут.

ПИОН, составляющий 61,4%, позволяет утверждать, что количество йода, получаемого ребенком с молозивом, не соответствует потребности. ПИОН был проанализирован в пределах заданных интервалов и позволил выделить 4 группы новорожденных из 52 обследованных. В 1-ю группу включено 15 (28,8%) детей, у которых суточное количество получаемого йода с молозивом составляло менее 50 % от должностной потребности; при этом среднее значение ДИП составило $13,8 \pm 0,4$ мкг/сут, среднее ФИП — $5,4 \pm 0,3$ мкг/сут или $1,6 \pm 0,1$ мкг/кг/сут. Во 2-ю группу вошли 23 (44,2%) новорожденных, получавших 50–75% необходимого йода; в данной группе при среднем значении ДИП $13,9 \pm 0,5$ мкг/сут ФИП составило $8,4 \pm 0,3$ мкг/сут или $2,4 \pm 0,1$ мкг/кг/сут. В 3-й группе, насчитывающей 10 (19,2%) детей, при среднем ДИП $13,3 \pm 0,5$ мкг/сут ФИП находилось в пределах 75–99% от должностного значения и соответствовало $10,9 \pm 0,5$ мкг/сут или $3,3 \pm 0,03$ мкг/кг/сут. В 4-й группе, состоящей из 4 (7,7%) новорожденных, получение йода с молозивом отвечало должностной потребности (ДИП составила $15,2 \pm 0,9$ мкг/сут, ФИП — $16,7 \pm 1,5$ мкг/сут или $4,4 \pm 0,2$ мкг/кг/сут).

В соответствии с полученными значениями суточного количества йода, получаемого с молозивом,

можно расценивать как адекватное только у 7,7% новорожденных (4-я группа), у 92,3% обследованных (1—3-я группа) получение йода было недостаточным. Степень сниженного йодного потребления была различной; важно, что у 15 (28,8%) из 48 детей (1-я группа) суточное количество йода было менее 50% от должествующей нормы.

В результате проведенного исследования был выявлен только 1 новорожденный (из 4-й группы), у которого ФИП на 1 кг массы тела соответствовало рекомендациям Национального комитета по питанию США (5—6 мкг/кг/сут) и составило 5,1 мкг/кг/сут [6].

Полученные данные показали, что большинство обследованных новорожденных не получают адекватного количества йода уже в раннем неонатальном периоде. Можно предполагать, что при отсутствии проведения йодной профилактики лактирующим женщинам йодная недостаточность у новорожденных будет нарастать.

Ведущей причиной развития йоддефицитного состояния как у женщин, так и у новорожденных следует считать природную йодную недостаточность средней степени тяжести в Красноярском крае.

Таким образом, полученные данные позволили впервые определить по содержанию йода в молозиве обеспеченность данным микроэлементом лактирующих женщин и новорожденных, проживающих в условиях йодного дефицита средней степени тяжести, и подтвердить необходимость проведения профилактических мероприятий в рассматриваемых группах.

Выводы

1. У 92,3% лактирующих женщин, проживающих в условиях йодного дефицита средней степени тяжести, выявлено сниженное содержание йода в

молозиве в ранний послеродовой период; при этом концентрация йода в молозиве не зависела от степени увеличения ЩЖ обследованных.

2. Выявленные низкие концентрации йода в молозиве и известное закономерное снижение уровня всех микроэлементов при переходе молозива в зрелое молоко позволяют предполагать последующее нарастание йодного дефицита в отсутствие необходимой профилактики.

3. У 92,3% обследованных детей выявлены низкие значения ПИОН, свидетельствующие о недостаточном обеспечении йодом в ранний неонатальный период; при этом у 28,8% детей потребление йода с молозивом составляет менее половины от должествующей нормы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова И. В. // Педиатрия. — 1986. — № 2. — С. 68—71.
2. Микроэлементы в грудном молоке: отчет о совместном колаборативном исследовании ВОЗ/МАГАТЭ. — Женева; Вена, 1991. — С. 87—102.
3. Микроэлементозы человека / Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А. и др. — М., 1991. — С. 237—254.
4. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). — М., 1999. — С. 14—16.
5. Таранушенко Т. Е., Догадин С. А., Панфилов А. Я., Манчук В. Г. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — № 2. — С. 19—24.
6. Шабалов Н. П. Неонатология. — 2-е изд. — СПб., 1997. — Т. 1. — С. 196—198.
7. Aghini Lombardi F. A., Pinchera A., Antonangeeli L. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18, N 1. — P. 57—62.
8. Ares S., Quero J., Duran S. et al. // Arch. Dis. Childh. — 1994. — Vol. 71, N 3. — P. 184—191.
9. Boehles H., Aschenbrenner M., Roth M. et al. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 71, N 1. — P. 13—20.
10. Delange F. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 1. — P. 107—128.
11. Glinioer D. // The Thyroid and Iodine: Merck Europe Thyroid Symposium. — Warsaw, 1996. — P. 129—145.
12. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control through Salt Iodization. — Geneva, 1994.

Поступила 13.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-006.5-02:546.151-008.64(571.1)

Л. А. Суплотова, Н. В. Шарофилова, М. Р. Некрасова, В. В. Губина, И. Г. Лузина,
Л. Н. Крестина, Г. А. Осадченко, Е. Б. Храмова, Е. Ф. Туровина

МОНИТОРИНГ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

Тюменская медицинская академия

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) представляют собой важнейшую медико-социальную проблему [2, 10]. По мнению экспертов ВОЗ, следствием йодной недостаточности являются необратимые церебральные нарушения у плода и новорожденного от снижения интеллекта легкой степени до тяжелых форм эндемического кретинизма [3, 8]. У женщин в эндемичных областях страдает репродуктивная функция — увеличивается количество выкидышей и мертворождений, повышается перинатальная и детская смертность [10].

Прекращение йодной профилактики в Российской Федерации, высокая интенсивность миграци-

онных процессов способствуют росту ЙДЗ и определяют необходимость проведения эпидемиологического исследования на территории Тюменской области. Ликвидация йодного дефицита требует эффективной программы профилактики и системы мониторинга.

Материалы и методы

В соответствии с "Рекомендациями по контролю за заболеваниями, вызванными дефицитом йода" (1992 г.), рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (1992 г.) и Международно-

го совета по контролю за йоддефицитными заболеваниями (ICCIDD) с 1994 по 1996 г. проведены крупномасштабные эпидемиологические исследования в Ямало-Ненецком (ЯНАО), Ханты-Мансийском (ХМАО) автономных округах, южных районах Тюменской области и Тюмени. Работу проводила экспедиционным методом бригада врачей, в состав которой входили эндокринолог, педиатр, врач функциональной диагностики. Было обследовано 15 272 человека, из них 13 525 детей и 1747 взрослых.

Для характеристики эндемического процесса в регионе проводили УЗИ щитовидной железы с оценкой ее объема. Увеличение щитовидной железы свыше возрастной нормы расценивалось как зоб. В качестве нормативных были взяты показатели объемов щитовидной железы у детей и взрослых, проживающих в условиях адекватного обеспечения йодом [8,9]. Тяжесть йодного дефицита оценивали методом определения концентрации йода в разовых порциях мочи на проточном спектрофотометре с микропроцессором System 103 ("Ciba Corning", Англия) и применением церий-арсенитового метода в лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН (руководитель — доктор мед. наук Б. П. Мищенко). Дополнительно определяли уровень ТТГ у 65 955 новорожденных, родившихся с 01.08.94 по 31.12.96. Использовали иммунодиагностическую систему "Дельфия" (DELFA Neonatal h TSH kit). Уровень ТТГ определяли в лаборатории Областного центра планирования семьи и репродукции (главный врач В. М. Жернаков).

Оценку степени тяжести зобной эндемии проводили по современным критериям, предложенным ВОЗ/ICCIDD.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время наиболее надежным методом выявления дефицита йода является определение его экскреции с мочой. Поскольку между суточной экскрецией йода с мочой и концентрацией его в разовых порциях существует прямая корреляция [7], в нашей работе использовали определение уровня йода в разовой порции мочи. Полученные данные свидетельствуют о снижении экскреции йода с мочой у подавляющего большинства обследованных (77%), причем у детей ЯНАО уровень йода в моче был ниже 100 мкг/л в 85,6%, у детей ХМАО — в 76,7%, у школьников юга области — в 70% случаев. По результатам исследования йодный дефицит средней тяжести выявлен в районах Приполярья, Приуралья, Полярного Урала и в сельских районах средней полосы ХМАО, в крупных городах ХМАО (Сургут, Нижневартовск, Ханты-Мансийск), а также в районах юга области и в Тюмени — легкий йодный дефицит, требующий массовой йодной профилактики.

При сравнительном анализе медианы экскреции йода с мочой на фоне профилактических мероприятий выявлено улучшение потребления йода с мочой (рис. 1). Так, в 6 из 8 обследованных районов медиана йода с мочой превышала 100 мкг/л.

Эффективность массовой профилактики йодированной солью на территории Западной Сибири

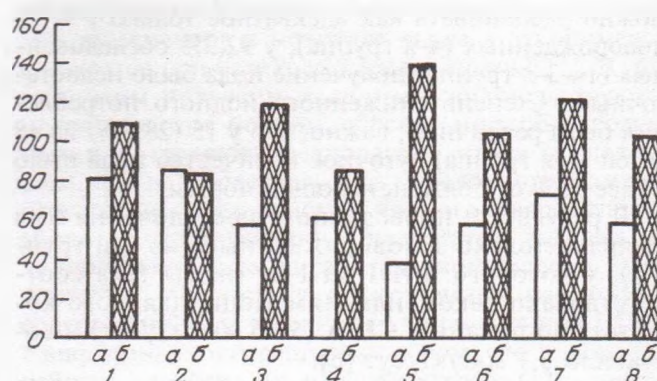


Рис. 1. Динамика медианы йодурии на фоне профилактических мероприятий в 1995 г. (а) и 1999 г. (б).

По оси ординат — медиана йодурии (в мкг/л); по оси абсцисс — населенные пункты: 1 — Тюмень; 2 — Уковск; 3 — Ялуторовск; 4 — Омутнинский; 5 — Советский; 6 — Сургут; 7 — Тобольск; 8 — Ишим.

подтверждается уменьшением медианы объема щитовидной железы и снижением частоты зоба с 30,6 до 16,5%, а также нормализацией экскреции йода с мочой в зонах легкого йодного дефицита. В районах средней степени тяжести йодного дефицита отмечается улучшение ситуации с обеспечением йодом населения, но сохраняется легкая йодная недостаточность, что требует оптимизации профилактических мероприятий.

Известно, что мониторинг показателей неонатального ТТГ, рутинно проводимый в регионах, может использоваться как чувствительный метод для распознавания в популяции риска йодного дефицита и рассматриваться в качестве критерия эффективности йодной профилактики [8].

Второй критерий тяжести йодного дефицита и частоту зоба у школьников Тюменской области оценивали с учетом зоны проживания и данных о наличии йодного дефицита. В целом по Тюменской области частота зоба по данным УЗИ достигла 30%. Проведенные УЗИ щитовидной железы у детей 9—12 лет выявили неравномерную распространенность зоба на территории Западной Сибири.

В районах Заполярья, Приполярья, Приуралья, Полярного Урала, в ряде сельских районов средней полосы и юга Западной Сибири по данным волюмометрии частота зоба составляет более 40%, достигая в отдельных районах 87,9%. В крупных городах Западной Сибири (Сургут, Нижневартовск, Салехард, Тюмень, Ялуторовск, Ишим) частота зоба составляет менее 30%.

Проведен анализ объема щитовидной железы у детей Западной Сибири по сравнению с йодонасыщенными и йоддефицитными регионами. Результаты медианы объема щитовидной железы детей Западной Сибири аналогичны показателям у детей средней полосы России (Майорова Н. М., 1995), отнесенной к йоддефицитным регионам. У школьников Восточного Казахстана, отнесенного к регионам тяжелого йодного дефицита [6], средний объем щитовидной железы в 2 раза выше объема щитовидной железы школьников Западной Сибири. Наряду с этим значимые различия прослеживаются при сравнении с объемом щитовидной желе-

Таблица 1

Средние показатели объема щитовидной железы (в мл) у детей из регионов с достаточным потреблением йода и у детей Западной Сибири

Возраст, годы	97-я перцентиль у детей из йодонасыщенных регионов	ХМАО		ЯНАО		Юг области	
		50-я перцентиль	97-я перцентиль	50-я перцентиль	97-я перцентиль	50-я перцентиль	97-я перцентиль
9	5,0	5,41	10,17	4,8	8,3	4,7	9,5
10	6,0	5,17	8,94	5,6	9,95	5,2	10,9
11	7,0	6,0	10,42	6,3	13,7	5,4	12,8
12	8,0	6,55	12,6	6,7	13,2	7,3	16,6
13	9,0	7,42	13,47	7,2	15,4	7,3	15,8
14	10,5	8,38	13,89	8,1	17,2	8,8	17,9
15	12,0	8,0	16,4	9,3	17,8	10,2	19,1

зы у детей из районов с достаточным потреблением йода (табл. 1).

Известно, что новорожденные из регионов с природным йодным дефицитом могут иметь признаки тиреоидной недостаточности, которые проявляются транзиторным повышением уровня ТТГ в крови (Nordenberg D. и соавт., 1994). Следовательно, мониторинг уровня ТТГ, выполняемый в рамках программы скрининга врожденного гипотиреоза, введенного на территории Тюменской области с 1994 г., может быть использован в качестве косвенного показателя тяжести дефицита йода в популяции. Данный метод рационален и не требует дополнительных финансовых затрат.

Согласно рекомендациям ВОЗ, территория является йоднасыщенной, если менее 3% новорожденных имеют показатель неонатального ТТГ выше 5 мЕД/л. На всех территориях независимо от умеренного или легкого йодного дефицита выявлено более 20% новорожденных с уровнем неонатального ТТГ выше 5 мЕД/л. На территориях умеренного йодного дефицита частота уровня неонатального ТТГ более 5 мЕД/л составила 34,5%.

В соответствии с современной классификацией тяжесть йодного дефицита в Западной Сибири по уровню неонатального ТТГ оценивается как средней степени выраженности.

Уровень 95-ой перцентили у новорожденных Западной Сибири превышает данный показатель у новорожденных в йоднасыщенных регионах (Новый Южный Уэльс) в 7 раз, в йоддефицитных регионах легкой степени (Южная Польша) — в 2 раза.

Полученные в результате крупномасштабного исследования данные свидетельствуют о том, что Западная Сибирь является регионом йодного дефицита. Тяжесть йодного дефицита неравномерная — от умеренной в районах Заполярья, Приполярья, Полярного Урала и в некоторых сельскохозяйственных районах средней полосы Западной Сибири до легкой в крупных городах и ряде районов юга области.

Профилактика йоддефицитных заболеваний на территории Тюменской области

На основании полученных эпидемиологических данных и в соответствии с постановлением главно-

го государственного санитарного врача РФ было издано распоряжение губернатора Тюменской области "О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом йода" от 30.10.97, что явилось началом проведения массовой йодной профилактики в городах и районах области. Носителем йода выбрана пищевая поваренная соль.

В 1998 г. в России принят новый стандарт на йодированную поваренную соль, который предполагает внесение 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли в виде йодата калия. Использование йодата калия повышает качество йодированной соли, увеличивает сроки ее хранения и реализации. При правильной технологии йодирования соли невозможно передозировать йод и тем самым вызвать какие-либо осложнения.

Для каждой территории области проведены расчеты потребности в йодированной соли (согласно рекомендациям Института питания РАМН).

Потребность юга области в йодированной соли составляет 2963,379 т.

На органы областного санэпиднадзора возложен контроль за наличием йодированной соли в ассортименте торгующих организаций и за качеством поступающей йодированной соли. По данным 1999 г. контроль содержания йода в йодированной соли проводился в 11 территориях юга области. Исследовано 154 образца соли, содержание йода колеблется от 25 до 50 мг/кг. Под особым контролем санитарной службы находится обеспеченность йодированной солью детских дошкольных учреждений, школ, лечебно-профилактических учреждений.

Мониторинг состояния йодного дефицита на фоне профилактических мероприятий

За период с 1998 по 2000 г. бригадой врачей в составе эндокринолога и врача функциональной диагностики проведено изучение состояния йодного дефицита в динамике в процессе профилактических мероприятий в регионе с применением традиционных методов контроля (частота зоба, экскреция йода с мочой) по сравнению с данными неонатального ТТГ.

Объектами повторного исследования были выбраны 2 района ХМАО, в которых до проведения профилактических мероприятий был выявлен умеренный (г. Советский) и легкий (Сургут) дефицит йода, а также Тюмень и южные районы области (Тобольск и Ишим, близлежащие поселки — Прииртышский и Гагарино) с легким йодным дефицитом. Обследовано 820 школьников в возрасте от 9 до 13 лет.

Таблица 2

Частота выявления уровня неонатального ТТГ более 5 мЕД/л в 1994 и 1999 гг. (в %)

Территория	1994 г.	1999 г.
ЯНАО	29	21,75
Приуралье	32,93	11,02
Центральная часть Среднего Приобья	34,93	7,32
Восточная часть Среднего Приобья	29,1	18,26
Юг области	38,1	19,12
Тюмень	43,6	18,72

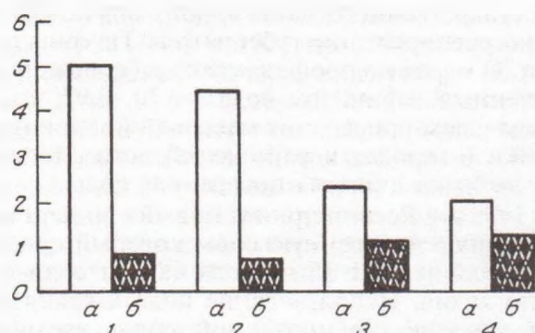


Рис. 2. Частота выявления уровня неонатального ТТГ более 20 мЕД/л в 1994 г. (а) и 1998 г. (б).

По оси ординат — частота выявления (в %) уровня неонатального ТТГ; по оси абсцисс — населенные пункты: 1 — Сургут; 2 — Советский; 3 — юг области; 4 — Тюмень.

Динамическое наблюдение в процессе профилактических мероприятий свидетельствует о снижении частоты выявления уровня ТТГ у новорожденных выше 5 мЕД/л: 1994 г. — 34,3%, 1998 г. — 16,4% ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Йодный дефицит на территории часто сопровождается транзиторной гипертиротропиемией (Delange F., 1996). Уровень неонатального ТТГ более 20 мЕД/л используется как пороговое значение скрининга для врожденного гипотиреоза.

При сравнении показателей частоты выявления уровня неонатального ТТГ более 20 мЕД/л за 1994—1998 гг. отмечена положительная динамика: 1994 г. — 3,4%, 1998 г. — 0,95% ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Выводы

1. Согласно современным международным критериям, территория Западной Сибири является зоной йодного дефицита.

2. Для проведения профилактических программ с целью ликвидации йодного дефицита на территории Западной Сибири необходима постоянно функционирующая система мониторинга.

3. Показатели неонатального ТТГ являются объективными критериями эффективности профилактических мероприятий, экономически более выгодны по сравнению с традиционными методами контроля (частота зоба, экскреция йода с мочой).

4. В результате профилактических мероприятий отмечается тенденция к нормализации потребления йода населением, а в целом выраженность йодного дефицита на территории Тюменской области уменьшилась со средней степени тяжести до легкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. // Тиреоид России. — 1997.
2. Данн Дж. Т. // Ликвидация заболеваний, связанных с дефицитом йода: Международный симпозиум. — Ташкент, 1991. — Ч. 1. — С. 69—74.
3. Дедов И. И. // Пробл. эндокринолог. — 1992. — № 3. — С. 6—15.
4. Касаткина Э. П. // Материалы I Московского съезда эндокринологов. — М., 1997.
5. Кенжебаева М. Б. Современное состояние йоддефицитных заболеваний в средней полосе России и Восточном Казахстане: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
6. Суплотова Л. А. и др. // Клин. мед. — 1998. — № 1. — С. 38—39.
7. Суплотова Л. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 19—21.
8. Delange F. // Thyroid Int. — 1994. — N 3. — P. 3—7.
9. Gutekunst R., Becker W. // Dtsch. med. Wschr. — 1988. — Bd 113. — S. 1109—1113.
10. Hetzel B. S., Pandav C. S. Delhi. — Oxford, 1995.

Поступила 21.05.01

© Н. А. ПЕТУНИНА, 2002

УДК 616.441-002-092:612.017.11-036.1-07-08

Н. А. Петунина

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является одним из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), с момента описания которого японским хирургом Хашимото прошло более 80 лет. Вместе с тем до настоящего времени в отношении АИТ имеется ряд нерешенных проблем: этиология и патогенез заболевания недостаточно ясны; нет единой общепринятой классификации АИТ; нет четких критериев диагноза; патогенетическая терапия заболевания отсутствует, а подходы к симптоматической терапии неоднозначны.

В настоящее время под АИТ понимают хроническое органоспецифическое заболевание ЩЖ, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани, возникающей за счет аутоиммунных факторов [5].

Не вызывает сомнения, что АИТ — это генетически обусловленное заболевание, реализующееся

при воздействии факторов окружающей среды. Наблюдения за разнояйцевыми близнецами свидетельствуют об одновременном возникновении у них АИТ в 3—9% случаев, а у однояйцевых близнецов — в 30—60% наблюдений. Генетическая предрасположенность к развитию АИТ подтверждается фактом ассоциации его с определенными антигенами системы HLA; чаще с HLA DR₃ и DR₅. По данным японских исследователей, наибольший риск возникновения АИТ связан с антигенами HLA DQW₇. Необходимо отметить, что антигены системы HLA являются маркерами ряда аутоиммунных заболеваний, поэтому рассматривать их в качестве "гена болезни" нельзя. Речь может идти лишь о врожденной предрасположенности к определенному типу аутоиммунных реакций.

Риск развития АИТ во многом определяется возрастом и полом пациента. Соотношение женщин и мужчин, страдающих АИТ, в возрасте 40—50 лет составляет 10—15:1; у детей на 3 больных девочек приходится 1 мальчик. АИТ редко встречается у детей моложе 4 лет, максимум заболеваемости у них приходится на середину пубертатного периода. Распространенность АИТ у детей составляет 0,1—1,2%, у женщин старше 60 лет она достигает 10%.

Помимо пола и возраста, существенную роль в развитии АИТ играют факторы внешней среды. В литературе дискутируется вопрос о зависимости между потреблением йода и риском развития тиреоидита. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что длительный прием избыточного количества йода может привести к увеличению частоты АИТ у лиц, имеющих к нему генетическую предрасположенность. Речь идет об очень высоких дозах йода — десятках и сотнях миллиграммов. Вместе с тем нет оснований считать, что восполнение нормальной потребности в йоде (100—200 мкг/сут) может увеличивать частоту аутоиммунной патологии у здоровых лиц. Обсуждается возможная роль стимуляции аутоиммунного процесса в ЩЖ под влиянием лития, интерферона, воздействия ионизирующей радиации, а также ряда инфекционных агентов.

R. Volpe в 1977 г. была предложена гипотеза развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ, разработанная на основе клональной-селекционной теории Бернета (1959). Она состоит в следующем: заболевание обусловлено частичным дефектом иммунологического надзора, что связано со специфическим дефицитом Т-лимфоцитов-супрессоров. Этот дефект допускает выживание "запрещенного" клона органоспецифических Т-лимфоцитов, появляющихся в результате случайной мутации. "Запрещенный" клон Т-лимфоцитов взаимодействует с комплементарными органами антигенами, оказывая повреждающее действие на клетки-мишени и запуская тем самым локализованный иммунный процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа. Антигенная стимуляция Т-лимфоцитов со стороны клеток-мишеней обуславливает реакцию бласттрансформации с последующим делением клеток. При этом выделяются медиаторы, которые также оказывают цитотоксическое действие. Т-лимфоциты-хелперы воздействуют соответствующим образом на В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и образуют антитела к тиреоглобулину (ТГ) и микросомальным белковым структурам — тиреопероксидазе (ТПО) фолликулярного эпителия. Циркулирующие антитела, кооперируясь на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-лимфоцитами-киллерами, оказывают цитотоксическое действие на клетки ЩЖ, вызывая их деструкцию, постепенное уменьшение их массы и снижение функции ЩЖ. В ответ на повреждающее действие аутоагрессии наблюдается гипертрофия ЩЖ, поддерживающая состояние эутиреоза, а иногда сопровождающаяся признаками гиперфункции. Длительный процесс аутоагрессии приводит к постепенному снижению функциональной активности ЩЖ — прогрессирующему гипотиреозу. По принципу об-

ратной связи нарастает продукция ТТГ гипофизом. В конечном итоге это приводит к образованию зоба. Изложенный выше механизм относится к гипертрофической форме тиреоидита Хашимото. Атрофическую форму АИТ связывают с эффектом блокирующих антител к рецептору ТТГ. Циркулирующие в крови аутоантитела к ТГ и ТПО не способны оказывать повреждающее действие, пока они не скооперируются с Т-лимфоцитами-киллерами, которые выделяют цитотоксические факторы, вызывающие разрушение клеток. Этот процесс носит название антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Сенсибилизированные к специфическим антигенам Т-лимфоциты высвобождают лимфокины, которые участвуют в эффекте цитотоксичности и могут непосредственно повреждать клетки-мишени. К лимфокинам относятся лимфотоксин, фактор хемотаксиса, МИФ-фактор, фактор некроза опухолей и др. Таким образом, в патогенезе АИТ участвуют и клеточный, и гуморальный компоненты иммунного ответа.

Предложено несколько вариантов классификаций АИТ, в основу которых положены различные признаки. В настоящей работе мы приводим те из них, использование которых наиболее удобно в клинической практике (табл. 1).

Как видно из представленной классификации, помимо 2 основных форм заболевания — гипертрофической и атрофической формы, А. Р. Weetman выделяет другие формы, характеризующиеся особым типом аутоиммунных реакций, — юношеский, скрытый и послеродовой тиреоидит.

Впервые АИТ у детей и подростков описал Хазард, так как в этом возрасте АИТ имеет особенности, в частности зоб Хашимото, как правило, не сопровождается развитием гипотиреоза. Это, по-видимому, обусловлено высокой способностью клеток фолликулярного эпителия к регенерации. У детей чаще встречается гиперпластическая форма с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, незначительным фиброзом и единичными клетками Гюртле. У подавляющего большинства детей (90—95%) АИТ сопровождается развитием зоба, у 5—

Таблица 1

Типы АИТ (А. Р. Weetman, 1996)

Заболевание	Течение	Проявления
Тиреоидит Хашимото (гипертрофический тиреоидит)	Хроническое	Зоб, лимфоидная инфильтрация, фиброз, гиперплазия фолликулярных клеток
Атрофический тиреоидит (первичная микседема)	Хроническое	Атрофия ЩЖ, фиброз
Ювенильный тиреоидит	Хроническое	Обычно лимфоидная инфильтрация
Послеродовой тиреоидит	Транзиторное; может быть прогрессирующий хронический тиреоидит	Небольшой зоб, лимфоидная инфильтрация
Скрытый (silent) тиреоидит	Транзиторное	Небольшой зоб, лимфоидная инфильтрация
Очаговый тиреоидит	У некоторых пациентов прогрессирующее	Находят в 20% аутопсий

10% отмечается атрофическая форма заболевания. В большинстве случаев АИТ у детей сопровождается эутиреоидным статусом, хаситоксикоз выявляется примерно у 5%, гипотиреоз — у 3—13%. На протяжении последующих 5 лет у детей с эутиреозом в 10—20% случаев развивается гипотиреоз; в то же время у 50% АИТ исчезает.

Что касается безболевого (скрытого) и послеродового тиреоидита, то некоторые авторы, в частности Т. Singer и М. И. Балаболкин, именуют эту форму "подострым лимфоцитарным тиреоидитом", подчеркивая сходство течения заболевания с одноименной патологией, исключая болевой синдром. "Руководство по медицине" определяет бессимптомный тиреоидит как подострое заболевание, чаще всего встречающееся у женщин, нередко в послеродовом периоде; оно характеризуется небольшим увеличением ЩЖ, отсутствием ее болезненности и наличием спонтанно проходящей фазы гипертиреоза длительностью от нескольких недель до нескольких месяцев, часто сменяющейся транзиторным гипотиреозом с восстановлением в конце концов эутиреоидного статуса. Он составляет приблизительно 5% всех случаев тиреотоксикоза (Schott A. и соавт., 1988). В отличие от подострого тиреоидита не обнаруживаются антитела к вирусам и отсутствует характерный для вирусных инфекций продромальный период. Хотя патогенетические механизмы до конца не известны, большинство авторов в развитии заболевания склонны выделять аутоиммунные механизмы, о чем свидетельствуют лимфоидная инфильтрация ткани ЩЖ и повышение титра антител к ТГ и ТПО более чем у 50% больных. Безболевого тиреоидит протекает в виде 2 клинических форм: спорадический и послеродовой. Некоторые авторы обе формы трактуют как единую патологию — послеродовую форму. Пациентов необходимо наблюдать как минимум в течение 3 лет, поскольку в 10% случаев отмечаются рецидивы безболевого тиреоидита.

Т. F. Davies и N. Amino предлагают классификацию аутоиммунных заболеваний ЩЖ в зависимости от функционального состояния и ее размеров.

Классификация аутоиммунных заболеваний ЩЖ по Т. F. Davies и N. Amino (1993)

АИТ (тип 1)

- 1А. С зобом
- 1Б. Без зоба

Статус: эутиреоз, определяются антитела к ТГ и ТРО

АИТ (тип 2)

- 2А. С зобом (болезнь Хашимото)
- 2Б. Без зоба (атрофический тиреоидит)

Статус: постоянный стойкий гипотиреоз. Определяются антитела к ТГ и ТРО, в случае 2Б — ТТГ-блокирующие антитела

- 2В. Транзиторный тиреоидит

Статус: начинается как транзиторный тиреотоксикоз (повышенный уровень тиреоидных гормонов с низким поглощением радиоактивного йода), часто наблюдается переход в гипотиреоз, который может быть транзиторным. Транзиторный гипотиреоз может наблюдаться без предшествующего тиреотоксикоза. Определяются антитела к ТГ и ТРО.

Болезнь Грейвса (тип 3)

- 3А. Гипертиреоидная болезнь Грейвса
- 3Б. Эутиреоидная болезнь Грейвса
- 3В. Гипотиреоидная болезнь Грейвса

Один из вариантов клинической классификации АИТ предложила в 1999 г. Г. С. Зефирова [3].

По функциональному состоянию

- Гипотиреоз
- Эутиреоз
- Тиреотоксикоз

По размерам ЩЖ

- Гипертрофический
- Атрофический

По клиническому течению

- Латентный
- Клинический

По нозологическому признаку

- АИТ как самостоятельное заболевание
- АИТ, сочетающийся с другой тиреоидной патологией (подострым тиреоидитом, узловым зобом, эндокринной офтальмопатией)
- АИТ как компонент аутоиммунного полиэндокринного синдрома

Говоря о клинических вариантах течения заболевания, необходимо отметить, что недостаточность АИТ может быть одним из составляющих полиэндокринного аутоиммунного синдрома. Наиболее частый вариант сочетания АИТ с первичной надпочечниковой недостаточностью — синдром Шмидта. Полиэндокринные аутоиммунные синдромы разделяются на несколько типов.

Тип 1 (синдром APCCED или MEDAC). Надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, АИТ, сахарный диабет типа 1, кандидоз, дистрофия и гипоплазия ногтей и зубной эмали, витилиго, гипогонадизм, алопеция, хронический активный гепатит, аутоиммунный гастрит, синдром мальабсорбции.

Тип 2. Сахарный диабет типа 1, надпочечниковая недостаточность, АИТ, алопеция, витилиго, гипопаратиреоз.

Помимо перечисленных заболеваний, АИТ может сочетаться с пернициозной анемией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, синдромом Шегрена и др. В литературе также описаны сочетания АИТ с эндокринной офтальмопатией, болезнью Альцгеймера, с хромосомными заболеваниями (синдромы Клайнфельтера и Тернера). Описаны сочетания АИТ с другой тиреоидной патологией: у 2—5% больных с диффузным токсическим зобом, с узловым зобом, с подострым тиреоидитом.

Диагностика АИТ основывается на следующих основных клинических, лабораторных и инструментальных методах обследования: наличии характерных клинических (при нарушении функции ЩЖ) и пальпаторных (при увеличении ЩЖ) признаков; показателях функционального состояния ЩЖ; результатах ультразвукового исследования (УЗИ); наличии антител к ЩЖ; данных пункционной биопсии ЩЖ.

В целом чем больше у пациента имеется клинических, инструментальных и лабораторных признаков заболевания, тем больше вероятность наличия АИТ.

Клиника. Наиболее типичным для АИТ является наличие симптоматики гипотиреоза, реже — тиреотоксикоза. Вместе с тем эти клинические признаки очень неспецифичны, так как у большей части пациентов с АИТ имеется эутиреоз. При гипертрофической форме АИТ может определяться (пальпаторно и/или визуально) увеличение ЩЖ, которая имеет плотную, часто неоднородную структуру. Таким пациентам нередко ставится диагноз различных форм зоба.

Функциональное состояние ЩЖ. В процессе эволюции аутоиммунного процесса функция ЩЖ претерпевает стадийные изменения с частым исходом в гипотиреоз. По данным Н. А. Сакаевой (1989), гипотиреоз различной степени выраженности был диагностирован у 36,5% больных АИТ, у 40,5% больных с помощью гормонального исследования и пробы с ТРГ выявлено присутствие субклинического гипотиреоза, состояние эутиреоза было определено у 18,9% больных и лишь у 4,1% отмечалась гиперфункция ЩЖ.

У некоторой части больных АИТ в дебюте заболевания возможно наличие тиреотоксикоза, который связывают с процессом деструкции ткани ЩЖ вследствие аутоагрессии и поступлением в кровь большого количества ранее синтезированных гормонов. Другой возможной причиной транзиторного тиреотоксикоза может быть наличие антител, стимулирующих продукцию тиреоидных гормонов. Однако с уменьшением количества функционально активной ткани ЩЖ значение этих антител постепенно ослабевает. Вместе с тем в литературе имеются сообщения о том, что даже при длительно существующем гипотиреозе функция ЩЖ может спонтанно нормализоваться и даже развиться тиреотоксикоз. Подобное изменение функционального состояния ЩЖ можно объяснить появлением ранее отсутствовавших тиреоидстимулирующих антител. Другая версия заключается в том, что изначально имеющиеся блокирующие антитела к рецептору ТТГ меняют свой характер (точку приложения на рецепторах к ТТГ), становясь стимулирующими антителами. Спонтанная ремиссия гипотиреоза может отмечаться при атрофической форме АИТ, при которой гипотиреоз развивается на фоне продукции антител, блокирующих связывание ТТГ со своим рецептором. Продукция этих антител может носить временный характер. В этом случае секреция гормонов ЩЖ у больных может возвращаться к норме. Пациенты с таким "волнообразным" течением заболевания являются наиболее сложной группой, так как требуют постоянного контроля и изменения тактики лечения.

Ультразвуковое исследование ЩЖ. Данный метод дает возможность надежного определения степени увеличения или уменьшения размеров (объема) ЩЖ, безопасен для пациента, технически несложен, занимает немного времени и относительно недорог. Кардинальным ультразвуковым признаком аутоиммунных заболеваний ЩЖ является диффузное снижение эхогенности ткани. Чувствительность этого признака составляет 80—85%, что служит убедительным аргументом в пользу широкого использования УЗИ в комплексной диагностике АИТ. Вместе с тем стоит отметить, что метод

УЗИ не позволяет дифференцировать АИТ и диффузионный токсический зоб, для которого характерны те же эхографические признаки (т. е. диффузное снижение эхогенности). Поэтому заключение врача, проводящего УЗИ ЩЖ, не должно содержать в себе какого-либо диагноза, а только констатацию факта наличия диффузной гипоехогенности ткани, характерной для аутоиммунного заболевания ЩЖ.

При атрофической форме АИТ при УЗИ в проекции ЩЖ определяется очень незначительный объем гипоехогенной ткани (как правило, меньше 3 мл), что также может быть дифференциально-диагностическим признаком. Следует вновь подчеркнуть, что АИТ является клиническим диагнозом и устанавливается врачом на основании совокупности признаков, указанных выше, а не по результатам одного, казалось бы, очень информативного исследования.

Антитиреоидные антитела. АИТ является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, что было впервые доказано в 1957 г. исследователями, обнаружившими антитела к ТГ. Позже у больных АИТ были обнаружены антитела к микросомальному антигену, ко II коллоидному и клеточно-поверхностному антигенам. Антиген, против которого направлено действие микросомальных антител, представляет собой фермент — тиреопероксидазу. Антитела ко II коллоидному антигену часто обнаруживаются у больных АИТ и редко — при ДТЗ и других заболеваниях ЩЖ. Этот антиген является нейодированным белком коллоида и отличается от ТГ. Клеточно-поверхностные антитела обнаруживаются у большинства больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Установлена положительная корреляция между уровнем клеточно-поверхностных антител и антител к ТПО.

У больных АИТ, как правило, отмечается повышенный уровень антител к ТГ, ТПО и редко — повышенный уровень антител к рецептору ТТГ. С целью диагностики АИТ рекомендуется одновременно определять антитела к ТГ и ТПО. Наличие в крови обоих антител в диагностических титрах является серьезным указанием либо на наличие, либо на высокий риск развития аутоиммунной патологии.

Пункционная биопсия ЩЖ в отдельных случаях может быть использована с целью дифференциальной диагностики АИТ и других заболеваний. Однако цитологическая диагностика АИТ требует достаточного количества пункционного материала и высокой квалификации морфолога, проводящего исследование. Наиболее типичным показанием к пункционной биопсии является сочетание АИТ с узловым образованием в ЩЖ. Вместе с тем при типичной клинической симптоматике, убедительных данных лабораторных и инструментальных исследований (повышение уровня ТТГ, наличие антитиреоидных антител и др.), указывающих на наличие АИТ, в пункционной биопсии ЩЖ нет необходимости. АИТ является доброкачественным заболеванием ЩЖ и трансформация его в злокачественную патологию (за исключением весьма редкой лимфомы) крайне маловероятна. Более того, лимфоцитарная инфильтрация ткани, прилегающей к

очагу рака ЩЖ, оказывает протективное действие, снижая частоту метастазирования опухоли. Типичным морфологическим признаком АИТ является локальная или распространенная инфильтрация ЩЖ лимфоцитами. Такие очаги поражения состоят из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Лимфоциты не только контактируют с фолликулами, но и пенетрируют в цитоплазму ацинарных клеток, чего не наблюдается в нормальной ЩЖ. Характерным является также наличие больших оксифильных клеток (Ашкенази и Гюртле). С помощью электронной микроскопии на основной мембране фолликулов выявляются плотные образования, которые представляют собой отложения иммунных комплексов. Встречаются и фибробласты, особенно при атрофической форме заболевания.

I. Mizurami и Т. Michigishi (1992) по результатам гистологического исследования ткани ЩЖ выделяют 4 типа АИТ: оксифильный, смешанный, фокальный и гиперпластический. При этом авторы выявили связь между результатами гистологического исследования и функциональным состоянием ЩЖ. Показано, что частота гипотиреоза связана с наличием в тиреоидной ткани оксифильных клеток, а частота тиреотоксикоза — с наличием гиперплазии эпителия. Больные фокальным тиреоидитом обычно находятся в состоянии эутиреоза, в то время как у больных хроническим тиреоидитом смешанного типа могут выявляться все формы функционального состояния ЩЖ.

Дифференциально-диагностический поиск при АИТ необходимо проводить в зависимости от функционального состояния ЩЖ и характеристики зоба (табл. 2).

Наиболее частые ошибки при проведении дифференциального диагноза АИТ заключаются в следующем: при гипертиреоидной фазе АИТ ставится диагноз диффузного токсического зоба и назначается лечение тиреостатиками. Нередко, к сожалению, наоборот, впервые выявленный диффузный токсический зоб расценивается как гипертиреоидная фаза АИТ с последующим неадекватным лечением. При эутиреоидном зобе частой ошибкой является гипердиагностика АИТ. В то же время у лиц пожилого возраста диагностика АИТ в ряде случаев затруднена отсутствием антител к компонентам ткани ЩЖ.

На наш взгляд, пути оптимизации диагностики гипотиреоза, развивающегося в исходе АИТ, могут заключаться в следующем: проведение определения уровня ТТГ у пожилых лиц (по данным Франкенгемского исследования у лиц старше 65 лет гипотиреоз диагностирован в 14% случаев); проведение определения уровня ТТГ у лиц с гиперхолесте-

ринемией (в 10% случаев гиперхолестеринемия обусловлена наличием гипотиреоза).

АИТ не является противопоказанием к планированию беременности. Однако у беременных женщин с АИТ, даже при нормальной функции ЩЖ, возможен трансплацентарный перенос анти-тиреоидных антител. Перенос ТТГ-блокирующих антител может вызвать фетальный и неонатальный гипотиреоз. Фетальный гипотиреоз сопровождается внутриутробным замедлением роста, брадикардией, запоздалым развитием ядер окостенения. Длительность неонатального гипотиреоза обусловлена периодом выведения материнских антител из крови ребенка и обычно составляет 1—3 мес. Его наиболее важными клиническими признаками являются перенесенная беременность, длительно не проходящая желтуха новорожденных, большая масса тела при рождении. Неонатальный скрининг всех новорожденных на врожденный гипотиреоз по уровню ТТГ позволяет своевременно поставить диагноз.

Лечение. Лечение АИТ в подавляющем большинстве случаев проводится консервативно. Эффективной патогенетической терапии самого АИТ как органоспецифического аутоиммунного заболевания в настоящее время не существует. Поэтому лечение АИТ в широком смысле сводится к терапии нарушений функционального состояния ЩЖ. В гипертиреоидной фазе АИТ теоретически не следует назначать препараты тиреостатиков, а необходимо обходиться симптоматической терапией (β-адреноблокаторы).

Частым исходом АИТ является гипотиреоз, который требует адекватной заместительной терапии. Доза тироксина, требующаяся для заместительной терапии при гипотиреозе на фоне АИТ, составляет в среднем 1,6 мкг/кг в сутки или 100—150 мкг/сут. Традиционно при подборе индивидуальной терапии тироксин назначают с относительно малых доз (12,5—25 мкг), постепенно повышая их до достижения эутиреоидного состояния. Такой режим показан пациентам с сопутствующей кардиальной патологией и в возрасте старше 50 лет.

В настоящее время не существует единого мнения о необходимости использования тироксина при эутиреоидной фазе АИТ. По нашему мнению, назначение тироксина в дозе 50—75 мкг/сут (из расчета 1 мкг на 1 кг массы тела) в указанной ситуации является вполне оправданным. За счет торможения секреции ТТГ гипофизом препараты тиреоидных гормонов снижают стимуляцию ЩЖ и высвобождение антигенов из ее ткани. Блокирование избыточной секреции ТТГ также приводит к обратному развитию зоба или предупреждает его развитие. При наличии эутиреоидного зоба больших размеров необходимо с целью его редукции назначить тироксин в дозе 150—200 мкг/сут.

Таким образом, в настоящее время единственным общепризнанным методом лечения АИТ является терапия препаратами гормонов ЩЖ.

В большинстве случаев лечение АИТ носит консервативный характер. Показаниями к оперативному лечению больных с гипертрофической формой АИТ являются подозрение на сочетание АИТ с неопластическими процессами в ЩЖ и большие

Таблица 2

Трудности дифференциального диагноза при АИТ в зависимости от функционального состояния ЩЖ

Гипертиреоидная фаза АИТ	Диффузный токсический зоб
Эутиреоидная фаза АИТ	Диффузный нетоксический (эндемический) зоб
Псевдоузловые формы АИТ	Узловой зоб, рак ЩЖ

размеры зоба с объективными признаками сдавления окружающих анатомических структур.

Лечение послеродового тиреоидита направлено на коррекцию функциональных нарушений ЩЖ. Поскольку гипертиреоз при послеродовом тиреоидите связан с деструкцией ткани ЩЖ и пассивным выходом коллоида в кровь, назначение тиреостатиков нецелесообразно и чревато потенциальным риском развития гипотиреоза. Как правило, транзиторный гипертиреоз при послеродовом тиреоидите проходит самостоятельно в течение 3–5 нед. Лечение гипотиреоза проводится по обычным канонам. Через 6 мес после назначения тироксина следует сделать попытку его отмены и проверить функцию ЩЖ (не менее чем через 4–6 нед после отмены лечения). Если функция ЩЖ восстановилась, в дальнейшей терапии тироксином нет необходимости. При наличии гипотиреоза лечение тироксином следует продолжить, а через 3–6 мес сделать еще одну попытку отменить препарат. У ряда пациенток возможно развитие стойкого гипотиреоза после перенесенного послеродового тиреоидита.

У детей в возрасте 1–12 лет при гипотиреозе рекомендовано использовать тироксин в дозе 3–4 мкг/кг в сутки, у подростков — 1–2 мкг/кг в сутки до завершения роста. В последующем рекомендо-

вано временно отменить тироксин и осуществить контроль функции ЩЖ. Вопрос о необходимости повторного назначения тироксина решается в зависимости от полученных результатов исследования функционального состояния ЩЖ. Как и у взрослых пациентов, в случае субклинического гипотиреоза рекомендовано проводить терапию тироксином, при эутиреозе это необязательно (использовать тироксин только в случае необходимости редукции зоба).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы / Дедов И. И., Герасимов Г. А. и др. — М., 1994.
2. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
3. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы. — М., 1999.
4. Мельниченко Г. А., Серебрянский О. Ю. // Новый мед. журн. — 1996. — № 3–4. — С. 3–7.
5. Руководство по медицине. — Merck, 1997.
6. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999. — С. 615–623.
7. Larsen P. R., Davies T. F., Hay I. D. // William's Textbook of Endocrinology — 9-th Ed. — New York, 1998. — P. 475–479.
8. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. — New York, 1996.

Поступила 07.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.441-002-02:618.7]-092-037-07

И. О. Крихели, В. В. Потин, Н. Н. Ткаченко, Т. В. Пигина

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ПОСЛЕРОДОВОГО ТИРЕОИДИТА

Отдел эндокринологии репродукции (руководитель — проф. В. В. Потин) НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Послеродовой тиреоидит — относительно малоизученное и редко диагностируемое заболевание. По данным разных авторов [6, 12, 13, 18, 25, 28, 30], эта патология встречается у 1,1–16,7% женщин после родов. Большая вариабельность данных об эпидемиологии заболевания, возможно, связана со значительными различиями в числе обследованных женщин, неоднородностью диагностических критериев, влиянием окружающей среды и этническими особенностями. Послеродовой тиреоидит возникает в течение первых 6–8 мес после родов и сочетает в себе ряд признаков аутоиммунного тиреоидита (безболезненное уплотнение щитовидной железы, лимфоцитарная инфильтрация тиреоидной ткани, повышенное содержание антитиреоидных аутоантител в крови) и подострого тиреоидита (сниженный захват радиоактивного йода щитовидной железой, фазность течения заболевания). Считается, что гипотиреоидная фаза заболевания может трансформироваться в стойкий гипотиреоз [4, 22]. Послеродовой тиреоидит представляет собой аутоиммунную патологию, само время возникновения которой предполагает связь с изменениями в иммунной системе после родоразрешения [34]. О. Pryds и соавт. [29] считают, что послеродовой тиреоидит является ранней манифестацией хронического аутоиммунного тиреоидита (Хашимото). С

другой стороны, повышенное содержание антитиреоидных аутоантител в крови беременных женщин нередко предшествует развитию заболевания [19, 22, 27]. В отличие от подострого тиреоидита, развивающегося, как правило, после острых респираторных заболеваний и протекающего с лихорадкой, лейкоцитозом и повышенной СОЭ, при послеродовом тиреоидите эти симптомы отсутствуют. Возрастание уровня иммуноглобулинов класса G и его подклассов в крови женщин с послеродовым тиреоидитом не сопровождается изменениями в содержании IgM, IgA и IgE, что также подтверждает неинфекционную природу заболевания [20]. Различия в симптоматике и частоте встречаемости антигенов системы HLA по сравнению с хроническим аутоиммунным тиреоидитом [22, 36] дали основание считать послеродовой тиреоидит самостоятельным аутоиммунным заболеванием.

Нередко стертая клиническая картина заболевания делает невозможной диагностику послеродового тиреоидита без целенаправленного лабораторного обследования. Это диктует необходимость определения групп риска развития послеродового тиреоидита на основании изучения предрасполагающих к заболеванию факторов, выявляемых еще во время беременности. К настоящему времени не

изучена роль диффузного эутиреоидного зоба в развитии послеродового тиреоидита.

Открытой остается проблема профилактики послеродового тиреоидита. В работе С. Н. Сазоновой [3] была показана способность "субкомпенсирующих" доз тироксина уменьшать размеры щитовидной железы и реакцию гипопиза на тиролиберин у больных диффузным эутиреоидным зобом. В литературе имеются лишь единичные сообщения, ставящие под сомнение целесообразность применения тироксина для профилактики послеродового тиреоидита. Так, по данным О. Кампе и соавт. [21], применение йодида калия и тироксина после родов не предупреждает нарастания титра аутоантител к тиреопероксидазе.

Целью проводимого исследования явилось изучение патогенетических аспектов послеродового тиреоидита, диагностических критериев и прогностических факторов заболевания.

Материалы и методы

Обследованы 403 беременные женщины с различной акушерской и экстрагенитальной патологией. Первичное обследование беременных женщин проводили в I, II и III триместрах беременности при сроках от 4,5 до 40 нед. Возраст обследованных женщин варьировал от 17 до 50 лет (в среднем $27,7 \pm 2,8$ года). В динамике беременности и в течение года после родов обследовано 126 женщин.

Всем женщинам проводили исследование щитовидной железы, включающее в себя пальпаторное, эхографическое, иммунологическое и гормональное обследование. При пальпаторном исследовании размеры щитовидной железы оценивали по классификации ВОЗ (1994 г.). Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводили с использованием конвексного многоэлементного датчика (частота 5 мГц) на аппарате "Aloka-500SSD" (Япония). Измерение долей щитовидной железы проводили при продольном и поперечном сканировании. Объем щитовидной железы рассчитывали по методу J. Brunn [10]. Иммунологическое исследование включало в себя определение иммуноферментным методом антитиреоидных аутоантител в сыворотке крови: аутоантител к пероксидазе тиреоцитов (реагенты фирмы "Orgentec", Германия) и аутоантител к тиреоглобулину ("Алкор-Био", Россия). Исследование функции щитовидной железы включало в себя определение иммуноферментным методом содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови: свободного трийодтиронина (свТ₃) и свободного тироксина (свТ₄) с использованием наборов фирмы "Orgentec" (Германия), общего трийодтиронина (Т₃) и общего тироксина (Т₄) с использованием наборов фирмы "Алкор-Био" (Россия). Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью реагентов фирмы "Orgentec" (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Из 403 беременных женщин в I триместре беременности обследованы 242, во II — 130 и в III — 31 женщина. Пальпаторно диффузное увеличение щитовидной железы определялось у 57 ($14,1 \pm 1,7\%$) беременных: зоб I степени имели 46 ($11,4 \pm 1,6\%$), II степени — 11 ($2,7 \pm 0,8\%$) женщин. Щитовидная железа повышенной плотности пальпировалась у 25 ($6,2 \pm 1,2\%$) женщин. При ультразвуковом исследовании средний объем щитовидной железы в I триместре беременности составил $13,1 \pm 0,2$ мл, во II — $14,5 \pm 0,6$ мл и в III — $16,1 \pm 2,0$ мл. Таким образом, с увеличением срока беременности происходило статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение размеров щитовидной железы, не зависящее от ее исходных размеров. Считается, что увеличение щитовидной железы во время беременности может являться компенсаторной реакцией на относительный дефицит йода [16, 17]. Одним из возможных механизмов увеличения щитовидной железы во время беременности на фоне дефицита йода может быть повышение чувствительности тиреоцитов к тиреотропной стимуляции [1, 2]. Кроме того, определенную роль в этом процессе могут играть плацентарные эстрогены и тканевые факторы роста [1].

Повышенный уровень антитиреоидных аутоантител в сыворотке крови обнаружен у 65 ($16,1 \pm 1,8\%$) беременных женщин. Уровень аутоантител к тиреопероксидазе, превышающий нормальные значения (выше 40 МЕ/л), определялся у 60 ($14,9 \pm 1,8\%$) беременных женщин. Содержание аутоантител к тиреопероксидазе в их крови варьировало от 44,1 до 557,4 МЕ/л и в среднем составляло $167,9 \pm 17,4$ МЕ/л. Уровень аутоантител к тиреоглобулину, превышающий нормальные значения (выше 60 МЕ/л), обнаружен у 31 ($7,7 \pm 1,3\%$) женщины: он колебался от 63,7 до 589,7 МЕ/л и в среднем составил $250,2 \pm 31,6$ МЕ/л. С прогрессированием беременности уровень аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе статистически значимо ($p < 0,01$) снижался, что, вероятно, связано с нарастающей иммуносупрессией [8, 23, 34, 35, 37]. Распространенность повышенного содержания аутоантител к тиреопероксидазе в крови женщин в I триместре беременности (рис. 1) составляла $19,0 \pm 2,5\%$ и значимо ($p < 0,01$) превышала соответствующие показатели во II и III триместрах ($9,2 \pm 2,5$ и $6,0 \pm 4,5\%$ соответственно). Вместе с тем число женщин с повышенным уровнем аутоантител к тиреоглобулину с увеличением срока беременности оставалось почти без изменений. Это можно связать с увеличением уровня тиреоглобулина в крови во время беременности [14, 15, 33].

Среди беременных женщин с повышенным уровнем антитиреоидных аутоантител в крови диффузное увеличение щитовидной железы было выявлено у 26 ($40,1 \pm 6,1\%$): зоб I степени имели 19 ($29,2 \pm 5,7\%$), II степени — 7 ($10,8 \pm 3,9\%$) больных. Повышенный уровень антитиреоидных аутоантител статистически значимо ($p < 0,001$) чаще встречался у женщин с диффузным эутиреоидным зобом. Среди женщин с повышенным уровнем ан-

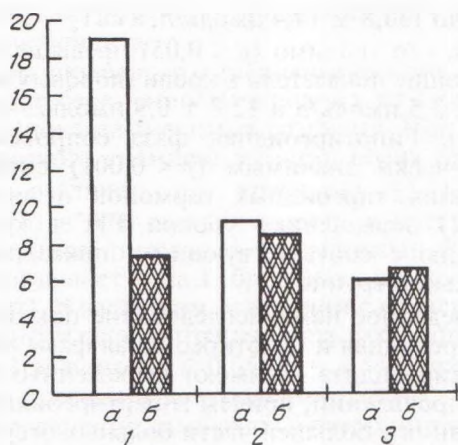


Рис. 1. Частота встречаемости антитиреоидных аутоантител в крови женщин при беременности.

По оси ординат — распространенность антитиреоидных аутоантител (%); по оси абсцисс — срок беременности: 1 — I триместр; 2 — II триместр; 3 — III триместр. Здесь и на рис. 2: а — аутоантитела к тиреопероксидазе; б — аутоантитела к тиреоглобулину.

титиреоидных аутоантител в крови значимо ($p < 0,001$) чаще встречались сопутствующие аутоиммунные заболевания ($33,8 \pm 5,1\%$) — сахарный диабет типа 1, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, нейродермит, витилиго и др., что совпадает с данными литературы [13, 19, 24, 27, 38]. В частности, сахарный диабет типа 1 наблюдался у 14 ($21,5 \pm 5,1\%$) больных с повышенным уровнем антитиреоидных аутоантител в крови, что значимо ($p < 0,001$) превышало распространенность диабета среди беременных без повышенного содержания антитиреоидных аутоантител в крови ($3,8 \pm 1,9\%$).

Функциональное состояние щитовидной железы обследованных женщин в зависимости от содержания в крови антитиреоидных аутоантител представлено в табл. 1. Контрольную группу составили 88 женщин с эутиреозом без признаков аутоиммунного поражения щитовидной железы, обследованных через 2–12 мес после родов.

У всех беременных женщин определялся эутиреоз. Функциональная активность щитовидной железы во время беременности не зависела от наличия или отсутствия антитиреоидных аутоантител в крови. Статистически значимое увеличение содержания T_4 в крови следует связать с усилением продукции тироксинсвязывающего глобулина печенью под влиянием плацентарных эстрогенов [5, 9, 16, 32]. Небольшое, но статистически значимое

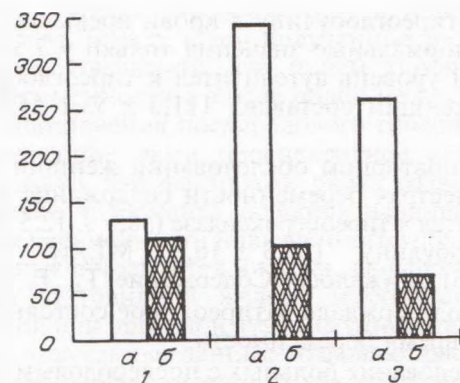


Рис. 2. Содержание антитиреоидных аутоантител (в МЕ/л) в сыворотке крови при беременности и после родов у женщин с послеродовым тиреоидитом.

1 — I триместр беременности; 2 — гипертиреоидная фаза послеродового тиреоидита; 3 — гипотиреоидная фаза послеродового тиреоидита.

увеличение уровня $свT_4$ в крови беременных женщин, по-видимому, обусловлено неспецифическим тиреостимулирующим действием хронического гонадотропина [7, 11, 14, 16].

У 14 из 126 обследованных после родов женщин развился послеродовой тиреоидит. Диагноз ставили на основании появления или усугубления иммунологических признаков аутоиммунного поражения щитовидной железы, а также фазных изменений ее функциональной активности. У 9 женщин во время беременности была выявлена патология щитовидной железы: диффузное увеличение щитовидной железы I и II степени — у 8, узловой коллоидный зоб — у 1, аутоиммунный тиреоидит — у 1. Первичное обследование, проведенное в I триместре беременности, показало, что щитовидная железа мягкоэластической консистенции пальпаторно определялась у 13 женщин, железа повышенной плотности — у 1 больной с ранее диагностированным аутоиммунным тиреоидитом; экоструктура тиреоидной ткани у 13 женщин была изоэхогенна и только у 1 женщины (с ранее диагностированным аутоиммунным тиреоидитом) визуализировалась щитовидная железа гетероэхогенной структуры с диффузно расположенными гипоэхогенными включениями. Средний объем щитовидной железы составил $17,4 \pm 2,1$ мл и колебался от 8,8 до 33,8 мл. У всех женщин уровень аутоантител к тиреопероксидазе в крови во время беременности превышал нормальные значения и в среднем составлял $132,3 \pm 24,5$ МЕ/л (рис.2). Уровень аутоан-

Таблица 1

Функциональное состояние щитовидной железы у женщин в I триместре беременности в зависимости от уровня антитиреоидных аутоантител в крови

Содержание антитиреоидных аутоантител в крови	$свT_3$, нмоль/л	T_3 , пмоль/л	$свT_4$, нмоль/л	T_4 , пмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
Аутоантитела к тиреоглобулину более 60 МЕ/л ($n = 31$)	$3,1 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,4$	$14,6 \pm 0,5^*$	$131,2 \pm 7,8^{**}$	$1,8 \pm 0,5$
Аутоантитела к тиреопероксидазе более 40 МЕ/л ($n = 60$)	$3,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,5$	$14,8 \pm 0,7^*$	$136,3 \pm 7,5^{**}$	$2,0 \pm 0,3$
Антитиреоидные аутоантитела в пределах нормы ($n = 88$)	$3,1 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	$15,1 \pm 0,8^*$	$138,7 \pm 6,1^{**}$	$1,9 \pm 0,2$
Контрольная группа (небеременные женщины) ($n = 88$)	$3,5 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$12,9 \pm 0,3$	$101,6 \pm 3,0$	$1,5 \pm 0,1$

Примечание. Звездочки — достоверность различий с показателем контрольной группы: одна — при $p < 0,01$, две — при $p < 0,001$.

тител к тиреоглобулину в крови превышал допустимые нормальные значения только у 7 женщин. Средний уровень аутоантител к тиреоглобулину в крови женщин составлял $111,3 \pm 35,1$ МЕ/л (см. рис. 2).

При повторном обследовании женщин во II и III триместрах беременности содержание в крови аутоантител к тиреопероксидазе ($58,3 \pm 12,5$ МЕ/л) и тиреоглобулину ($27,3 \pm 16,5$ МЕ/л) значительно ($p < 0,05$) снижалось. Содержание T_4 , T_3 и ТТГ в крови подтверждало эутиреоидное состояние женщин во время беременности.

Обследование больных с послеродовым тиреоидитом проводили дважды: через 2—5 мес после родов (гипертиреоидная фаза послеродового тиреоидита) и через 6—12 мес после родов (гипотиреоидная фаза послеродового тиреоидита). У всех женщин пальпаторно определялась безболезненная щитовидная железа повышенной плотности. Размеры щитовидной железы существенно не отличались от таковых при беременности. При ультразвуковом исследовании у всех женщин визуализировалась гетероэхогенная щитовидная железа с диффузными гипозоногенными включениями. Средний объем щитовидной железы в гипертиреоидной фазе послеродового тиреоидита составил $17,7 \pm 3,2$ мл, в гипотиреоидной — $17,3 \pm 2,2$ мл.

После родов произошло значительное увеличение содержания антитиреоидных аутоантител в крови женщин с послеродовым тиреоидитом (см. рис. 2). Уровень аутоантител к тиреопероксидазе в крови как в гипертиреоидной ($341,7 \pm 50,3$ МЕ/л), так и в гипотиреоидной ($258,9 \pm 61,6$ МЕ/л) стадии послеродового тиреоидита значительно ($p < 0,001$) превышал этот показатель при беременности. Повышенное содержание аутоантител к тиреоглобулину после родов определялось только у 6 женщин. Содержание аутоантител к тиреоглобулину у женщин с послеродовым тиреоидитом в среднем составило $100,8 \pm 33,3$ МЕ/л в гипертиреоидной стадии заболевания и $67,4 \pm 27,5$ МЕ/л в гипотиреоидной.

Исследование функционального состояния щитовидной железы у женщин с послеродовым тиреоидитом показало (табл. 2), что в гипертиреоидной фазе наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение содержания T_4 и $свT_4$ в крови и адекватное снижение уровня ТТГ по сравнению с показателями в контрольной группе.

Гипертиреоидная фаза была наиболее выражена у 4 больных с послеродовым тиреоидитом, уровень ТТГ в крови которых не превышал $0,2$ мМЕ/л. Содержание T_4 в их крови через 2—5 мес после родов

составило $136,8 \pm 14,4$ нмоль/л, а $свT_4$ — $25,0 \pm 2,4$ пмоль/л, что значимо ($p < 0,05$) превышало соответствующие показатели в крови здоровых женщин ($101,6 \pm 2,5$ нмоль/л и $12,8 \pm 0,9$ пмоль/л соответственно). Гипотиреоидная фаза сопровождалась статистически значимым ($p < 0,001$) снижением содержания тиреоидных гормонов и значимым ($p < 0,01$) повышением уровня ТТГ в крови по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе.

Проведенное нами исследование показало, что гипертиреоидная и гипотиреоидная фазы послеродового тиреоидита не имеют выраженных клинических проявлений, причем гипертиреоидная фаза заболевания у большей части больных отсутствует. Субклиническое течение гипертиреоидной фазы заболевания не нарушало лактации и не требовало терапии. Отсутствие жалоб у больных с послеродовым тиреоидитом объясняет крайне редкое выявление этого заболевания. Наиболее информативными диагностическими признаками послеродового тиреоидита, по данным проведенного исследования, являются гетерогенность эхоструктуры щитовидной железы, повышенное содержание антитиреоидных аутоантител в сыворотке крови и фазные изменения функционального состояния щитовидной железы, при выявлении которых имеет значение определение в сыворотке крови содержания $свT_4$, T_4 и ТТГ. Для диагностики гипотиреоидной фазы заболевания через 6 мес после родов необходимо определить размеры и эхоструктуру щитовидной железы, содержание в крови ТТГ, $свT_3$, T_3 и T_4 . При выявлении субклинических форм гипотиреоза наибольшую ценность имеет определение уровня ТТГ в крови.

Частота развития послеродового тиреоидита у женщин, у которых содержание антитиреоидных аутоантител в крови при беременности превышает нормативные значения, составляет $36,8 \pm 7,9\%$. Принимая во внимание тот факт, что распространенность повышенного уровня антитиреоидных аутоантител в крови при беременности существенно ниже ($16,1 \pm 1,8\%$), расчетная популяционная частота послеродового тиреоидита составляет $5,9 \pm 1,2\%$.

Для изучения факторов, предрасполагающих к развитию послеродового тиреоидита, все обследованные в динамике беременности и в течение года после родов женщины условно были разделены на 2 группы: основная группа — 14 женщин, у которых после родов развился послеродовой тиреоидит,

Таблица 2

Функциональное состояние щитовидной железы у женщин с послеродовым тиреоидитом в зависимости от фазы заболевания

Фаза заболевания	$свT_3$, пмоль/л	T_3 , нмоль/л	$свT_4$, пмоль/л	T_4 , нмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
Гипертиреоидная ($n = 14$)	$4,1 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,3$	$18,9 \pm 2,6^*$	$130,4 \pm 12,6^*$	$0,9 \pm 0,2^{**}$
Гипотиреоидная ($n = 14$)	$2,8 \pm 0,1^{***}$	$1,2 \pm 0,1^{***}$	$7,6 \pm 0,5^{***}$	$54,2 \pm 7,3^{***}$	$14,2 \pm 5,3^{**}$
Контрольная группа ($n = 88$)	$3,5 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$12,9 \pm 0,3$	$101,6 \pm 3,0$	$1,5 \pm 0,1$

Примечание. Звездочки — достоверность различий с показателем контрольной группы: одна — при $p < 0,05$, две — при $p < 0,01$; три — при $p < 0,001$.

и контрольная группа — 112 женщин без послеродового тиреоидита.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов у женщин обеих групп не показал значимых различий. При анализе соматического анамнеза женщин обеих групп выявлены различия по критерию χ^2 ($p < 0,05$; $\chi^2 = 6,276$) в распространенности сопутствующей аутоиммунной патологии (ревматоидный артрит, сахарный диабет типа 1, бронхиальная астма, нейродермит). В частности, у женщин с послеродовым тиреоидитом распространенность сахарного диабета типа 1 значимо ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,543$) превышала таковую у женщин контрольной группы.

При сравнении данных пальпаторного и ультразвукового исследований щитовидной железы при беременности у женщин обеих групп выявлены значимые ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,823$) различия по критерию χ^2 в частоте развития послеродового тиреоидита у женщин с диффузным увеличением щитовидной железы. Уплотнение щитовидной железы при пальпации и гетерогенность ее эхоструктуры у женщин во время беременности не являлись статистически значимыми признаками, предрасполагающими к развитию послеродового тиреоидита.

При беременности повышенное содержание аутоантител к тиреоглобулину в сыворотке крови было выявлено у 7 женщин основной группы и у 7 женщин контрольной группы. Наличие повышенного уровня аутоантител к тиреоглобулину в крови при беременности является значимым ($p < 0,001$; $\chi^2 = 19,891$) фактором риска развития послеродового тиреоидита. У всех женщин основной группы и у 22 женщин контрольной группы при беременности содержание аутоантител к тиреопероксидазе в сыворотке крови превышало нормативные значения, что явилось значимым ($p < 0,001$; $\chi^2 = 35,536$) признаком, предрасполагающим к развитию послеродового тиреоидита. Кроме того, у всех женщин контрольной группы с повышенным содержанием в крови при беременности аутоантител к тиреопероксидазе ($n = 22$) после родов при ультразвуковом исследовании визуализировалась тиреоидная ткань гетерогенной структуры с диффузно расположенными гипозоногенными включениями, без изменения функциональной активности щитовидной железы. Изменение эхоструктуры щитовидной железы после родов у всех женщин с повышенным содержанием аутоантител к тиреопероксидазе в крови при беременности независимо от того, развился у них послеродовый тиреоидит или нет, свидетельствует об участии аутоантител к тиреопероксидазе в деструкции ткани щитовидной железы, что согласуется с данными других авторов [24, 26, 31].

У 7 из 27 женщин, принимавших "субкомпенсирующие" дозы левотироксина (25—75 мкг/сут) во время беременности и после родов, развился послеродовый тиреоидит ($p < 0,05$; $\chi^2 = 5,847$). Было бы ошибочным считать, что прием тироксина способствует развитию послеродового тиреоидита. Тироксин во время беременности назначали больным с увеличенной щитовидной железой, причем у 12 из них в крови определялось повышенное содержа-

ние аутоантител к тиреоглобулину и (или) тиреопероксидазе. Вместе с тем полученные результаты позволяют утверждать, что прием тироксина во время беременности и после родов не предупреждает возникновения послеродового тиреоидита.

Проведенное нами проспективное исследование показало, что факторами риска развития послеродового тиреоидита являются наличие у женщин при беременности повышенного уровня анти-тиреоидных аутоантител в крови, диффузного увеличения щитовидной железы и сопутствующей системной или органной аутоиммунной патологии. В целом полученные данные позволяют рассматривать послеродовый тиреоидит как обострение хронического аутоиммунного поражения щитовидной железы в послеродовом периоде, характеризующееся резким усилением деструктивных процессов в тиреоидной ткани и связанной с этим фазностью течения.

Результаты проведенного исследования показали целесообразность включения в перечень методов обязательного обследования беременных женщин определения уровня аутоантител к тиреопероксидазе в сыворотке крови в I триместре беременности, так как более чем у 1/3 женщин с повышенным содержанием аутоантител к тиреопероксидазе в крови в последующем развивается послеродовый тиреоидит.

Выводы

1. Послеродовый тиреоидит поражает щитовидную железу у $5,9 \pm 1,2\%$ женщин независимо от особенностей течения предшествующей беременности и родов.
2. Факторами риска развития послеродового тиреоидита являются сопутствующая системная или органная аутоиммунная патология, диффузный эутиреоидный зоб и повышенное содержание аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в крови во время беременности.
3. Применение "субкомпенсирующих" доз тироксина во время беременности не предупреждает развития послеродового тиреоидита

ЛИТЕРАТУРА

1. Логинов А. Б., Коган И. Ю., Пигина Т. В. // Актуальные вопросы современной эндокринологии: Сб. тр. — СПб, 2001. — С. 336.
2. Потин В. В., Сазонова С. Н. // Пробл. эндокринол. — 1988. — № 1. — С. 40—42.
3. Сазонова С. Н. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидные взаимоотношения в патогенезе диффузного нетоксического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1988.
4. Ткаченко Н. Н., Потин В. В., Бескровный С. В. и др. // Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гин. — 1997. — № 3. — С. 37—39.
5. Ain K. B., Mori Y., Refetoff S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 65. — P. 686—696.
6. Amino N., Tada H., Hidaka Y. et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 84, N 6. — P. 1813—1820.
7. Bajoria R., Oteng-Ntim E., Peek M. J., Fisk N. M. // Obstet. and Gynecol. — 1997. — Vol. 90, N 2. — P. 176—182.
8. Bishnoi A., Sachmechi I. // Am. Fam. Physician. — 1996. — Vol. 53, N 1. — P. 215—220.
9. Brent G. A. // Clin. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 40. — P. 3—15.
10. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 1981. — Bd 41. — S. 1338—1340.

11. Davies T. F. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 7. — P. 675—684.
12. Fung H. Y., Kologlu M., Collison K. et al. // Br. Med. J. — 1988. — Vol. 296, N 6617. — P. 241—244.
13. Gerstein H. C. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 1397—1400.
14. Glinioer D., DeNayer P., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 276—287.
15. Glinioer D. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 75. — P. 800—805.
16. Glinioer D. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18. — P. 404—433.
17. Glinioer D. // Clin. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 40. — P. 102—116.
18. Hall R. // Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 9. — P. 137—155.
19. Hidaka Y., Tada H., Amino N. // Nippon Rinsho. — 1999. — Vol. 57, N 8. — P. 1775—1778.
20. Jansson R., Safwenberg J., Dahlberg P. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60. — P. 168—173.
21. Kamp E., Jansson O., Karlsson R. F. A. // Ibid. — 1990. — Vol. 70. — P. 1014—1018.
22. Lazarus J. H. Postpartum Thyroiditis. — 1996. — Vol. 5.
23. Lazarus J. H. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 12—13.
24. Lazarus J. H. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 7. — P. 685—689.
25. Lucas A., Pizarro E., Granada M. L. et al. // Ibid. — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 71—77.
26. Parkes A. B., Adams H., Othman S. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 6, N 3. — P. 177—182.
27. Pop V. J., de Vries E., van Baar A. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3561—3566.
28. Premawardhana L. D., Parkes A. B., Ammari F. et al. // Ibid. — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 71—75.
29. Pryds O., Lervang H.-H., Ostergaard Kristensen H. P. et al. // Tissue Antigens. — 1987. — Vol. 30. — P. 34—37.
30. Rajatanavin R., Chailurkit L. O., Tirarungsikul K. et al. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 122, N 2. — P. 283—287.
31. Scherbaum W. A., Paschke R. // Internist. — 1995. — Vol. 36, N 3. — P. 303—309.
32. Skjoldbrand L., Brundin J., Carlstrom A., Pettersson T. // Acta Endocrinol. — 1982. — Vol. 100. — P. 504—511.
33. Spencer C. A., Wang C.-C. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 24. — P. 841—863.
34. Stagnaro-Green A., Roman H., Cobin R. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74. — P. 645—653.
35. Stagnaro-Green A. // Thyroid Today. — 1993. — Vol. 16, N 4. — P. 1—11.
36. Svejgaard A., Platz P., Ryder L. P. // Clin. Immunol. Rev. — 1994. — Vol. 4. — P. 567—580.
37. Vitti P., Rago T., Barbesino G., Chiovato L. // Rays. — 1999. — Vol. 24, N 2. — P. 301—314.
38. Weetman A. P., Fung H. Y. M., Richards C. J., McGregor A. M. // Eur. J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 20. — P. 133—136.

Поступила 13.11.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-008.64-021.5-07-08

Е. В. Нагаева, О. Б. Безлепкина, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, В. А. Петеркова

ВТОРИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

Целью работы явилось изучение особенностей диагностики и лечения пациентов с центральным гипотиреозом при врожденном гипопитуитаризме (гипофизарной карликовости). Обследовано 185 человек с врожденным гипопитуитаризмом в возрасте 6—76 лет. Результаты работы показали, что у больных с центральным гипотиреозом при врожденном гипопитуитаризме уровень нестимулированного ТТГ сохраняется в пределах нормальных колебаний, характерных для здоровых людей, регистрируется постепенное возрастное снижение базальной секреции ТТГ. При центральном гипотиреозе сохраняется механизм регуляции секреции ТТГ по принципу отрицательной обратной связи — на фоне заместительной тиреоидной терапии уровни ТТГ снижаются. Потребность в тиреоидных препаратах у этих больных уменьшается с возрастом. Вследствие того что абсолютное большинство пациентов имеют нормальные или повышенные цифры базального ТТГ, при врожденном гипопитуитаризме ТТГ не является основным диагностическим маркером наличия вторичного гипотиреоза. Определяющими критериями диагностики и компенсации при центральном гипотиреозе у этих пациентов являются низкие уровни свТ₄.

The study was undertaken to examine the specific features of diagnosis and treatment in patients with central hypothyroidism concurrent with hypopituitarism (hypophysial dwarfism). A hundred and eighty five patients aged 6–76 years who had congenital hypopituitarism were examined. The examination has shown that in patients with central hypothyroidism in the presence of congenital hypopituitarism, the levels of non-stimulated TSH remain within the normal fluctuations that are characteristic of healthy individuals and that there is a gradual age-related decrease in basal TSH secretion. In central hypothyroidism, the mechanism of TSH secretion regulation is maintained by negative feedback — during replacement thyroid hormonal therapy the levels of TSH decrease. The needs of these patients for thyroid preparations decrease with increasing age. Due to the fact that the absolute majority of patients have normal or elevated levels of basal TSH, in congenital hypopituitarism TSH is not a main diagnostic marker of secondary hypothyroidism. Low levels of bound thyrotropic hormone in these patients are determining criteria for diagnosis and compensation in central hypothyroidism.

Вторичный гипотиреоз — синдром, вызванный длительным и стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме вследствие нарушения образования или секреции тиреотропного гормона (ТТГ) [1].

ТТГ синтезируется базофильными клетками передней доли гипофиза. Тиреотрофы составляют 3—5% клеток этой доли. Молекула ТТГ состоит из 2 субъединиц: α-субъединицы, идентичной по аминокислотному составу α-субъединице ЛГ, ФСГ, ХГ, и β-субъединицы, определяющей иммунологическую и биологическую специфичность каж-

дого из них. Считается, что α-субъединица ответственна за функцию "узнавания" рецептора и последующего образования гормонорецепторного комплекса, после чего β-цепь активирует соответствующие ферментные системы и вызывает специфическую биологическую реакцию. Гены, кодирующие α- и β-субъединицы, локализованы на различных хромосомах. У человека ген α-субъединицы располагается на хромосоме 6, а β-субъединицы — на хромосоме 1 [1]. Регуляция экспрессии указанных генов по принципу обратной связи осуществляется тиреоидными гормонами [13]. Мутации

генов, ответственных за синтез α - и β -субъединиц, являются причиной нарушения функции щитовидной железы [8, 19].

Для ТТГ характерен суточный ритм секреции. Пик высвобождения ТТГ приходится на часы перед началом сна, хотя повышение его содержания в сыворотке начинается в послеполуденное время. Эта особенность (ночное высвобождение) нарушается при длительном голодании, гипотиреозе центрального генеза, тиреотоксикозе и заместительной терапии левотироксином [1]. Циркадный ритм секреции ТТГ появляется через 1–1,5 мес после рождения и сохраняется на протяжении всей жизни [8]. С возрастом у здоровых лиц снижается чувствительность к стимулирующему влиянию тиролиберина, что сопровождается уменьшением количества ТТГ, секретируемого в течение дня. Этот факт в определенной степени объясняет более низкий уровень ТТГ, наблюдаемый у лиц пожилого возраста без признаков гипотиреоза [7]. В пожилом возрасте снижается содержание свободных фракций тиреоидных гормонов в крови, что является отражением изменения порога чувствительности гипофиза и установления новых взаимоотношений в обратной связи регуляции ТТГ [7, 9].

Описаны семейные формы недостаточности ТТГ, проявляющиеся клиникой гипотиреоза. Помимо этого, к развитию центрального гипотиреоза приводит ряд патологических процессов в гипоталамо-гипофизарной области, в частности он может быть одним из проявлений врожденного гипопитуитаризма.

Ряд авторов в рамках вторичного выделяют третичный гипотиреоз. Если первый вызван первичным нарушением образования и секреции ТТГ аденогипофизом, то последний — первичным поражением гипоталамических центров, секретирующих тиролиберин [1]. И в том и в другом случае происходит нарушение секреции ТТГ, что лежит в основе принципов его диагностики и дифференциальной диагностики. Общепринятыми и наиболее часто встречающимися в литературе критериями диагностики вторичного гипотиреоза¹ считаются низкие цифры свободного T_4 (св T_4) при низких значениях ТТГ [3–5, 8, 13, 17], хотя в последнее время ряд авторов указывают на возможность обнаружения при центральном гипотиреозе нормальных и даже несколько повышенных уровней ТТГ [1, 4, 11, 15].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей диагностики и лечения пациентов с вторичным гипотиреозом вследствие врожденного гипопитуитаризма (врожденной гипофизарной карликовости).

Материалы и методы

Обследованы лица с врожденным гипопитуитаризмом: 82 ребенка и 111 взрослых. Средний возраст детей $13,7 \pm 0,9$ года (6,6–17,9 года), взрослых — $30,1 \pm 1,3$ года (18,0–76,2 года). Диагноз "гипо-

физарный нанизм, вторичный гипотиреоз" у всех пациентов был подтвержден лабораторно.

Кровь брали натощак в утренние часы. Содержание ТТГ, св T_4 определяли с помощью автоматизированной системы "Vitrus" фирмы "Johnson and Johnson company" методом усиленной люминесценции. Пределы нормальных значений содержания гормонов, определяемых данной технологией, составили для ТТГ 0,25–3,5 мЕд/л, для св T_4 9,0–20,0 пмоль/л.

Математическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica (Stat-soft, 1999). Статистическую значимость различий показателей между группами определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Содержание ТТГ в различные возрастные периоды. Анализ содержания ТТГ в сыворотке крови в различные возрастные периоды у больных с вторичным гипотиреозом, обусловленным врожденным гипопитуитаризмом, выявил следующие результаты. Средний уровень ТТГ у детей, не получавших лечения тиреоидными препаратами, составил $2,68 \pm 0,28$ мЕд/л, что значимо ($p < 0,05$) выше, чем у взрослых карликов, — $1,80 \pm 0,23$ мЕд/л (рис. 1). Концентрация ТТГ у пациентов, не получавших лечения, представлена на рис. 2. Максимальные значения ТТГ были зафиксированы в возрасте 14–21 года, минимальные — в возрасте после 40 лет. Уровни св T_4 , соответствующие этим значениям ТТГ, изображены на рис. 3, б. Средний уровень св T_4 у наблюдаемых нами пациентов составил $5,01 \pm 0,34$ пмоль/л (1,8–8,8 пмоль/л).

Значения ТТГ до и на фоне заместительной терапии тиреоидными препаратами. Анализ концентраций ТТГ до начала заместительной терапии выявил разброс индивидуальных показателей ТТГ (рис. 3, а). Исходные показатели ТТГ колебались от крайне низких до цифр, несколько превышающих нормальные значения. Из 185 человек "классические"

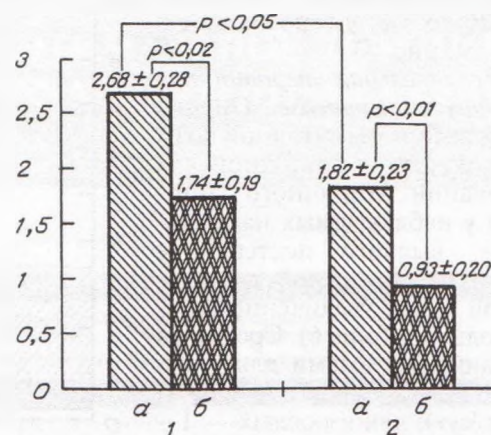


Рис. 1. Средние уровни ($M \pm m$) ТТГ у леченых и нелеченых пациентов с вторичным гипотиреозом.

По оси ординат — содержание ТТГ (в мЕд/л); по оси абсцисс — группы обследованных: 1 — дети; 2 — взрослые.
а — до лечения; б — на фоне лечения тиреоидными препаратами.

¹Здесь и далее под обобщенным термином "вторичный гипотиреоз" имеется в виду как собственно вторичный, так и третичный гипотиреоз.

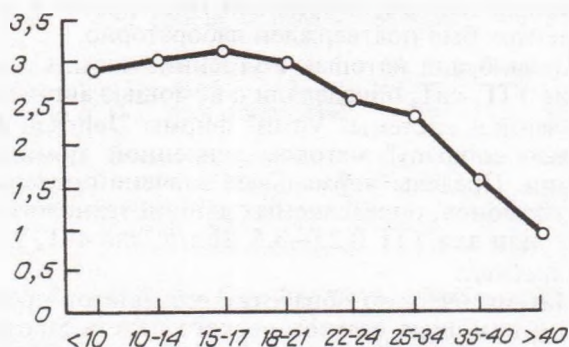


Рис. 2. Уровень ТТГ в зависимости от возраста у нелеченых пациентов с вторичным гипотиреозом.

По оси ординат — содержание ТТГ (в мЕд/л); по оси абсцисс — возраст пациентов (в годах).

для центрального гипотиреоза очень низкие цифры ТТГ имели лишь 2% пациентов. У абсолютного большинства (84%) больных базальные концентрации ТТГ находились в пределах нормальных значений. У 14% больных показатели ТТГ оказались несколько повышенными: среднее значение ТТГ в данной группе составило $5,2 \pm 0,7$ мЕд/л (3,6—8,1 мЕд/л; рис. 4). Раздельный анализ распределения уровней ТТГ у детей и взрослых показал, что большинство пациентов как среди детей, так и среди взрослых имели исходно нормальные значения ТТГ (74 и 88% соответственно; рис. 5). Низкие показатели ТТГ у взрослых были выявлены лишь в 4% случаев. Среди детей низкие значения ТТГ не встречались. Уровни ТТГ, превышающие верхнюю границу нормы, наблюдались у 26% детей и 8% взрослых.

На фоне проводимой заместительной терапии левотироксином у пациентов с вторичным гипотиреозом было получено статистически значимое снижение средних значений ТТГ как у детей, так и у взрослых ($p < 0,02$ и $p < 0,01$ соответственно; см. рис. 1). В обеих возрастных группах выросла доля лиц, имеющих низкие значения ТТГ (от 0 до 24% у детей, от 4 до 31% у взрослых), и уменьшилась доля лиц с повышенными значениями ТТГ (у детей от 26 до 7%, у взрослых от 8 до 2%; см. рис. 5).

Заместительная терапия при вторичном гипотиреозе. Оценка средней величины суточной дозы левотироксина, достаточной для компенсации вторичного гипотиреоза у наблюдаемых нами пациентов, выявила постепенное снижение необходимой терапевтической дозы с увеличением возраста больного (рис. 6). Средними необходимыми дозами для детей оказались 2—2,5 мкг/кг/сут (50—150 мкг/сут), для взрослых — 1—1,5 мкг/кг/сут (25—50 мкг/сут).

У больных с центральным гипотиреозом при врожденном гипопитуитаризме наблюдается постепенное снижение уровня ТТГ

с возрастом. Подобная закономерность отмечена и у здоровых лиц. С годами снижается чувствительность к стимулирующему влиянию тиролиберина, что сопровождается уменьшением количества ТТГ, секретируемого в течение дня. Этим объясняется более низкий уровень ТТГ, наблюдаемый у лиц пожилого возраста без признаков гипотиреоза [7]. По всей видимости, данная особенность секреции ТТГ сохраняется и у больных с центральным гипотиреозом.

Для пациентов с вторичным гипотиреозом при врожденном гипопитуитаризме характерен полиморфизм базальных показателей ТТГ. У большинства (98%) больных концентрации ТТГ в сыворотке крови до начала терапии препаратами тиреоидных гормонов оказались нормальными или даже несколько повышенными. "Классические" низкие значения ТТГ имели абсолютное меньшинство пациентов (2%). Подобная ситуация характерна как для детей, так и для взрослых. Таким образом, при вторичном гипотиреозе в отличие от первичного показатели ТТГ без учета показателей $свТ_4$ не могут являться основным диагностическим маркером наличия гипотиреоза.

При увеличении концентрации тиреоидных гормонов в крови уровень ТТГ уменьшается по принципу отрицательной обратной связи [7, 12]. Данная закономерность была выявлена и у наблюдаемых нами пациентов. На фоне заместительной терапии тиреоидными препаратами происходило уменьшение значений ТТГ как у детей, так и у взрослых, что свидетельствовало о сохранении принципа обратной связи у данной категории больных.

Проведение заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов при гипотиреозе устраняет симптомы и обменные нарушения и достаточно быстро приводит к улучшению самочувствия больных. Хорошо известно, что начальные дозы тиреоидных гормонов назначают в зависимости от степени тяжести тиреоидной недостаточности, возраста больного, наличия сопутствующих заболева-

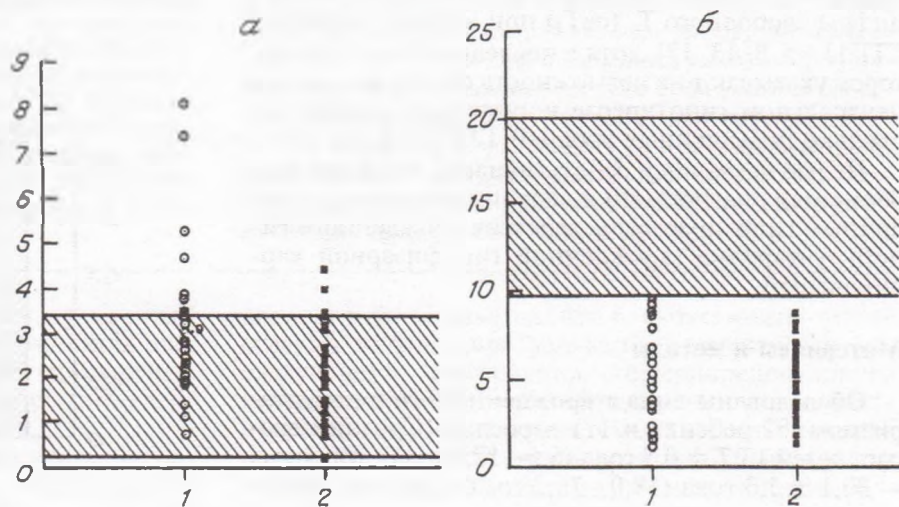


Рис. 3. Концентрации ТТГ (а) и $свТ_4$ (б) в сыворотке крови у пациентов с вторичным гипотиреозом до начала тиреоидной терапии.

По осям ординат: а — уровень ТТГ (в мЕд/л); б — уровень $свТ_4$ (в пмоль/л).

Заштрихованная область — пределы нормальных концентраций гормонов в сыворотке. 1 — дети, 2 — взрослые.

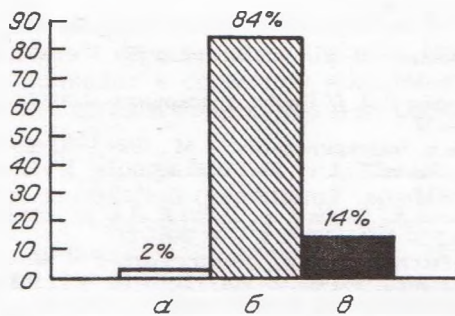


Рис. 4. Распределение уровней ТТГ у пациентов с вторичным гипотиреозом, не получающих заместительной терапии.

По оси ординат — распределение уровней ТТГ (в %); по оси абсцисс — группы пациентов: а — с низким уровнем ТТГ; б — с нормальным уровнем ТТГ; в — с повышенным уровнем ТТГ.

ний. У взрослых лечение обычно начинают с доз меньших, чем те, которые необходимы для поддержания эутиреоидного состояния, так как быстрое повышение обменных процессов может привести к появлению стенокардии, аритмии, сердечной недостаточности [2, 4, 7, 10, 16].

Оценка средней величины суточной дозы левотироксина, достаточной для компенсации вторичного гипотиреоза у наблюдаемых нами пациентов, выявила постепенное снижение необходимой терапевтической дозы с увеличением возраста больного. Средними необходимыми дозами для детей оказались 2—2,5 мкг/кг/сут (50—150 мкг/сут), для взрослых — 1—1,5 мкг/кг/сут (25—50 мкг/сут).

Суммируя полученные данные, можно сделать заключение о том, что у пациентов с гипотиреозом центрального генеза при врожденном гипопитуитаризме сохраняются не только синтез и секреция ТТГ, но и закономерности, характерные для нормально функционирующей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы: по принципу отрицательной обратной связи возрастное снижение базальной секреции ТТГ, уменьшение потребности в тиреоидных препаратах с возрастом.

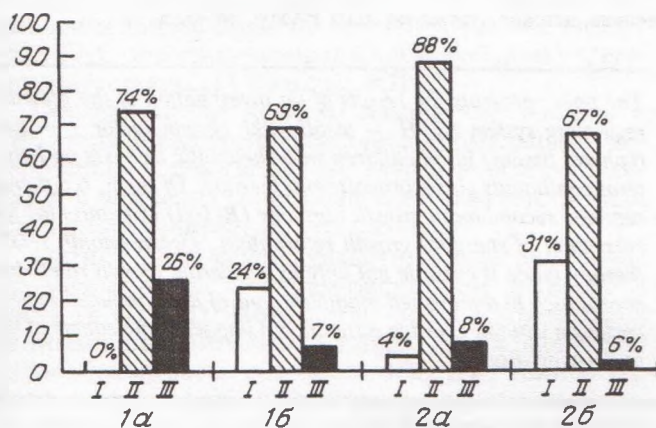


Рис. 5. Распределение уровней ТТГ у леченых и нелеченых пациентов с вторичным гипотиреозом.

По оси ординат — распределение уровней ТТГ (в %); по оси абсцисс — группы пациентов: 1а — дети до лечения; 1б — дети на фоне лечения; 2а — взрослые до лечения; 2б — взрослые на фоне лечения. I — низкий уровень ТТГ; II — нормальный уровень ТТГ; III — повышенный уровень ТТГ.

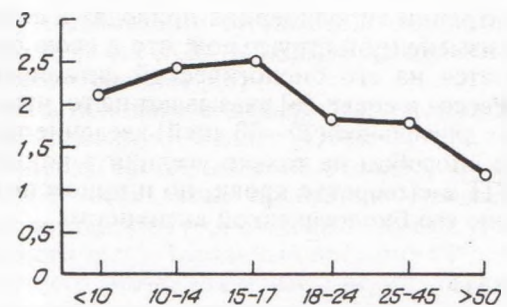


Рис. 6. Величина суточной дозы левотироксина, достаточная для компенсации больных с вторичным гипотиреозом.

По оси ординат — величина суточной дозы левотироксина (в мкг/кг/сут); по оси абсцисс — возраст пациентов (в годах).

С нашей точки зрения, наиболее интересным для обсуждения полученных результатов является феномен нормального или даже несколько повышенного уровня ТТГ. На сегодняшний день в литературе рассматривается несколько возможных причин развития гипотиреоза, несмотря на наличие у больных нормального или даже повышенного уровня ТТГ.

1. Поскольку изолированный центральный гипотиреоз встречается крайне редко, большинство больных имеют сочетанное выпадение нескольких гормонов аденогипофиза, наиболее частыми из которых являются ТТГ, СТГ, ЛГ, ФСГ. Пониженный уровень СТГ в крови ведет к снижению секреции соматостатина и тем самым уменьшает ингибирующее влияние соматостатина на секрецию ТТГ [18]. В нашей группе больных данное предположение представляется интересным, поскольку все лица, принявшие участие в исследовании, имели дефицит СТГ. Возможно, именно эта гипотеза объясняет крайне высокую частоту встречаемости нормальных и повышенных цифр ТТГ (98%) у пациентов с врожденным гипопитуитаризмом, хотя корреляционной зависимости между максимальным выбросом СТГ в ходе стимуляционных проб и уровнем ТТГ в сыворотке крови нами не выявлено.

2. Остается неясной роль дофаминергической системы гипоталамуса у больных с врожденным гипопитуитаризмом.

3. В последнее время в литературе широко обсуждается третья гипотеза — гипотеза синтеза ТТГ с уменьшенной биологической активностью [6, 11, 14, 15, 18]. Известно, что действие тиролиберина заключается в воздействии на различные биологические процессы внутри тиреотрофов с большинством эффектов на посттрансляционном уровне, необходимых для секреции ТТГ с полной биологической активностью [14]. Изменения олигосахаридных цепей оказывают сильное воздействие на биологические свойства циркулирующего ТТГ. Накопленные свидетельства о секреции иммунореактивного, но биологически не активного ТТГ привели к появлению новой концепции качественной регуляции секреции ТТГ, так как тиролиберин регулирует не только секрецию ТТГ, но и его молекулярную и конформационную структуру, необходимую для гормональной активности [6]. В связи с этим при гипоталамическом гипотиреозе низкие

концентрации тиролиберина приводят к секреции ТТГ с измененной структурой, что в свою очередь отражается на его биологической активности. Р. Бекс-Рессоз и соавт. [6] указывают на то, что в этих случаях длительное (20–30 дней) введение тиролиберина способно не только увеличить концентрацию ТТГ в сыворотке крови, но и привести к увеличению его биологической активности.

Выводы

1. У пациентов с центральным гипотиреозом вследствие врожденного гипопитуитаризма уровень ТТГ сохраняется в пределах нормальных значений, характерных для здоровых лиц; регистрируется постепенное возрастное снижение базальной секреции ТТГ.

2. При центральном гипотиреозе сохраняется механизм регуляции секреции ТТГ по принципу отрицательной обратной связи — на фоне заместительной тиреоидной терапии уровень ТТГ снижается.

3. При врожденном гипопитуитаризме ТТГ не является основным диагностическим маркером наличия вторичного гипотиреоза. Абсолютное большинство пациентов имеют нормальные или повышенные значения базального ТТГ. Определяющим критерием диагностики центрального гипотиреоза у этих пациентов являются низкие уровни свТ₄.

4. При вторичном гипотиреозе потребность в тиреоидных препаратах уменьшается с возрастом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 178–181.
2. Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 26–27.
3. Лавин Н. Эндокринология. — М., 1999. — С. 623–632.
4. Мельниченко Г. А. // Рус. мед. журн. — 1999. — № 7. — С. 15–18.
5. Adriaanse R., Romijn J. A., Endert E. et al. // Acta Endocrinol. — 1992. — Vol. 126, N 3. — P. 206–212.
6. Beck-Peccoz P., Amr S., Menezes-Ferreira M. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312, N 17. — P. 1085–1090.
7. De Croot L. J. et al. Endocrinology. — 2nd Ed. — Washington, 1989. — P. 702–717.
8. Emerson C. H. // Med. Clin. N. Am. — 1985. — Vol. 69, N 5. — P. 1019–1034.
9. Fisher D. A., Nelson J. C. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 3. — P. 229–234.
10. Hay I. D. et al. // Ann. Intern. Med. — 1981. — Vol. 95. — P. 456–457.
11. Horimoto M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 4. — P. 1124–1128.
12. Larsen P. R. // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 306. — P. 23.
13. LoPresti J. S. // Otolaryngol. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 29, N 4. — P. 557–575.
14. Persani L. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 10. — P. 941–946.
15. Persani L., Ferretti E., Borgato S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3631–3635.
16. Sawin C. T. et al. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 75. — P. 206–209.
17. Samuels M. H., Ridgway E. C. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1992. — Vol. 21, N 4. — P. 903–919.
18. Valensi P., Warnet A., Lajeunie E. et al. // Med. Sci. Res. — 1990. — Vol. 18. — P. 695–696.
19. Vuissoz J. M., Deladoey J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4468–4471.

Поступила 15.01.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616-007.213-02:616-002.77-085.357:577.175.53]-053.2-07

А. А. Шарова, Н. Н. Волеводз, В. А. Петеркова

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РОСТРЕГУЛИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ И ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА (ГЕНОТРОПИНА) У ДЕТЕЙ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И НАРУШЕНИЕМ РОСТА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Кафедра детских болезней ММА им. И. М. Сеченова, детское отделение ЭНЦ РАМН, Москва

В статье представлены результаты исследования состояния рострегулирующей системы (СТГ—инсулиноподобный фактор роста 1—периферические ткани) у 39 детей с ревматическими заболеваниями, получавших длительную непрерывную глюкокортикостероидную терапию. Из них 6 пациентов получали рекомбинантный гормон роста (рГР) (генотропин) для коррекции стероидной задержки роста. Терапия рГР в течение 12 мес позволила не только добиться ускорения темпов роста, но и способствовала уменьшению проявлений медикаментозного гиперкортицизма, не оказывая значимого влияния на течение основного заболевания.

The paper presents the results of an investigation of the growth-regulating system (STH — insulin-like growth factor 1 — peripheral tissues) in 39 children with rheumatic diseases on long-term continuous glucocorticosteroid therapy. Of them, 6 patients received recombinant growth hormone (R-GH) (Genotropin) for correction of steroidal growth retardation. Twelve-month r-GH therapy made it possible not only to accelerate growth rates, but contributed to diminished manifestations of drug-induced hypercorticism without exerting a significant impact in the course of the underlying disease.

Ревматические заболевания (РЗ) у детей объединяют группу болезней, характеризующихся хроническим течением и прогрессирующим поражением различных органов и систем, в первую очередь опорно-двигательного аппарата [2]. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) кардинально изме-

нило прогноз указанных болезней и значительно увеличило продолжительность жизни больных. Лечение ГКС дает быстрый противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект. Однако их длительное использование вызывает развитие синдрома Иценко—Кушинга, стероидного остеопороза, а

у детей — и задержку роста. Низкорослость наряду с проявлениями ятрогенного синдрома Иценко—Кушинга приводит к серьезной психологической дезадаптации детей и подростков и их социальной депривации [25].

Лечение и профилактика нарушения роста вследствие длительной стероидной терапии до сих пор остаются нерешенными проблемами современной медицины. Единственной возможностью восстановления темпов роста является снижение дозы, а по возможности — отмена ГКС. Однако, учитывая высокий риск обострения основного заболевания, это возможно лишь в редких случаях.

Угнетающее влияние ГКС на линейный рост детей известно давно, но механизм его до конца не изучен. Считается, что ГКС могут оказывать отрицательное влияние на все звенья рострегулирующей системы: гормон роста (ГР) — инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИРФ-1) — периферические ткани.

ГР регулирует ряд метаболических и физиологических процессов, нередко выступая в роли антагониста ГКС по своему влиянию на процессы роста, жировой и белковый обмен, костный метаболизм и др. [1, 6]. Поэтому одним из перспективных методов коррекции стероидной задержки роста в настоящее время является применение рекомбинантного ГР (рГР).

Целью настоящего исследования явились изучение состояния рострегулирующей системы у детей с РЗ, получающих длительную непрерывную ГКС-терапию, и оценка эффективности и безопасности применения рГР генотропина ("Фармация", США) у части больных.

Материалы и методы

Обследованы 29 девочек и 11 мальчиков в возрасте от 4 до 16 лет (средний возраст $12,31 \pm 0,3$ года) с различными формами РЗ и низкорослостью. Из них 11 больных страдали ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), 14 — системной красной волчанкой (СКВ), 8 — дерматомиозитом (ДМ) и 6 — системной склеродермией (ССД). Все дети в течение длительного времени (от 18 до 108 мес) получали ГКС-терапию перорально (36 больных) и/или внутрисуставно (11 больных ЮРА).

Обследованные дети до начала заболевания и ГКС-терапии характеризовались нормальными весоростовыми показателями. Масса тела и рост детей при рождении, рост родителей соответствовали среднепопуляционным показателям.

Оценку физического развития у всех пациентов проводили с определением роста (в см) и скорости роста (в см/год). Показатели роста сравнивали с данными перцентильных таблиц роста для детей европейской расы, разработанных Дж. Таннер [4]. Данные трансформировались в показатели стандартного отклонения от средней величины — SDS (Standart Deviation Score) роста, характеризующие степень отклонения роста и скорости роста ребенка от среднего роста в популяции для данного хронологического возраста и пола.

Оценку степени дифференцировки костей скелета проводили по данным рентгенографии кистей

рук с лучезапястными суставами с определением костного возраста (КВ) по нормам, разработанным Грейлихом и Пайлом [18].

Степень полового созревания детей оценивали по классификации J. Tanner (1968).

Для оценки состояния соматотропной функции гипофиза у всех детей проводили стандартный фармакологический тест с клофелином ($0,15 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела). Тотальный дефицит ГР определялся при его значениях менее 7 нг/мл , частичный дефицит — при показателях от $7,1$ до 10 нг/мл .

Концентрацию ИРФ-1 в сыворотке крови исследовали радиоиммунологическим методом (тест-система DSL-10-2800 ACTIVE™). Содержание ИРФ-1 оценивали по возрастным нормам, разработанным для используемой тест-системы.

Среди пациентов с низкими показателями пиковой концентрации ГР была отобрана группа из 6 детей (5 девочек и 1 мальчик), которым назначали рГР человека генотропин ("Фармация", США) вточной дозе $0,1 \text{ МЕ/кг}$ в виде ежедневных подкожных инъекций. Длительность терапии генотропином составила 12 мес.

Эффективность и безопасность терапии рГР оценивали по динамике роста больных, клинико-лабораторным показателям течения основного заболевания (самочувствие больных, количество и характер обострений РЗ, изменения лабораторных показателей, необходимость коррекции терапии) и уровню глюкозы в сыворотке крови натощак. Обследование пациентов проводили каждые 3 мес в течение всего периода лечения генотропином.

Результаты представлены в виде средних $\pm$ стандартная ошибка, минимальных и максимальных значений (минимум—максимум). Статистическую обработку проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных детей с РЗ отмечено выраженное отставание в росте: среднее SDS роста составило $-3,01 \pm 0,23$ (от $-4,8$ до $-2,0$), средний показатель SDS скорости роста детей $-4,87 \pm 0,68$ (от $-7,22$ до -2).

Результаты анализа КВ показали, что почти у половины (47,37%) обследованных детей имелось отставание КВ от хронологического возраста на 2 года и более. Из них у 8 (20,51%) детей выявлено выраженное отставание КВ (отношение КВ/хронологический возраст менее 0,7).

В целом задержка полового развития зарегистрирована у 28 (78%) детей, наступление менархе отмечено у 6 (66,7%) из 9 девочек в возрасте 15,5 лет и старше. Средний возраст наступления менархе составлял $14,35 \pm 1,19$ года (11—16 лет).

Тотальный дефицит ГР ($3,9 \pm 0,78 \text{ нг/мл}$; $0,8$ — $6,7 \text{ нг/мл}$) по результатам стимуляционного теста с клофелином выявлен у 13 (33,3%) детей, парциальный — у 3 пациентов ($8,2 \pm 0,45 \text{ нг/мл}$; $7,8$ — $10,0 \text{ нг/мл}$). У остальных детей показатели пиковой концентрации ГР при проведении стимуляционного теста были нормальными.

Средний уровень ИРФ-1 составлял $240,52 \pm 30,57$ нг/мл (24—510 нг/мл). У 12 пациентов уровень ИРФ-1 был снижен, а у 2 детей его концентрация находилась на нижней границе нормы.

Содержание ИРФ-1 в сыворотке крови зависело от возраста ребенка на момент обследования ($r = 0,40$; $p < 0,05$), возраста к моменту начала ГКС-терапии ($r = 0,31$; $p < 0,05$), величины КВ ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Концентрация ИРФ-1 зависела от показателей скорости роста еще до начала лечения ГКС ($r = 0,47$; $p < 0,05$) и от величины пиковой концентрации ГР в стимуляционной пробе с клофелином ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

В группу пациентов, получавших рГР, вошли 6 детей в возрасте от 4 до 16 лет, из них 3 больных ЮРА, 2 — ДМ и 1 — СКВ.

У 2 пациентов отмечалось часто рецидивирующее, быстро прогрессирующее течение ЮРА. У 1 пациентки наблюдалась суставная форма ЮРА с умеренной клинической и гуморальной активностью. У остальных пациентов (с СКВ и ДМ) в течение последних 2 лет наблюдения отмечена ремиссия основного заболевания.

Все наблюдаемые дети получали ГКС-терапию в течение длительного времени: $73,0 \pm 13,4$ мес (33—118 мес). Из них 3 ребенка непрерывно перорально принимали ГКС (метилпреднизолон или преднизолон) в дозе $0,25 \pm 0,03$ мг/кг ($0,2—0,3$ мг/кг). Одна пациентка получала ГКС только в виде внутрисуставных инъекций и пульсовых внутривенных введений в периоды обострения. Двое больных получали комбинированную стероидную терапию как перорально ($0,1$ мг/кг), так и в виде внутрисуставных инъекций в период обострений.

Помимо ГКС, пациенты с ЮРА принимали нестероидные противовоспалительные препараты и метотрексат ($3,75—12,5$ мг в неделю).

До начала лечения генотропином среднее SDS роста детей составило $-3,37 \pm 0,35$ (от $-4,6$ до $-2,2$), средний показатель SDS скорости роста $-5,15 \pm 0,73$ (от $-7,16$ до -2). За последний год до назначения генотропина 5 пациентов не выросли совсем, и только 1 больная подросла на 2,1 см.

Выраженное отставание КВ от хронологического (на 4 и 5 лет) выявлено у 2 больных. У остальных детей КВ соответствовал хронологическому или отставал не более чем на 1 год.

Пиковые значения ГР в стимуляционном тесте с клофелином и концентрация ИРФ-1 у больных до назначения генотропина представлены в таблице.

Пиковые значения ГР в стимуляционном тесте с клофелином и концентрация ИРФ-1 у обследованных больных

Пациент	ГР, нг/мл	ИРФ-1, нг/мл
1	6,6	139 (норма 40—194)
2	2,62	189 (норма 148—495)
3	3,06	294 (норма 148—495)
4	4,89	142 (норма 145—460)
5	3,94	260 (норма 148—495)
6	5,4	29 (норма 148—495)

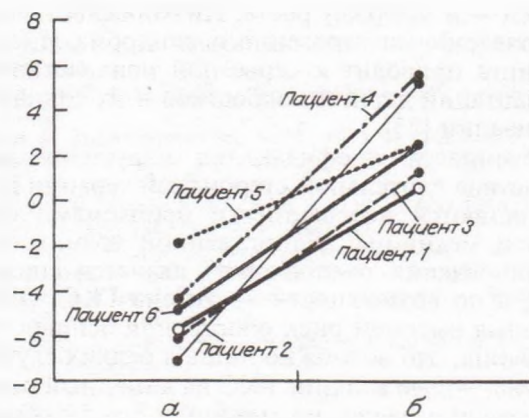


Рис. 1. Динамика показателей SDS скорости роста детей на фоне лечения генотропином.

По оси ординат — SDS скорости роста (в см/год); по оси абсцисс: а — SDS скорости роста до лечения ГР; б — SDS скорости роста после лечения ГР.

До назначения генотропина концентрация глюкозы в сыворотке крови наташак у всех пациентов была в пределах нормальных значений (от 3,8 до 5,5 ммоль/л).

Лечение генотропином, несмотря на продолжающийся прием ГКС, привело к увеличению скорости роста у всех детей (рис. 1): прибавка в росте составила от 3 до 14 см, что соответствовало скорости роста от 2,7 до 12,2 см/год. Наименьшая прибавка роста отмечена у девочки с относительно высокой среднесуточной дозой преднизолона — 0,3 мг/кг (2,7 см/год).

Соответственно SDS роста увеличилось с $-3,37 \pm 0,35$ до $-2,92 \pm 0,36$ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Следует отметить, что за счет увеличения роста и перераспределения подкожной жировой клетчатки у всех детей отмечено уменьшение внешних проявлений медикаментозного гиперкортицизма.

КВ у всех пациентов за время лечения рГР менялся незначительно. При динамическом ежемесячном контроле уровня глюкозы в сыворотке крови наташак значимых колебаний и повышения

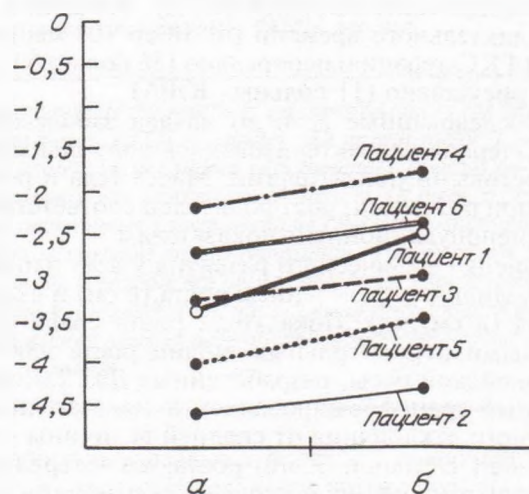


Рис. 2. Динамика показателей SDS роста детей на фоне лечения генотропином.

По оси ординат — SDS роста (в см); по оси абсцисс: а — SDS роста до лечения ГР; б — SDS роста после лечения ГР.

данного показателя не выявлено ни у одного больного.

На протяжении всего курса лечения рГР серьезных побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, не выявлено ни у одного больного. У 1 пациента с ЮРА через 3 мес от начала приема генотропина наблюдались умеренной степени выраженности боли в мышцах ног, которые быстро купировались при подключении препаратов магния и кальция. В дальнейшем миалгии не рецидивировали. У 1 пациентки с ДМ в первые 2 нед лечения генотропином отмечалась легкая пастозность стоп и лица, которая в дальнейшем исчезла самостоятельно.

На протяжении всего периода лечения рГР ни у одного больного признаков ухудшения течения основного заболевания не было. У пациенток с СКВ и ДМ сохранялось стабильное состояние ремиссии, дозы перорально получаемых ГКС оставались неизменными на протяжении всего периода наблюдения. У 1 пациентки с ДМ и распространенным кальцинозом отмечена положительная динамика в течении болезни в виде уменьшения размеров и фрагментации крупных кальцинатов, а также исчезновения нескольких мелких. Ежедневная доза преднизолона у нее была снижена с 10 до 7,5 мг.

У пациентки с суставной формой ЮРА за 6 мес лечения генотропином признаков обострения суставного синдрома не было, что позволило снизить дозу перорально получаемого метилпреднизолона с 4 до 2 мг/сут. У 2 пациентов с системной формой ЮРА во время применения генотропина отмечено несколько обострений заболевания в виде суставного и кожного синдромов, нарастания лабораторных показателей воспалительной активности, однако их частота и выраженность были такими же, как и в годы, предшествовавшие назначению рГР, и не потребовали усиления иммуносупрессивной терапии.

В проведенном исследовании дети характеризовались значительной задержкой роста. Механизм развития низкорослости при РЗ сложен. Раннее начало тяжелого заболевания может нарушать рост в критические периоды детства и приводить к постоянному отставанию в дальнейшем. Дебют болезни в более поздние сроки нередко влечет за собой замедление темпов роста и задержку пубертата [21]. У детей и подростков, страдающих РЗ, приходится использовать в течение длительного времени высокие дозы ГКС, которые нередко усугубляют отставание в росте.

Результаты проведенного исследования показали, что длительный прием ГКС у 78% детей сопровождался задержкой полового развития, а отставание КВ от хронологического зарегистрировано почти у половины обследованных больных (47,37%).

Возможно, это связано с тем, что ГКС, угнетая секрецию надпочечниковых половых стероидов, нарушают тем самым активацию системы гипоталамус—гипофиз—гонады [5]. Как известно, половые гормоны вызывают ускорение созревания костной ткани, что сопровождается появлением новых точек окостенения и в конечном счете закрытием зон роста [3]. Поэтому у пациентов с отставани-

ем полового развития происходит замедление созревания кости и отставание КВ от хронологического возраста.

В настоящее время многие звенья патогенеза стероидной задержки роста остаются неясными [22]. Ряд авторов, исследовавших эту проблему, отмечали, что ГКС отрицательно влияют на секрецию как ГР [19, 24], так и ИРФ-1, а также на количество и аффинность периферических рецепторов к ним [17, 30, 33].

По результатам проведенного исследования соматотропной функции гипофиза выявлено, что 33,3% детей имели снижение выброса ГР в стимуляционной пробе с клофелином. Примерно такие же данные получены и некоторыми зарубежными авторами при исследовании стимулированной секреции ГР у детей, находящихся на длительной стероидной терапии по поводу различных заболеваний [15, 20].

Данные о характере изменений профиля секреции ГР у детей с РЗ противоречивы. С одной стороны, в ряде исследований было показано, что 24-часовой профиль секреции ГР у детей, страдающих ЮРА, практически не отличался от такового у здоровых низкорослых детей, с другой — при оценке состояния соматотропной функции гипофиза с использованием стимуляционных тестов с клофелином D. Johnston у половины обследованных детей, страдающих ЮРА, выявил изолированную форму недостаточности ГР. Трудно сказать, является ли выявленная соматотропная недостаточность врожденной или приобретенной вследствие основного заболевания и длительной ГКС-терапии [21].

Проведенное исследование показало, что длительная ГКС-терапия оказывает отрицательное влияние и на периферическое звено рострегулирующей системы: примерно у 1/3 больных выявлялся сниженный уровень ИРФ-1. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей [23, 34, 35].

Концентрация ИРФ-1 в значительной степени зависела от возраста ребенка на момент обследования и КВ. Вероятно, это является отражением естественной закономерности возрастания концентрации ИРФ-1 с возрастом, которое особенно выражено в пубертатный период [28].

Наиболее низкая концентрация ИРФ-1 выявлена у детей с большой длительностью и ранним началом ГКС-терапии, что, возможно, свидетельствует о непосредственном повреждающем воздействии стероидов на периферические ростовые факторы.

Концентрация ИРФ-1 в проведенном исследовании зависела также от скорости роста до начала ГКС-терапии. По-видимому, некоторые дети имеют определенный неблагоприятный фон, предрасполагающий к развитию выраженных нарушений роста при назначении стероидов.

Выявление супрессивного влияния ГКС на секрецию ГР вызвало интерес к исследованию возможности предупреждения стероидиндуцированной задержки роста с помощью терапии рГР. Исследования в данном направлении начаты сравнительно недавно, однако уже получены некоторые обнадеживающие результаты.

Эксперименты на крысах показали высокую эффективность терапии ГР для коррекции нарушения роста на фоне стероидной терапии [16]. Лечение ГР при болезни Кушинга уменьшало проявления гиперкортицизма, что приводило к увеличению скорости роста и повышению минеральной плотности кости [9].

У детей, имеющих отставание в росте вследствие приема ГКС, терапию ГР применяли в ограниченном количестве исследований. Согласно недавно проведенному анализу большого количества наблюдений ($n = 83$), было показано, что терапия рГР у детей в течение 12 мес приводила к ускорению роста в среднем в 2 раза [7].

В большинстве работ, посвященных применению рГР при РЗ у детей, сообщается о его использовании при ЮРА [8, 12, 14, 32]. Все исследователи сообщают о повышении скорости роста у большинства пациентов. Имеется также сообщение об успешном использовании препарата рГР у девочки с узелковым периартериитом и выраженными осложнениями ГКС-терапии [26]. Применение рГР позволило добиться увеличения роста ребенка в течение 2 лет на 8 см без значимого влияния на течение основного заболевания.

В данном исследовании эффективность применения рГР оценивали у 6 больных с различными РЗ. Результаты такого лечения свидетельствуют о несомненном положительном влиянии препарата на рост детей — значительного ускорения роста удалось добиться у большинства пациентов.

Наименьшая прибавка в росте (2,7 см) наблюдалась только у пациентки, получавшей самую высокую дозу преднизолона (0,3 мг/кг), что значительно ухудшило результаты лечения генотропином.

Эти результаты согласуются с данными зарубежных исследователей. Так, S. Bechtold и соавт. сообщают, что при оценке эффективности применения рГР у 19 детей с ЮРА в течение 2 лет была выявлена обратная зависимость ростового эффекта такого лечения от суточной дозы принимаемого преднизолона [8]. Большинство авторов считают дозу ГКС, эквивалентную 0,3—0,35 мг преднизолона на 1 кг массы тела в сутки, "критической", при более высокой дозе лечение рГР неэффективно [27].

Исследование отчетливо показало значительное уменьшение проявлений медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга у большинства пациентов за счет снижения жировой массы и увеличения мышечной, а также перераспределения подкожной жировой клетчатки. Сходные результаты были получены и M. Souza и соавт. [31], согласно которым назначение рГР позволяет не только восстановить нормальную скорость линейного роста, но и уменьшить некоторые катаболические эффекты ГКС.

Использование препаратов рГР у детей с РЗ ставит множество вопросов и подразумевает его длительное использование у детей с измененной иммунологической чувствительностью и особенностями состояния, связанными с основным заболеванием. Поскольку ГР, помимо стимуляции линейного роста, дает многочисленные метаболические и иммуномодулирующие эффекты, то вопросы безопасности такого лечения являются крайне

важными. Потенциальные побочные эффекты комбинированной терапии ГКС и рГР у детей с РЗ в первую очередь включают в себя нарушение углеводного обмена и стимуляцию обострений основного заболевания.

Многочисленные исследования показали, что при синдроме Иценко—Кушинга аддитивный эффект повышенного уровня ГКС и ГР может приводить к небольшому повышению уровня глюкозы в сыворотке крови за счет снижения чувствительности периферических тканей к инсулину [10, 11, 29]. Регулярная оценка уровня гликемии в нашем исследовании не выявила нарушения углеводного обмена на фоне лечения генотропином.

Оценить влияние терапии рГР на течение РЗ трудно. По данным литературы [12—14, 30], ни в одном наблюдении спонтанной ремиссии болезни на фоне лечения рГР не наблюдалось, но состояние больных оставалось стабильным, а дозы применяемых ГКС не менялись.

В нашем исследовании значимые побочные проявления от проводимого лечения рГР и ухудшение состояния больных по основному заболеванию не отмечены. У всех пациентов сохранялось состояние ремиссии, либо частота обострений РЗ не увеличилась.

Неожиданным и интересным эффектом терапии рГР был регресс подкожных кальцинатов у 1 пациентки с ДМ. Вероятно, это связано с метаболическим влиянием ГР на кальциевый обмен, однако для окончательного суждения необходимы более глубокие и целенаправленные исследования.

Таким образом, проведенное исследование и данные литературы свидетельствуют о нарушении состояния рострегулирующей системы у части пациентов с РЗ и положительном влиянии терапии рГР у данной категории больных. Следует, однако, отметить, что работы в данном направлении находятся на самом начальном этапе и требуют проведения дальнейших, более широкомасштабных исследований для отработки четких критериев отбора пациентов для проведения такой терапии, методов динамического контроля за их состоянием, анализа отдаленных результатов лечения.

Выводы

1. Основным механизмом развития низкорослости у детей с РЗ на фоне ГКС-терапии является подавление активности как центрального, так и периферического звена рострегулирующей системы. Длительный непрерывный прием ГКС вызывал у 1/3 больных развитие вторичной соматотропной недостаточности и снижение концентрации ИРФ-1.

2. У больных с РЗ для коррекции стероидной задержки роста возможно применение рГР при условии невысоких доз применяемых ГКС и выявленной соматотропной недостаточности.

3. Лечение рГР позволяет не только добиться положительного ростового эффекта, но и способствует уменьшению проявлений гиперкортицизма.

4. Лечение рГР не оказывает значимого влияния на течение РЗ у детей и не дает серьезных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998. — С. 38—43.
- Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. — М., 1989. — С. 142—143.
- Розен В. Б. // Основы эндокринологии. — 3-е изд. — М., 1994. — С. 241—257.
- Таннер Дж. // Биология человека / Под ред. Дж. Харрисона и др.: Пер. с англ. — М., 1979. — С. 306—471.
- Allen D. B. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 25, N 3. — P. 699—717.
- Allen D. B. // Endocrinologist. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 21—30.
- Allen D. B., Julius J. R., Breen T. J., Attie K. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2824—2829.
- Bechtold S., Rippeger P., Mühlbauer D. et al. // Ibid. — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5737—5744.
- Boguszewski M. C. S., Figueiredo B. C., Boguszewski C. L. et al. // GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism: Programme and Poster Abstracts of the 25-th International Symposium. — Istanbul, 1998. — P. 122.
- Bowers C. Y. // J. Pediatr. Endocrinol. — 1993. — Vol. 6, N 1. — P. 21—30.
- Bratusch-Marrain P. R., Smith D., DeFronzo R. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 55, N 7. — P. 973—982.
- Butenandt O. // Fortsch. Med. — 1996. — Bd 114, N 1. — S. 23—26.
- Davies U. M., Rooney M., Preece M. A. et al. // J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 21, N 3. — P. 153—158.
- Davies U. M., Jones J., Reeve J. et al. // Arthr. and Rheum. — 1997. — Vol. 40, N 1. — P. 332—340.
- Ekim M., Tümer N., Ocal G. et al. // Child. Nephrol. Urol. — 1992. — Vol. 12, N 1. — P. 10—14.
- Fine R. N. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 42. — P. 188—197.
- Gabrielson B. G., Carmignac D. F., Flavell D. M., Robinson A. F. // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, N 2. — P. 209—217.
- Greulich W. W., Pyle S. I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — 2-nd Ed. — Stanford, 1959.
- Guistina A., Bussi A. R., Jacobello C., Wehrenberg W. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 1. — P. 122—129.
- Ingulli E., Singh A., Moazami S., Tejani A. // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43. — Suppl. — P. S65—S70.
- Johnston D. I. // Progress in Growth Hormone Therapy: 5 Years of KIGS / Eds M. B. Rante, R. Gunnarsson. — Mannheim, 1996. — P. 278—290.
- Kaufmann S., Jones K. L., Wehrenberg W. B., Culler F. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67. — P. 1258.
- McCarthy T. L., Centrella M., Canalis E. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, N 10. — P. 1569—1575.
- Mehls O., Tonschoff B., Kovacs G. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1993. — Vol. 388, N 2. — Suppl. — P. 77—82.
- Prader A. // Mschr. Kinderheilk. — 1986. — Bd 134, N 9. — S. 292—301.
- Quintas S., Silva L. A., Madeira M. et al. // GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism: Poster Abstracts of the 25-th International Symposium. — Marrakech, 2000. — P. 105.
- Rivkees S. A., Danon M., Herrin J. // J. Pediatr. — 1994. — Vol. 125, N 7. — P. 322—325.
- Rosenfield R. I., Furlanetto R., Bock D. // Ibid. — 1984. — Vol. 103, N 2. — P. 723—725.
- Simon D., Touati G., Prieur A. M. et al. // Acta Paediatr. — 1999. — Vol. 88. — Suppl. — P. 100—105.
- Slootweg M. C., Salles J. P., Swolin D. et al. // Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 4. — Suppl. B. — P. 121—123.
- Souza M. V. L., Souza H. F., Oliveira S. K. F. et al. // GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism: Programme and Poster Abstracts of the 25-th International Symposium. — Istanbul, 1998. — P. 121.
- Svantesson H. // Clin. Exp. Rheum. — 1991. — Vol. 9. — Suppl. 6. — P. 47—50.
- Swolin D., Brantsing C., Matejka G., Ohlsson C. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 149, N 3. — P. 397—403.
- Unterman T. G., Phillips L. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61, N 7. — P. 618—626.
- Woo P. // Arch. Dis. Childh. — 1993. — Vol. 69, N 4. — P. 547—549.

Поступила 21.05.02

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.453-008.61-085.276.2/.4]-07

И. И. Дедов, Е. И. Марова, Л. В. Бельченко, А. В. Мановицкая

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ**Лекция**

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

Проблема восстановления иммунологических нарушений с помощью иммунокорригирующей терапии в настоящее время приобретает все большую актуальность. Благодаря современным методам диагностики можно выявить различные уровни поражения иммунной системы. Практически любое заболевание эндокринной системы сопровождается развитием иммунодефицитных состояний различной степени тяжести. Однако применение иммуностимуляторов не всегда показано при обнаружении иммунодефицита, поэтому необходим дифференцированный подход к назначению этих препаратов для каждой конкретной патологии.

Причины развития вторичных иммунодефицитов [12] следующие: возрастные (раннего возраста, старения), стрессорные, обусловленные различной патологией, связанные с воздействием внешней среды.

Как и в случае других хронических заболеваний, при гиперкортицизме имеется симптомокомплекс вторичного иммуноде-

фицита, причина которого заключена в патогенезе данного заболевания.

В зависимости от механизма возникновения различают эндогенный, экзогенный и функциональный гиперкортицизм.

1. Эндогенный гиперкортицизм обусловлен несколькими причинами: 1) гиперсекрецией АКТГ гипофизом в результате первичного в 80—90% случаев поражения гипоталамо-гипофизарной системы, т. е. наличием кортикотропиномы. Последующее вовлечение в патологический процесс коры надпочечников характеризуется ее гиперплазией и гиперфункцией (болезнь Иценко—Кушинга); 2) наличием кортикостеромы — опухоли коры надпочечников (синдром Иценко—Кушинга); 3) двусторонней микро- или макроузловой гиперплазией надпочечников; 4) опухолями АПУД-системы, секретирующими кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ), биологически активный АКТГ или АКТГ-подобные вещества, увеличивающие скорость продукции кортикостероидов.

II. Экзогенный гиперкортицизм. Ятрогенный синдром Иценко—Кушинга развивается у больных, которые длительно принимают глюкокортикоиды по поводу хронических воспалительных или аутоиммунных заболеваний. На практике он встречается чаще, чем другие виды гиперкортицизма. Это связано с большим числом заболеваний, при которых применяют глюкокортикоиды.

1. Заболевания иммунных комплексов, вызванные экзогенным введением антигена

Сывороточная болезнь и подобные формы лекарственной аллергии; аллергический альвеолит; бронхиальная астма; энтеропатия с кровотечениями.

2. Аутоиммунные заболевания (эндогенные антигены)

Системная красная волчанка; ревматоидный артрит; узелковый периартериит; диффузный токсический зоб; смешанная форма криоглобулинемии; идиопатическая тромбоцитопения; пурпурчатка.

3. Дерматозы различной этиологии

Нейродермиты; экзантемы (макулопапулезные, кореподобные, эритематозные); крапивница; экссудативная мультиформная эритема; эксфолиативный дерматит; герпетический дерматит.

4. Инфекционные заболевания

Вирусные инфекции, гепатит В; бактериальные инфекции; стрептококковые заболевания (нефрит); менингококковые заболевания; слипчивый эндокардит; микоплазменная пневмония; мононуклеоз.

5. Опухоли и подобные процессы

Карцинома (меланома, карцинома толстой кишки); лимфома (плазмоцитома, лимфома Беркетта, лимфогранулематоз); лейкоз (острый лимфобластный и миелобластный); саркоидоз.

6. Трансплантация

7. Заболевания невыясненной этиологии

Нефрит, обусловленный иммунными комплексами; хроническая крапивница; болезнь Крона; цистифиброз; гранулематоз Вегенера; рассеянный склероз; амиотропный латеральный склероз [9].

III. Функциональный гиперкортицизм. Наблюдается у больных с ожирением, при гипоталамическом синдроме, пубертатно-юношеском диспитуитаризме, сахарном диабете, заболеваниях печени, алкоголизме, депрессии, беременности [2—4].

Таким образом, причины повышения продукции эндогенных стероидов различны.

Подробнее остановимся на патогенезе эндогенного гиперкортицизма и выясним причины развития иммунодефицитных состояний при данном заболевании.

Продукция кортикостероидов и андрогенов надпочечниками регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. В гипоталамусе вырабатывается кортиколиберин, стимулирующий продукцию АКТГ. Секретция АКТГ контролируется тремя факторами: эндогенным ритмом секреции кортиколиберина, стрессорным его выделением и механизмом отрицательной обратной связи, реализуемой в основном кортизолом. АКТГ вызывает усиление кровотока, ускорение синтеза кортикостероидов в корковом слое надпочечников.

При болезни Иценко—Кушинга происходят изменения в механизме контроля секреции АКТГ. Возможно, вследствие снижения дофаминовой активности, ответственной за ингибирующее влияние на секрецию кортиколиберина и АКТГ, и повышения тонуса серотонинергической системы нарушается механизм регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, суточного ритма секреции кортиколиберина > АКТГ > кортизола. Нарушается принцип "обратной связи" — одновременно повышен уровень АКТГ и кортизола [4].

Длительная стимуляция вызывает как гипертрофию, так и гиперплазию коры надпочечников. Происходит повышение функциональной активности всех 3 зон коры надпочечников: в клетках пучковой зоны повышается синтез кортизола, в клубоч-

ковой — альдостерона, в сетчатой — дегидроэпиандростерона (ДГЭС).

Избыток кортикостероидов вызывает иммуносупрессию у больных болезнью Иценко—Кушинга, которая проявляется угнетением клеточного иммунитета и снижением уровня IgG, уменьшается общее число лимфоцитов, снижается выработка интерферона.

При эндогенном гиперкортицизме происходит усиленный катаболизм белков. В связи с нарушением ферментных систем ускоряются процессы диссимиляции и дезаминирования аминокислот. Результатом этого являются увеличение скорости распада белков и замедление их синтеза, тормозится митоз клеток. Нарушение белкового обмена приводит к увеличению выделения азота с мочой, снижению уровня альбуминов. Многие факторы гуморального иммунитета являются протеинами, поэтому дефицит их функциональной активности связан с потерей белка. Уменьшение содержания белков в крови и тканях способствует ослаблению фагоцитоза, снижению бактерицидности сыворотки крови, активности лизоцима и уровня иммуноглобулинов в крови. Под действием избытка глюкокортикоидов подавляется дегрануляция тучных клеток и снижается выделение медиаторов воспаления, снижается активность гиалуронидазы, тормозятся энергетические процессы в очаге воспаления, угнетаются рост и активность фибробластов, в результате чего ограничивается синтез коллагена и мукополисахаридов.

При эндогенном гиперкортицизме исследования показателей гуморального иммунитета свидетельствуют о том, что при сохранении в норме уровня иммуноглобулинов А и М имеется отчетливая тенденция к снижению уровня иммуноглобулина G. Страдает также клеточный иммунитет, т. е. уменьшается количественная и функциональная активность Т-лимфоцитов, снижается лизис фагоцитированных микроорганизмов нейтрофильными гранулоцитами крови. Кроме того, кортикостероиды вызывают снижение активности циклооксигеназ клеточной мембраны, что приводит к снижению активности иммунокомпетентных клеток и уменьшению клеточного иммунного ответа.

Клинические проявления иммунодефицита при гиперкортицизме следующие: рецидивирующий, трудно поддающийся традиционной терапии хронический пиелонефрит; гнойничковые и грибковые поражения кожи и ногтей; вирусная инфекция (герпес); рецидивирующий блефарит; длительно не заживающие травмы и послеоперационные раны; сепсис [2].

Таким образом, клиническая картина стероидного вторичного иммунодефицита при болезни и синдроме Иценко—Кушинга, проявляющаяся в виде хронических, вялотекущих и трудно поддающихся обычному лечению инфекционно-воспалительных процессов (бактериального, вирусного, грибкового и смешанного генеза), является главным обоснованием для назначения иммуностимуляторов в указанной группе больных [1, 11].

При планировании иммуностимулирующей терапии необходимо учитывать, что при инвазии вирусов или других внутриклеточных паразитов происходит преимущественно клеточный иммунный ответ. Скорость развития иммунного ответа должна превышать скорость размножения инфекционного агента. Характеристика иммунного ответа: слабый — приводит к хронизации инфекционного процесса, аномальный — к повреждению тканей организма, развитию иммунокомплексных, аутоиммунных поражений.

При назначении иммуномодуляторов рекомендуется соблюдать определенные правила, предложенные В. П. Лесковым [1].

Иммуномодуляторы рекомендуется назначать: при бактериальных инфекциях, в качестве дополнения к основной антибактериальной терапии через 1—5 сут после начала снижения острых клинических симптомов; при обострении персистирующих вирусных инфекций. При этом следует назначать иммуностимуляторы с преимущественным воздействием на клеточный иммунитет по окончании курса противовирусной терапии; при наличии у больного аллергического заболевания следует назначать иммуностимуляторы, не усиливающие IgE-ответ (диуцифон, иммунофан, ликопид).

Иммуномодуляторы не рекомендуется назначать: больным, у которых нет клинических признаков иммунодефицита; при острых вирусных инфекциях, затрагивающих жизненно важные органы; при беременности, осложненной резус-конфликтом; больным, у которых имеются аутоиммунные заболевания, иммуномодуляторы назначают с осторожностью.

Среди используемых иммуномодуляторов наиболее широкое распространение на практике получили следующие группы препаратов:

1. Экстракты вилочковой железы

Т-активин — препарат полипептидной природы, полученный из вилочковой железы крупного рогатого скота. Иммуномодулирующее средство. Нормализует количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов (в том числе интерферонов). Вводят подкожно из расчета 40 мкг на 1 м² поверхности тела 1 раз в сутки. Курс лечения 5—10 дней.

Тималин — комплекс полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы крупного рогатого скота. Стимулирует иммунную реактивность организма. Регулирует количество Т- и В-лимфоцитов, стимулирует реакцию клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз. Стимулирует также процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения. Вводят внутримышечно, глубоко в мышцы, сухое вещество предварительно разводят в 1—2 мл изотонического раствора натрия хлорида. Курс лечения 5 дней, ежедневно по 5—10 мг.

2. Синтетические пептиды

Иммунофан — гексапептид с мол. массой 836 Д. Способствует дифференцировке Т-клеток, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, увеличивает продукцию интерлейкина-2, синтез антител, не влияет на синтез IgE-антител, не усиливает реакцию гиперчувствительности немедленного типа. Курс из 5—10 подкожных инъекций, ежедневно или через день.

3. Производные мурамил-дипептида

Ликопид — N-ацетил-глюкозаминил-1-4-N-аланил-D-изоглутамин, мол. масса 695 Д. У клеток моноцитарно-макрофагальной системы усиливает экспрессию HLA-DR-антигенов, элиминацию микроорганизмов, повышает ферментативную активность, продукцию активных форм кислорода. Усиливает синтез интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли. Активизирует Т- и В-системы иммунного ответа, увеличивает синтез антител. Стимулирует лейкопоз за счет повышения количества нейтрофилов. Препарат малотоксичен. Таблетки по 4—10 мг в сутки применяют сублингвально в течение 10 дней.

4. Иммуностимуляторы микробного происхождения

Натрия нуклеинат — натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой гидролизом дрожжей. Активный стимулятор фагоцитоза. Эффективен при снижении фагоцитарной активности, синдроме "ленивых лейкоцитов", незавершенном фагоцитозе. Способствует ускорению процессов регенерации, стимулирует деятельность костного мозга, вызывает лейкоцитарную реакцию, стимулирует лейкопоз, миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарную активность макрофагов и активность факторов неспецифической защиты. Изолированное применение натрия нуклеината приводит к обострению хронических инфекций, в связи с чем целесообразно одновременное назначение антибактериальной терапии. Применяют в сочетании с антибиотиками, внутрь после еды в дозах 1, 1.5, 2 г/сут (в 3—4 приема). Курс 2—3 нед в сочетании с антибиотикотерапией.

5. Химические иммуностимуляторы

Полиоксидоний — сополимер N-окси-1, 4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромид. Оказывает иммуностимулирующее действие, активизируя главным образом гуморальные механизмы иммунного ответа, усиливая выработку иммуноглобулинов и увеличивая иммунную резистентность организма в отношении бактериальных инфекций. Восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитах. Вводят внутримышечно, подкожно в дозе 3—6—12 мг/сут, ежедневно, через день или 1—2 раза в неделю. Курс 5—10 инъекций.

6. Иммуностимуляторы растительного происхождения

Настойка софоры японской (содержит полисахариды и сапонины). Стимулирует гуморальное звено иммунитета. Применяют при гнойных воспалительных процессах (ранах, трофических язвах) в виде орошения, влажных повязок, промывания.

7. Метаболиты

Рибоксин — гипоксантин-рибозид (производное пурина). Стимулирует синтез нуклеотидов, оказывает положительное влияние на обменные процессы в миокарде и улучшает коро-

нарное кровообращение, стимулирует клеточные и гуморальные факторы защиты, усиливает иммунный ответ. По типу действия относится к анаболическим веществам. Суточная доза 0,6—2 г. Вводят 3 раза в день до еды в течение 1—2 мес внутривенно капельно 10—20 мл 2% раствора в сутки. Курс лечения 10 инъекций.

8. Адаптогены

Пантокрин — жидкий водно-спиртовой экстракт из пантов марала, изюбря, пятнистого оленя. Неспецифический иммуностимулятор. Повышает устойчивость к физическим нагрузкам, ускоряет реабилитацию в послеоперационном периоде. Принимают по 25—40 капель за 30 мин до еды 3 раза в день. Курс 1 мес.

9. Интерфероны (интерфероны α , α_{2c} и α_{2a} применяются в онкологии)

Эффективны при вирусных инвазиях и ряде опухолевых заболеваний, способствуют повышению активности иммунных клеток, стимулируют экспрессию на мембранах иммуноцитов HLA-DR. Дозы и курсы лечения варьируют в зависимости от конкретных задач и могут быть направлены на стимуляцию выработки собственного интерферона при хронических вирусных инфекциях (низкодозовые схемы) или назначаться в виде высокродозовых подавляющих схем при ряде опухолевых процессов (волосатоклеточный лейкоз, папилломатоз гортани, карцинома эндометрия, саркома Капоши и др.).

10. Индукторы интерферона

Арбидол — противовирусный препарат, оказывающий ингибирующее действие на вирусы гриппа А и В. Оказывает специфическое влияние на вирусы, обладает интерферониндуцирующей активностью и стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета. Арбидол не следует назначать больным с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями печени и почек.

Таким образом, арсенал иммуномодуляторов растет с каждым днем, что позволяет достаточно эффективно вмешиваться в течение многих заболеваний при развитии иммунодефицитных состояний.

Назначение препаратов рекомендуется в соответствии с результатами лабораторной оценки иммунного статуса: при Т-лимфоцитарных иммунодефицитах предпочтение лучше отдавать препаратам из группы тимомиметиков (Т-активин, тималин, тимоген, визолон, иммунофан, левамизол, дибазол); при нарушении макрофагально-моноцитарной системы рекомендуются использовать препараты мурамилпептида (ликопид), интерфероны, интерферонотерапия (арбидол, полудан, ридостин), полиоксидоний, натрия нуклеинат, комбинированные бактериальные препараты (бронхомунал, рибомунил), липополисахариды (продигиозан, пирогенал); при нарушении факторов естественной резистентности используют препараты — производные пиримидина (метилурацил), оротат калия, нейпоген (интерлейкин-1), при поражении В-лимфоцитов — миелопид, даларгин.

Назначение препаратов тимуса, интерферонов особенно эффективно при ослаблении клеточного звена иммунитета, одновременно положительно влияет на гуморальный и неспецифический иммунный ответ. Полисахаридные, синтетические и растительные иммуностимуляторы активизируют главным образом гуморальное звено иммунитета, повышая выработку иммуноглобулинов, эффективны при бактериальных инвазиях, оказывают стимулирующее действие на неспецифический и клеточный компоненты иммунного ответа. Натрия нуклеинат является высокоэффективным стимулятором фагоцитоза. Оказывая умеренное активизирующее воздействие на гуморальные и клеточные составляющие иммунного ответа, он может способствовать обострению очагов хронической инфекции и должен назначаться одновременно с антибиотиками. Наиболее эффективны препараты иммуностимулирующего действия у больных с гиперкортицизмом при затяжном течении заболевания или в период реабилитации. Наш опыт применения тималина, Т-активина и ликопида у больных с вторичным иммунодефицитом на фоне болезни Иценко—Кушинга свидетельствует о положительном влиянии указанных препаратов на течение инфекций различного происхождения. Выявлено уменьшение сроков купирования пиелонефрита, герпеса, рецидивирующего блефарита, репарации в случаях длительно не заживающих повреждений кожи и мягких тканей и послеоперационных ран.

Таким образом, важнейшей составляющей в лечении вторичного иммунодефицита, сопровождающего болезнь Ицен-

ко—Кушинга и симптомокомплекс гиперкортицизма, является использование иммуномодуляторов. Оптимизация функций иммунокомпетентных клеток иммуностимуляторами позволяет получить более стойкий клинический эффект, значительно сократить сроки лечения, улучшить качество жизни пациентов, значительно снизить смертность таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова Т. М., Пинегин Б. И. // Мед. картотека. — 1999. — № 1. — С. 23—25.
2. Борисова А. М., Артемова О. П., Заболотникова О. Д. // Иммунология. — 1996. — № 2. — С. 58—61.
3. Галактионов В. Г. // Иммунология. — М., 1999. — С. 199—267.
4. Земсков В. М., Земсков А. М. // Там же. — 1996. — № 3. — С. 4—6.
5. Иванов В. Т., Хаитов Р. М., Андропова Т. М., Пинегин Б. В. // Там же. — № 2. — С. 4—6.
6. Клиническая иммунология для врачей / Лесков В. П., Череев А. Н., Горлина Н. К., Новоженев В. Г. — М., 1997. — С. 97—121.
7. Лебедев К. А. Иммунология в клинической практике. — М., 1996. — С. 24—115.
8. Лебедев К. А. Практическая аллергология. — М., 1997. — С. 24—88.
9. Лесков В. П. // Аллергия, астма и клин. иммунол. — 1999. — № 4. — С. 12—25.
10. Манушарова Р. А. // Врач. дело. — 1989. — № 2. — С. 24—27.
11. Мари Х. Самуелз, Роберт Е. Джонс. Секреты эндокринологии. — М., 1998. — С. 164—172; 217—224.
12. Марова Е. И. Руководство по клинической эндокринологии. — СПб, 1996. — С. 60—78; 324—343.
13. Марова Е. И. Нейроэндокринология. — М., 1999. — С. 81—145.
14. Першин Б. Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. — М., 1994. — С. 78—88; 93—116; 131—176.
15. Пищулин А. А., Удовиченко О. В. // Пробл. репродукции. — 1995. — № 3. — С. 17—22.
16. Струков А. И., Серов В. В. // Патологическая анатомия. — М., 1993. — С. 152—164.
17. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14—17.
18. Ширинский В. С., Старостина Н. М. и др. // Мед. иммунол. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 17—21.
19. Шабленко С. М. // Врач. дело. — 1989. — № 2. — С. 95—97.
20. Harbour D. V., Blalock J. E. // Progr. Neuro-endocrinol. Immunol. — 1989. — Vol. 2, N 2. — P. 55—63.
21. Keith L. Parker, Bernard P. Schimmer // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18, N 3. — P. 361—377.

Поступила 04.07.2000

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.45-006.488-036.87-036.1

Н. С. Кузнецов, Д. Г. Бельцевич, Л. В. Куратов, М. А. Лысенко, В. Н. Сморок РЕЦИДИВ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ У БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ ТИПА ПА

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

Сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и гиперплазии или опухолей околощитовидных желез относят к типу Па синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН Па, синдром Сиппла). В диагностике и лечении этого заболевания существует ряд особенностей и типичных ошибок, вызванных отличием семейного характера поражения от спорадических форм феохромоцитомы и медуллярного рака щитовидной железы. Для их освещения мы предлагаем следующее клиническое наблюдение.

Больная П., 37 лет, поступила в ЭНЦ РАМН в сентябре 2000 г. с жалобами на кратковременные (до 5—10 мин) приступы подъема АД до 240/120 мм рт. ст., купирующиеся самостоятельно, сопровождающиеся головной болью, бледностью кожных покровов, беспричинным страхом, ощущением внутренней дрожи, профузным потоотделением. Частота приступов от 2 до 3 раз в месяц. Факторов, провоцирующих криз, больная не отмечает. При активном расспросе выявлены жалобы на головокружение при ортостатических нагрузках (вне приступов), хронические запоры.

Анамнез заболевания: в 1982 г. в возрасте 19 лет отмечались аналогичные приступы повышения АД до 260/120 мм рт. ст., сопровождающиеся бледностью, беспричинным страхом, ощущением внутренней дрожи. Только через 3 года большая обследована в ЭНЦ РАМН, поставлен диагноз феохромоцитомы правого надпочечника диаметром 4 см. 20.11.85 произведена операция: правосторонняя люмботомия, энуклеация опухоли правого надпочечника. При гистологическом исследовании выявлена феохромобластома правого надпочечника диаметром 5,5 см, солидного строения. Послеоперационный период протекал гладко, повышения АД не отмечалось. Тогда же, в 1985 г., при обследовании поставлен диагноз правостороннего узлового зоба, размер образования по данным УЗИ не превышал 1 см, дальнейшее обследование не проводилось. В течение 15 лет самочувствие больной удовлетворительное, имеет 2 детей 5 лет (раз-

нойцевые близнецы). С марта 2000 г. отмечает появление вышеуказанной симптоматики. Больная (по специальности врач-хирург) незамедлительно обратилась в ЭНЦ РАМН.

Семейный анамнез: отец больной в 1968 г. оперирован во Владикавказе по поводу феохромоцитомы правого надпочечника. В 1987 г. 2 тетки больной со стороны отца были оперированы по поводу опухолей надпочечников, сопровождавшихся повышением АД. Более подробное обследование в отношении родственников со стороны отца не проводилось.

При обследовании: общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, коагулограмма без отклонений от нормы. Рентгенологическое исследование легких без особенностей. На ЭКГ патологических изменений не выявлено.

При гормональном исследовании: содержание катехоламинов (адреналина, норадреналина, ванилилминдальной кислоты) в суточной моче в пределах нормы (за время госпитализации приступов повышения АД не отмечено, провокационные пробы не проводили), паратгормона 43 пг/мл (норма до 70 пг/мл), базального кальцитонина 241,2 пг/мл (норма до 10 пг/мл), стимулированного (после введения глюконата кальция) 782,6 пг/мл, уровень ионизированного и общего кальция в пределах нормы.

При проведении МРТ надпочечников в проекции правого надпочечника отмечается полициклическая опухоль размером 3,5×3×3,2 см, неоднородной структуры, в проекции левого надпочечника — опухоль размером 1,5×2,0×1,8 см. При УЗИ надпочечников в проекции правого надпочечника определяется гипозоногенная опухоль размером 3,4×2,9 см с четкими, неровными контурами, с жидкостной зоной диаметром до 5 мм, в проекции левого надпочечника — округлое образование пониженной эхогенности диаметром 1,8 см, располагающееся в воротах селезенки.

При УЗИ щитовидной железы — справа в среднем сегменте/верхнем полюсе и слева в среднем сегменте по задней поверхности выявлены гипозоногенные участки неоднородной структуры с нечеткими контурами, с мелкими точечными гиперэхоген-

ными зонами, диаметром справа 1,5 см, слева 2,2 см, оба узла с повышенной интранодулярной васкуляризацией при цветном доплеровском картировании кровотока. Увеличения регионарных лимфатических узлов не отмечено. Околощитовидные железы в типичных местах не определяются.

Цитологическое исследование пунктата из узлов щитовидной железы: при дополнительном использовании окраски на амилоид материал подозрителен в отношении медулярного рака щитовидной железы.

Предоперационный диагноз: синдром МЭН IIa, проявляющийся двусторонними феохромоцитомами обоих надпочечников (справа — рецидив опухоли), симптоматической артериальной гипертензией пароксизмального типа; первично-множественным медулярным раком щитовидной железы T4NXM0. 03.10.2000 выполнена операция: тотальная адреналэктомия с опухолями и удалением паранефральной клетчатки из попеременного внебрюшинного бокового доступа: правосторонняя торакофренотомия в девятом межреберье и левосторонняя люмботомия в одиннадцатом межреберье. Из особенностей операции: справа отмечался выраженный рубцовый процесс, потребовавший большего времени на этапе выделения опухоли. Время выделения опухоли (от начала пальпации опухоли до пережатия центральной надпочечниковой вены) справа составило 29 мин, слева — 14 мин. В остальном течение операции типично для хромаффинных опухолей: отмечались приступообразные подъемы АД при выделении опухоли справа до 255/130 мм рт. ст. со снижением АД до 90/55 мм рт. ст. в течение 10 мин после перевязки центральной вены правого надпочечника, подъемы АД при выделении опухоли левого надпочечника были меньшими по амплитуде (максимально до 220/110 мм рт. ст.), последующая гипотония была более глубокой и продолжительной (минимальное снижение АД до 60/20 мм рт. ст.) в течение 25 мин, после чего АД стабилизировалось на уровне 95/55—60 мм рт. ст. Основным препаратом для интраоперационного контроля АД являлся α -блокатор реджитин, для коррекции синусовой тахикардии и нарушения ритма использовали обидан. Следующую гипотонию корректировали комбинированно возмещением потерь объема циркулирующей крови и введением вазопрессоров (стероиды, метазон). Послеоперационный период протекал гладко. В раннем послеоперационном периоде коррекцию надпочечниковой недостаточности осуществляли парентеральным введением гидрокортизона с последующим переводом на пероральные препараты (кортеф).

16.10.2000 выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия (удаление паратрахеальной клетчатки с лимфатическими узлами). При ревизии боковых треугольников шеи и срочном гистологическом исследовании части лимфатических узлов выявлена картина гистиоцитоза лимфоидной ткани. Послеоперационное течение гладкое.

Гистологическое исследование: в удаленных препаратах надпочечников справа отмечались мультицентрические феохромоцитомы ацинарно-перичеситарного типа с малигнизацией и ростом в околонадпочечниковую клетчатку, слева — феохромобластома солидного строения (справа — 2 узла, слева — 4 узла размером от 0,5 до 3,5 см). При гистологическом исследовании щитовидной железы выявлена картина двустороннего С-клеточного рака с инвазивным ростом в ткань обеих долей и капсулы доли справа. В удаленной паратрахеальной клетчатке, участках клетчатки боковых треугольников шеи данных, свидетельствующих о метастатическом поражении, не получено.

В послеоперационном периоде достигнута компенсация на фоне приема левотироксина (125 мкг/сут) и кортефа (30 мг/сут). Клинических и лабораторных явлений тиреоидной и надпочечниковой недостаточности нет.

При проведении генетического исследования крови больной П. выявлена мутация TGC → CGC в 634-м кодоне 11-го экзона RET-протоонкогена хромосомы 10. Генетическое исследование крови детей больной в работе.

При обследовании 64-летнего отца пациентки при УЗИ щитовидной железы справа в среднем сегменте/верхнем полюсе и слева в среднем сегменте/нижнем полюсе выявлены гипоехогенные участки неоднородной структуры с нечеткими контурами, с мелкими точечными гиперэхогенными зонами диаметром справа 2,5 см, слева 2,1 см, оба узла с повышенной интранодулярной васкуляризацией при цветном доплеровском картировании кровотока. Справа и слева медиальнее сосудистых пучков шеи отмечаются увеличенные лимфатические узлы от 5 до 18 мм, закругленной формы, пониженной эхогенности, с неоднородной внутренней структурой. Паратрахеально справа и над средней третью правой ключицы аналогичные образования диаметром 9 и 18 мм. Околощитовидные железы в типичных местах не определяются. Заключение: первично-множественный медулярный (с учетом анамнеза) рак щитовидной железы с множественными метастазами в паратрахеальную клетчатку и клетчатку боковых треугольников шеи. При рентгенографии легких справа в верхней доле отмечается затемнение диаметром 2 см с размытыми контурами неправильной формы. Заключение: метастаз медулярного рака щитовидной железы в верхнюю долю правого легкого. Уровень базального кальцитонина 288 пг/мл, стимулированного — более 3000 пг/мл. УЗИ надпочечников: правый не определяется, в проекции верхнего полюса левой почки выявляется гипоехогенная опухоль диаметром 2,5 см. Заключение: феохромоцитома левого надпочечника (с учетом анамнестических данных). На момент обследования у больного АД стабильное, 130/80 мм рт. ст., не отмечается симптомов, подозрительных в плане гипертензивных приступов. Учитывая распространенность процесса, случай признан инкурабельным. У сестер отца, со слов больной, визуально определяемые опухоли щитовидной железы.

Повторное обследование больной П. в июне 2001 г.: самочувствие хорошее, активна, трудоспособна. Уровень базального кальцитонина через 9 мес после операции 5 пг/мл, стимулированного — 40,2 пг/мл. При проведении рентгенографии легких, МРТ брюшной полости, головного мозга, скинтиграфии костей данных, свидетельствующих об отдаленных метастазах, не выявлено. При УЗИ щитовидной железы и зон регионарного лимфооттока патологических изменений не отмечено. Учитывая 4-кратное повышение уровня стимулированного кальцитонина, 17.07.01 произведено футлярно-фасциальное удаление клетчатки и лимфатических узлов левого бокового треугольника шеи, вторым этапом 08.10.01 — правого бокового треугольника шеи. При гистологическом исследовании удаленных препаратов данных, указывающих на метастатический процесс, не получено. После операции уровень базального и стимулированного кальцитонина в пределах нормы (< 2 пг/мл).

Учитывая генетическое поражение мозгового слоя надпочечника, органосохраняющие операции на надпочечниках при МЭН II приводят, по нашим данным, к истинному рецидиву опухоли. При отсутствии выявляемой топическими методами опухоли щитовидной железы лечение медулярного рака у больных с МЭН II должно носить преимущественно профилактический характер: тиреоидэктомия в любом возрасте при генетической верификации синдрома, регионарная лимфаденэктомия при повышении базального или стимулированного уровня кальцитонина после тиреоидэктомии. Всем больным с феохромоцитомой или медулярным раком должно проводиться комплексное обследование на принадлежность к синдрому МЭН IIa.

Поступила 16.12.01

© О. А. МАЛИЕВСКИЙ, 2002

УДК 616.441-007.21

О. А. Малиевский

ГЕМИАГЕНЕЗИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПИСАНИЕ ТРЕХ НАБЛЮДЕНИЙ

Кафедра детских болезней № 1 (зав. — проф. Э. Н. Ахмадеева) Башкирского государственного медицинского университета

Нарушения гисто- или органогенеза приводят к разнообразным врожденным порокам развития щитовидной железы, одним из вариантов которых является ее гемиагенезия [1—3]. В 80% случаев отсутствует левая доля, у 50% пациентов наблюдается также отсутствие перешейка [3]. При эхографии тиреоидная ткань обна-

руживается в типичном месте только в проекции одной из долей, объем которой, как правило, увеличен, но не превышает нормативных значений для суммарного объема щитовидной железы [2].

Как правило, гемиагенезия щитовидной железы чаще встречается у здоровых лиц как случайная находка и не сопровожда-

ется патологическими сдвигами в гистоморфологии и функции органа [2]. В то же время ряд авторов указывают на возможность ассоциации гемиагенезии с гипертиреозом, гипотиреозом, полинодозным зобом, аденомой и аденокарциномой [3].

Приводим описание 3 детей с гемиагенезией щитовидной железы.

Больная К., 8 лет, направлена к эндокринологу с диагнозом "эндемический зоб". Объективно: состояние удовлетворительное. Пальпируется правая доля щитовидной железы, соответствующая I степени (по классификации ВОЗ, 1994). Доля эластичной консистенции, поверхность гладкая. Левая доля не пальпируется. ЧСС 78 в минуту. Склонность к запорам.

Общий и биохимический анализы крови без патологических отклонений. Уровень гормонов в крови: ТТГ 5,2 мМЕ/л (норма 0,2–3,5 мМЕ/л), трийодтиронин 0,7 нмоль/л (норма 1,1–2,8 нмоль/л), свободный тироксин 7,3 пмоль/л (норма 10–25 пмоль/л), антитела к тиреоглобулину 7,2 МЕ/л (норма до 100 МЕ/л), титр антител к микросомальной фракции тироцитов < 1:100.

УЗИ щитовидной железы: правая доля размером 42×16×14 мм, объем 4,5 мл, структура однородная. Левая доля и перешеек не визуализируются. Цветовая доплерография: пиксели не определяются.

Тонкоигольная пункционная биопсия правой доли щитовидной железы: единичные клетки кубического эпителия, скопления коллоида.

Полученные результаты клинико-лабораторного обследования позволили диагностировать левостороннюю гемиагенезию щитовидной железы с ее гипофункцией.

Больной с заместительной целью назначен левотироксин 50 мкг ежедневно. При обследовании через 3 мес объем правой доли уменьшился с 4,5 до 3,8 мл. Уровень ТТГ 1,6 мМЕ/л, трийодтиронина 1,6 нмоль/л, свободного тироксина 15,1 пмоль/л.

Больной Г., 9 лет. Гемиагенезия выявлена как случайная находка при УЗИ щитовидной железы в ходе проведения эпидемиологических исследований по изучению распространенности зоба. В течение года ребенок получал йодную профилактику йодидом калия по 50 мкг ежедневно.

Объективно: пальпируется правая доля щитовидной железы, размеры которой соответствует I степени по классификации ВОЗ (1994), эластичной консистенции, поверхность гладкая. Левая доля не пальпируется. Соматический статус без патологии.

УЗИ щитовидной железы: правая доля размером 45·17·13 мм, объем 5 мл, структура однородная. Левая доля не визуализируется. Перешеек 2 мм. Цветовая доплерография щитовидной железы: определяются единичные пиксели.

Уровень гормонов в крови: ТТГ 2,1 мМЕ/л (норма 0,2–3,5 мМЕ/л), трийодтиронин 1,3 нмоль/л (норма 1,1–2,8 нмоль/л), свободный тироксин 15,1 пмоль/л (норма 10–25 пмоль/л), ан-

титела к тиреоглобулину 7,7 МЕ/л (норма до 100 МЕ/л), титр антител к микросомальной фракции тироцитов < 1:100.

Тонкоигольная пункционная биопсия правой доли щитовидной железы: единичные клетки кубического эпителия, небольшое количество коллоида.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у данного больного левосторонней гемиагенезии щитовидной железы без нарушения ее функционального состояния.

Больная З., 11 лет, вызвана на обследование эндокринологом в связи с обнаружением у старшей сестры эндемического зоба. Объективно: пальпируется правая доля щитовидной железы, эластичной консистенции, безболезненная при пальпации. Левая доля не пальпируется. Кожные покровы чистые, обычной влажности. Удовлетворительного питания. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

УЗИ щитовидной железы: правая доля размером 45×15×24 мм, объем 7,8 мл, структура однородная. Левая доля и перешеек не визуализируются. Цветовая доплерография щитовидной железы: определяются единичные пиксели.

Уровень гормонов в крови: ТТГ 6,1 мМЕ/л (норма 0,2–3,5 мМЕ/л), трийодтиронин 1,7 нмоль/л (норма 1,1–2,8 нмоль/л), свободный тироксин 12,2 пмоль/л (норма 10–25 пмоль/л), антитела к тиреоглобулину 129,1 МЕ/л (норма до 100 МЕ/л), титр антител к микросомальной фракции тироцитов. Тонкоигольная пункционная биопсия правой доли щитовидной железы: клеточный пунктат представлен лимфоидными клетками различной степени зрелости вплоть до лимфобластов и небольшим количеством плазматических клеток.

Результаты лабораторно-инструментального обследования могут свидетельствовать о возможном наличии у данного ребенка аутоиммунного тиреоидита в единственной доле щитовидной железы.

Таким образом, в большинстве случаев гемиагенезия щитовидной железы в детском возрасте выявляется как случайная находка. В то же время необходимо тщательное диспансерное наблюдение и обследование данных пациентов, направленное как на оценку функционального состояния железы, так и на исключение различных патологических процессов в единственной доле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Калинин А. П., Селищева Р. Ф. Дисгенез щитовидной железы — Ташкент, 1982. — С. 29.
2. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Пыков М. И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. — М., 1999. — С. 32.
3. Bergami G., Barbuti D., Di-Mario M. // Minerva Endocrinol. — 1995. — Vol. 20, N 3. — P. 195–198.

Поступила 30.05.01

© Е. В. КЛОЧКОВА, 2002

УДК 615.272.03:616-056.52

Е. В. Клочкова

ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНИКАЛА В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

Кафедра терапии факультета усовершенствования врачей Новосибирской государственной медицинской академии

Приводим наблюдение, подтверждающее эффективность ксеникала при лечении ожирения.

Больная Е., 50 лет. Диагноз: ожирение IIА степени (индекс Кетле 31 кг/м²), висцеральный тип (ОТ/ОБ = 0,96) на фоне гиперинсулинемии (С-пептид 2730 пмоль/л), сопровождающееся умеренной гиперхолестеринемией (ОХС 5,4 ммоль/л), гипертриглицеридемией (ТГ 1,8 ммоль/л) и гипоальфахолестеринемией (ХС ЛПВП 0,8 ммоль/л), синдромом артериальной гипертензии и хронической венозной недостаточностью.

Сочетание выявленных патологических нарушений соответствует так называемому "метаболическому синдрому Х". Кроме того, у больной имелась наследственная отягощенность по сахарному диабету (СД) типа 2 и абдоминальному типу ожирения (по линии матери). Пациентка была отнесена в группу высокого риска по СД типа 2, и ей предложена программа, включающая контроль массы тела (МТ), планирование питания, дозирован-

ную физическую нагрузку и контроль биохимических и гормональных показателей.

При 1-м визите (ноябрь 1999 г.) зарегистрированы рост 162 см, МТ 82,3 кг, объем талии (ОТ) 114 см, объем бедер (ОБ) 118 см, АД 170/100 мм рт. ст., D = S, фактическая калорийность питания 2700–2800 ккал с долей жира 40% от общей энергетической ценности пищи (около 124 г) и преимущественным приемом пищи в вечернее время, а также дефицит потребления овощей.

Расчетная энергетическая ценность пищи (гипокалорийный режим) составила 1400 ккал с необходимым количеством жира (42 г в день); пациентка была обучена планированию здорового питания, ей рекомендована ежедневная физическая нагрузка средней интенсивности 250 ккал (ходьба). Энергетический дефицит составил 500 ккал/сут. Назначен ксеникал 120 мг 3 раза

в день с каждым приемом пищи, содержащей жир. Определена цель в снижении МТ на 8—10 кг в течение 6 мес.

При 2-м визите (контрольном) в декабре 1999 г. МТ составила 77,4 кг, индекс Кетле — 29 кг/м², ОТ — 111 см, ОБ — 116 см, ОТ/ОБ — 0,95. Пациентка отметила появление регулярного стула на фоне приема ксеникала, а при употреблении высокожирных продуктов — немедленный императивный позыв на дефекацию, который ограничивал употребление такого типа продуктов.

При 3-м визите (март 2000 г.) МТ составила 71,5 кг, индекс Кетле — 27 кг/м², ОТ — 102 см, ОБ — 115 см, ОТ/ОБ — 0,88. Цель, поставленная при 1-м визите, оказалась достигнутой. Выполнен перерасчет энергетической ценности пищи, которая в эукалорийном режиме составила 1500 ккал, общее количество жира — 45 г. Рекомендовано продолжить прием ксеникала в том же режиме, расширить двигательную активность для сохранения величины энергетического дефицита.

При 4-м визите в мае 2000 г. МТ составляла 68,2 кг, индекс Кетле — 25,5 кг/м², ОТ — 98 см, ОБ — 114 см, ОТ/ОБ — 0,85. Отмечены стабилизация АД на уровне 130/75—140/85 мм рт. ст., снижение уровня общего холестерина до 5 ммоль/л, нормализация уровня триглицеридов (ТГ 1,2 ммоль/л), ХС ЛПВП (0,05 ммоль/л) и С-пептида (520,0 пмоль/л). За период наблюдения произошло некоторое изменение пищевого поведения: исключены вечерние приемы пищи (позднее 19 ч), исчезла тяга к жирным продуктам, значительно уменьшился объем пищи, потреб-

ляемой за 1 прием. Ежегодное весеннее ухудшение в течении хронической венозной недостаточности на фоне снижения МТ и изменения липидных показателей было не столь выраженным, как обычно, менее длительным и потребовало меньшей курсовой дозы венотоников (детралекс).

Поскольку за 6 мес получен хороший эффект в снижении МТ и нормализации лабораторных показателей, перед пациенткой была поставлена цель сохранить достигнутые результаты. Для этого рассчитана калорийность питания, которая составила 1500 ккал, количество жира 45 г, рекомендовано сохранить структуру и режим здорового питания, двигательную активность. Назначен ксеникал 120 мг с приемами пищи, при которых трудно контролировать потребление жира (в выходные, праздничные дни).

При 5-м визите в январе 2001 г., несмотря на некоторое расширение режима питания, наблюдается дальнейшее снижение МТ (66,5 кг), индекс Кетле составил 24,8 кг/м², ОТ — 92 см, ОБ — 110 см, ОТ/ОБ — 0,83. Уровень АД сохраняется ниже 140/85 мм рт. ст. Изменение пищевого поведения приобрело устойчивый характер.

Таким образом, использование ксеникала наряду со здоровым питанием и дозированной физической активностью в программе снижения риска СД способствовало не только нормализации МТ, но и стабилизации ряда клинических и биохимических показателей, а также изменению пищевого поведения пациентки.

Поступила 07.06.02

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-02:547.854.6]:613.863-092.9

И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, С. А. Шип, Н. В. Бубнов, А. И. Сеницкий

ВЛИЯНИЕ АНКСИОГЕННОГО СТРЕССА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ, ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ И УСТОЙЧИВОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ АЛЛОКСАНА У КРЫС

Кафедра общей и биоорганической химии с курсом клинической биохимии (зав. — проф. В. Е. Рябинин) Челябинской государственной медицинской академии

Четырехкратный иммобилизационный стресс вызывает анксиогенные расстройства поведения крыс, сопровождающиеся снижением чувствительности к глюкокортикоидным гормонам, увеличением активности МАО-В в ткани головного мозга, нарастанием толерантности к нагрузке глюкозой и снижением устойчивости к острой гипоксии. Аллоксановый диабет сопровождается снижением поведенческой активности крыс в "открытом поле" на фоне увеличения церебральной активности МАО-В. Предшествующий анксиогенный стресс усугубляет аллоксан-индуцированный прирост церебральной активности МАО-В и сопутствующие нарушения поведения крыс, а также потенцирует гипергликемизирующий эффект аллоксана.

Four episodes of immobilization stress caused anxiogenic behavioral disorders accompanied by a decrease in sensitivity to glucocorticoid hormones, by an increase in the activity of monoamine oxidase (MAO-B) in the brain tissue, an enhancement in glucose load tolerance, and a reduction in acute hypoxia tolerance in rats. Alloxan-induced diabetes was also associated with a reduction of rat behavioral activity in the open field along with an increase in the cerebral activity of MAO-B. Prior anxiogenic stress potentiated an alloxan-induced increase in cerebral MAO-B activity, enhanced concomitant behavioral disorders in rats, and increased the hyperglycemic effect of alloxan.

Экспериментальные стрессорные воздействия вызывают развитие тахифилаксии к глюкокортикоидным гормонам (ГКГ) и одновременное увеличение чувствительности к инсулину у крыс [2, 10]. Этот феномен можно рассматривать как вероятный механизм протективного действия стресса в отношении диабетогенного эффекта аллоксана [2]. Повторные эпизоды иммобилизационного стресса увеличивают устойчивость крыс к гепатотоксическому действию аллоксана, снижают темп падения массы тела у животных после его введения, но не влияют на выраженность гипергликемии при аллоксановом диабете [2, 10]. Тот же режим стрессирования приводит к развитию симптомокомплекса, который рассматривается в нейроиммуноэндокринологии как *sickness behavior* (поведение болезни — ПБ) [15]

ПБ-подобная симптоматика проявляется угнетением спонтанного ориентировочно-исследовательского поведения крыс на фоне прироста активности интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли (ФНО) в сыворотке крови, а также одновременным увеличением устойчивости к острой гипоксии [10]. Следует добавить, что ИЛ-1 обладает антиглюкокортикоидной [17] и гипогликемизирующей [19] активностью, а устойчивость к гипоксии является основой переносимости разнородных неблагоприятных воздействий [8]. Одним из факторов ПБ-ассоциированной депрессии и устойчивости к гипоксии может быть постстрессорное нарастание церебральной активности моноаминоксидазы — МАО (амин: кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая), (содержащая флаavin); КФ 1.4.3.4), являющейся

Таблица 1

Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса и аллоксана на поведение в "открытом поле", церебральную активность МАО-Б и уровень гликемии у крыс ($M \pm m$)

Показатель	Серия эксперимента	Контроль	Стресс	Контроль + аллоксан	Стресс + аллоксан
Локомоция (смена квадратов)	I	36,56 $\pm$ 4,43 ($n = 16$)	24,07 $\pm$ 3,64** ($n = 15$)	36,75 $\pm$ 3,34 ($n = 20$)	19,48 $\pm$ 3,14 ($n = 21$)
	II	14,50 $\pm$ 2,61* ($n = 16$)	7,67 $\pm$ 1,30*** ($n = 15$)	7,69 $\pm$ 2,02*** ($n = 13$)	4,21 $\pm$ 1,17* ($n = 14$)
Исследовательское поведение (выглядывание через отверстие)	I	6,44 $\pm$ 1,21 ($n = 16$)	4,13 $\pm$ 0,91 ($n = 15$)	6,10 $\pm$ 1,07 ($n = 20$)	2,90 $\pm$ 0,59 ($n = 21$)
	II	1,19 $\pm$ 0,32* ($n = 16$)	1,40 $\pm$ 0,48* ($n = 15$)	1,31 $\pm$ 0,56* ($n = 13$)	0,36 $\pm$ 0,20*** ($n = 14$)
Ориентировочная реакция (вертикальные стойки)	I	8,94 $\pm$ 1,60 ($n = 16$)	6,20 $\pm$ 1,09 ($n = 15$)	7,45 $\pm$ 1,19 ($n = 20$)	5,71 $\pm$ 1,04 ($n = 21$)
	II	1,13 $\pm$ 0,50* ($n = 16$)	1,53 $\pm$ 0,35*** ($n = 15$)	0,69 $\pm$ 0,40*** ($n = 13$)	0,50 $\pm$ 0,20*** ($n = 14$)
Груминг	I	4,25 $\pm$ 2,21 ($n = 16$)	6,53 $\pm$ 2,07 ($n = 15$)	2,45 $\pm$ 1,07 ($n = 20$)	4,62 $\pm$ 1,64 ($n = 21$)
	II	0,13 $\pm$ 0,13* ($n = 16$)	0,13 $\pm$ 0,09* ($n = 15$)	0*** ($n = 13$)	0* ($n = 14$)
Анксиогенная дефекация	I	0,50 $\pm$ 0,26 ($n = 16$)	0,93 $\pm$ 0,27** ($n = 15$)	0,50 $\pm$ 0,26 ($n = 20$)	0,48 $\pm$ 0,15 ($n = 21$)
	II	1,81 $\pm$ 0,39* ($n = 16$)	1,60 $\pm$ 0,29* ($n = 15$)	0,46 $\pm$ 0,22*** ($n = 13$)	0,36 $\pm$ 0,23*** ($n = 14$)
Активность МАО-Б, нМ/мозг/в 1 мин		7,05 $\pm$ 0,06 ($n = 10$)	7,52 $\pm$ 0,01** ($n = 9$)	7,34 $\pm$ 0,05** ($n = 9$)	7,52 $\pm$ 0,03*** ($n = 8$)
Гликемия, мМ/л		5,99 $\pm$ 0,39 ($n = 16$)	6,01 $\pm$ 0,52 ($n = 15$)	26,96 $\pm$ 3,69** ($n = 13$)	38,38 $\pm$ 4,56*** ($n = 14$)

Примечание. После исходного тестирования в "открытом поле" (серия I) крыс наркотизировали диэтиловым эфиром и внутривенно вводили им аллоксана тригидрат (200 мг/кг) или эквивалентное количество 0,9% NaCl, через 72 ч проводили повторное тестирование (серия II).

Одна звездочка — различия достоверны между сериями I и II; две звездочки — различия достоверны между группами "контроль" и "стресс"; "контроль" и "контроль + аллоксан"; три звездочки — различия достоверны между группами "контроль + аллоксан" и "стресс + аллоксан".

Статистическая обработка проведена с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона—Манна—Уитни и Колмогорова—Смирнова; различия считали достоверными при $p < 0,05$.

объектом разносторонней ГКГ- и цитокинозависимой регуляции [10, 14, 18], осуществляющей катаболизм моноаминов-нейротрансмиттеров и во многом определяющей нейробиохимический контроль поведения [5].

Вполне возможно, что постстрессорное нарастание инсулинчувствительности, как и увеличение активности МАО мозга, является вторичным феноменом по отношению к цитокинозависимому ограничению эффектов ГКГ. Не исключено также, что устойчивость к диабетогенному действию аллоксана может быть неспецифическим следствием тканевой толерантности к гипоксии, вероятно, проявляющейся и на уровне β -клеток поджелудочной железы. Логично предположить, что состояния, связанные со сниженной переносимостью гипоксии, могут сопровождаться нарастанием чувствительности к диабетогенному эффекту β -цитотоксических факторов. Целесообразность экспериментальной проверки этого предположения обусловлена непрерывно прогрессирующей деструкцией панкреатических β -клеток у больных инсулинзависимым сахарным диабетом [1].

Представленная статья посвящена рассмотрению чувствительности к ГКГ, толерантности к глюкозе и особенностей аллоксанового диабета у крыс, предварительно подвергнутых стрессированию по специально подобранному режиму, который понижает устойчивость к гипоксии на фоне тревожно-депрессивных расстройств поведения.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 202 белых беспородных крысах массой 140—180 г. Для моделирования стресса применяли 4-кратную иммобилизацию животных по методу В. Э. Цейликмана и соавт. [11]. Длительность однократной иммобилизации составляла 60 мин, стрессорные воздействия повторяли с интервалом 72 ч. В качестве контроля использовали животных, не подвергавшихся иммобилизации.

Через 24 ч после завершения последнего сеанса иммобилизации исследовали поведение крыс в "открытом поле" (I серия тестирования) [12]. Затем животных распределяли по экспериментальным группам, в которых отдельно изучали толерантность к глюкозе, чувствительность к диабетогенному действию аллоксана, содержание цитокинов в крови, устойчивость к острой гипоксической гипоксии, чувствительность к ГКГ. За 1 сут до постановки этих экспериментов животных лишали пищи при сохранении доступа к воде.

Толерантность к глюкозе оценивали по уровню гликемии через 60 и 120 мин после внутривенного введения 40% раствора глюкозы в дозе 4 г/кг [7]. Диабет вызывали путем внут-

ривенного введения 4% раствора аллоксана тригидрата ("LaChema", Чехия) в дозе 200 мг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl. Через 72 ч после инъекции аллоксана или 0,9% NaCl натошак животных повторно тестировали в "открытом поле" (II серия тестирования) и декантировали под эфирным наркозом с целью получения крови и ткани головного мозга. О выраженности диабетогенного действия аллоксана судили по показателям гликемии. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидазным методом. Дополнительно в гомогенате ткани головного мозга определяли активность МАО с солянокислым бензиламином в качестве субстрата [12]. Поскольку иммобилизационный стресс может вызвать изменение удельного содержания белка и воды в тканях, активность фермента рассчитывали на целый орган (абсолютная ферментативная активность).

Содержание цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12) в сыворотке крови стрессированных крыс определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора реагентов "Quantikine" (США). Результат учитывали на планшетном фотометре "Multiscan plus" (Labsystems, Финляндия).

Устойчивость к гипоксии изучали с помощью метода В. И. Кулинского, модифицированного нами для работы с крысами [12] (принцип метода заключается в регистрации латентности развития гипоксической комы).

Чувствительность к ГКГ оценивали по уровню гликемии и относительной массе лимфоидных органов (тимус и селезенка) через 96 ч после подкожного введения пролонгированного глюкокортикоидного препарата [12]. Для этой цели использовали триамцинолона ацетонид — ТА (кеналог, "VebBerlin-Chemie", Германия) в дозе 2 мг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl.

Результаты обработаны статистически. О достоверности различий судили по критериям Стьюдента (t), Вилкоксона—Манна—Уитни (U), Розенбаума (Q), Колмогорова—Смирнова (λ) и точному критерию Фишера (ТКФ). Для оценки связей между изучаемыми параметрами применяли экспоненциальный корреляционно-регрессионный анализ, а также рассчитывали коэффициенты корреляции рангов по Спирмену (r_s) и Кенделу (r_k).

Результаты и их обсуждение

Изученный режим 4-кратного иммобилизационного стресса уменьшал латентность развития гипоксической комы с $95,9 \pm 4,2$ с в контроле до $88,0 \pm 3,3$ с в обоих случаях ($n = 10$; $p < 0,05/U$) и одновременно вызывал снижение поведенческой

активности крыс. Это проявилось уменьшением показателей локомоции животных в серии тестирования в "открытом поле" (табл. 1). Параллельно наблюдалось увеличение показателя дефекации, что отражает тревожно-депрессивную природу стресс-индуцированных расстройств поведения [6] и свидетельствует о их гомологичности с меланхолической депрессией [16]. Полученные результаты позволяют рассматривать изученный режим 4-кратной иммобилизации крыс как модель анксиогенных нарушений поведения у человека, которые часто встречаются при хронической патологии, в том числе при сахарном диабете типа 1 [3]. Данный тип психических расстройств расценивают как следствие гипоталамической гиперпродукции кортиколиберина (КЛ), который рассматривается как медиатор стрессогенной тревожности, вызывающий состояние "сверхбодствования" и центральную активацию симпатико-адреналовой системы [16]. Это может привести к увеличению потребности в кислороде за счет стимуляции β -адренорецепторов, определяющей снижение устойчивости к гипоксии [8]. По-видимому, активация эритропоэза, продемонстрированная ранее при изучаемом режиме стрессирования [11], направлена на компенсацию сниженной устойчивости к гипоксии. Аналогичную роль играет стрессогенное уменьшение двигательной активности. Это иллюстрируется отрицательной корреляцией между показателем локомоции стрессированных крыс в "открытом поле" и длительностью развития гипоксической комы ($r_s = -0.71$; $p < 0.05$).

Постстрессорные сдвиги чувствительности к ГКГ характеризовались заметной избирательностью. Изученный режим предотвращал гипоплазию тимуса под действием ТА, но не влиял на степень ТА-индуцированного уменьшения селезеночного индекса и на гипергликемизирующий эффект глюкокортикоидного препарата (табл. 2). Тимический индекс животных, получавших ТА после стресса, положительно коррелировал с показателем анксиогенной дефекации ($r_k = 0.57$; $p < 0.05$). Это подтверждает предположение о тревожно-депрессивной природе постстрессорного снижения локомоции крыс, так как гиперпродукция КЛ при меланхолической депрессии обусловлена уменьшением чувствительности к ГКГ на уровне гипоталамуса и (или) гиппокампа [16]. По-видимому, изученный режим стрессирования способствует параллельной десенситизации ГКГ-рецепторов вилочковой железы и лимбических структур мозга, что обуславливает устойчивость тимуса к гипоплазирующему действию ГКГ и одновременное нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы по механизму "длинной петли" отрицательной обратной связи.

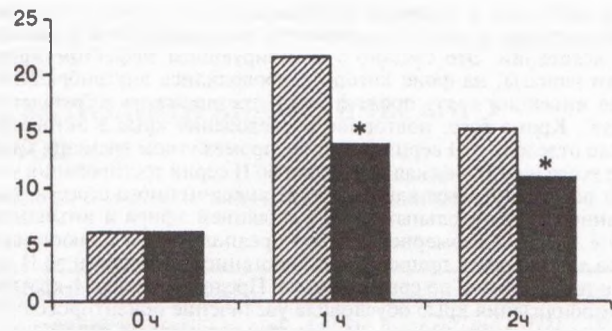
Таблица 2

Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса и триамцинолона ацетонида (2 мг/кг) на относительную массу лимфоидных органов и уровень гликемии у крыс ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n = 12$)	Стресс ($n = 12$)	Контроль + ТА ($n = 12$)	Стресс + ТА ($n = 12$)
Тимический индекс, мг на 1 г массы тела	1,64 $\pm$ 0,10	1,65 $\pm$ 0,11	0,96 $\pm$ 0,12*	1,34 $\pm$ 0,12**
Селезеночный индекс, мг на 1 г массы тела	5,14 $\pm$ 0,38	4,80 $\pm$ 0,29	3,52 $\pm$ 0,36*	3,31 $\pm$ 0,32
Гликемия, мМ/л	2,58 $\pm$ 0,18	3,71 $\pm$ 0,31*	5,40 $\pm$ 0,49*	6,53 $\pm$ 0,79

Примечание. Крыс наркотизировали диэтиловым эфиром и вводили подкожно ТА (2 мг/кг) или эквивалентное количество 0,9% NaCl; через 4 дня животных забивали, определяли относительную массу лимфоидных органов и концентрацию глюкозы в сыворотке крови.

Одна звездочка — различия достоверны между группами "контроль" и "стресс"; "контроль" и "контроль + ТА"; две звездочки — различия достоверны между группами "контроль + ТА" и "стресс + ТА". Статистическая обработка проведена с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона—Манна—Уитни; различия считали достоверными при $p < 0,05$.



Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса на толерантность к нагрузке глюкозой (4 г/кг).

По оси ординат — концентрация глюкозы (в нМ/л). По оси абсцисс — время введения глюкозы животным контрольной (затрехованные столбики) и экспериментальной (темные столбики) групп. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с контролем. Оценку достоверности различий проводили с помощью критерия Стьюдента и точного критерия Фишера ($n = 10$ в каждой группе).

Изучение содержания циркулирующих цитокинов выявило отсутствие значимого влияния анксиогенного стресса на концентрации ИЛ-1, ФНО, ИЛ-2 и ИЛ-12 (данные не представлены). Концентрация ИЛ-4, синтез которого стимулируется ГКГ [20], снижалась под влиянием анксиогенных иммобилизаций с $1,67 \pm 0,14$ пг/мл в контроле ($n = 12$) до $1,10 \pm 0,23$ пг/мл ($n = 10$, $p < 0,05/t$). Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, наоборот, возрастал с $19,7 \pm 0,5$ пг/мл в контроле ($n = 12$) до $21,5 \pm 0,9$ пг/мл ($n = 10$, $p < 0,05/U$). Известно, что ИЛ-4 ограничивает тканевые эффекты ГКГ [13], а "эндокринный цитокин" ИЛ-6 активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [6]. Возможно, нарастание концентрации циркулирующего ИЛ-6 на фоне снижения уровня ИЛ-4 направлено на компенсацию стрессогенного снижения чувствительности к ГКГ. Подобную компенсацию нельзя признать удовлетворительной, так как анксиогенный стресс вызывал увеличение толерантности крыс к глюкозе (см. рисунок), что отражает нарушение баланса между эффектами контринсулярных гормонов и инсулином в пользу последнего. Вместе с тем депрессогенное влияние стресса ограничивало постстрессорное нарастание толерантности к глюкозе. Это проявилось отрицательной корреляцией между исходным показателем исследовательского поведения стрессированных крыс и уровнем гликемии через 1 ч после введения глюкозы ($r_k = -0,48$, $p < 0,05$). Аналогичная зависимость была выявлена между локомоцией стрессированных крыс и исходными (преднагрузочными) показателями гликемии ($r_k = -0,43$, $p < 0,05$). Следует добавить, что в соответствии с правилом Вильдера—Лейтеса анксиогенный стресс вызывал гипергликемию на фоне изначально низкой концентрации глюкозы в крови (см. табл. 2) и не оказывает существенного влияния на этот параметр при относительно высоких исходных значениях гликемии (см. табл. 1). Обнаружение гипергликемизирующего эффекта анксиогенного стресса было связано с изучением ГКГ-чувствительности зимой, когда происходит "переключение с углеводного на липидный обмен" и наблюдается склонность к гипогликемии [9].

Связь между стрессогенными изменениями поведения и углеводного обмена особенно ярко проявилась после индукции аллоксанового диабета. Введение β -цитотоксического агента предварительно стрессированным крысам усугубляло поведенческую депрессию и потенцировало гипергликемизирующее действие аллоксана (см. табл. 1). При этом сама по себе инъекция аллоксана вызывала угнетение локомоции животных до уровня, сопоставимого с влиянием анксиогенного стресса. Следует отметить, что введение аллоксана контрольным и предварительно стрессированным крысам вызвало гибель примерно 1/3 животных в каждой группе, что обусловило равномерное сокращение выборок ко II серии тестирования в "открытом поле" (см. табл. 1). Для обсуждения вероятных причин отягощающего диабет действия стресса необходимо проанализировать отличия аллоксановой депрессии от анксиогенных расстройств поведения у крыс во II серии тестирования.

Как видно из табл. 1, повторное тестирование контрольных крыс в "открытом поле" сопровождалось уменьшением их исследовательской, ориентировочной и двигательной активности. Такой феномен обычно трактуется как следствие габитуации,

т. е. адаптации к условиям актографа [12]. Подобная трактовка неприменима к схеме эксперимента, использованной в данном исследовании. Это связано с амнезирующим эффектом эфирного наркоза, на фоне которого проводились внутрибрюшинные инъекции сразу после I серии тестирования в "открытом поле". Кроме того, повторное исследование крыс в актографе было отделено от I серии большим промежутком времени. Скорее всего поведенческая депрессия во II серии тестирования может рассматриваться как следствие анксиогенного стресса, вызванного у контрольных крыс ингаляцией эфира и инъекцией 0,9% NaCl. Правомочность этого предположения иллюстрируется достоверным приростом анксиогенной дефекации во II серии тестирования по сравнению с I. Предварительная 4-кратная иммобилизация крыс обусловила увеличение ориентировочной реакции по сравнению со II серией контроля (см. табл. 1), что соответствует данным о "сверхбдительности" при тревожно-депрессивных состояниях [16]. Введение аллоксана, наоборот, вызвало снижение ориентировочной реакции, полностью подавляло поведение самоощущения (груминг) и уменьшало анксиогенную дефекацию по сравнению как с I серией тестирования, так и с показателями контроля II серии.

Таким образом, аллоксан вызывает расстройства поведения, качественно противоположные последствиям анксиогенного стресса. Симптоматика такого рода отражает тяжесть локального воспалительного процесса [15] и в данном случае, по-видимому, связана с аллоксаниндуцированным инсультом. Скорее всего инъекция β -цитотоксического агента на фоне предшествовавшего анксиогенного стресса вызывает более тяжелый инсульт, что обуславливает как усугубление поведенческих эффектов аллоксана, так и его гипергликемизирующее действие (см. табл. 1). Основой такой сенсibilизации к аллоксану может быть стрессогенное уменьшение чувствительности к ГКГ (см. табл. 2), противовоспалительная активность которых общеизвестна.

Еще одной причиной отягощения аллоксанового инсульта может быть постстрессорный дефицит ИЛ-4, являющегося противовоспалительным цитокином [20]. Не исключено также, что выраженный дефицит двигательной активности дополнительно ограничивает потребление глюкозы скелетной мускулатурой. Такая возможность иллюстрируется отрицательной экспоненциальной корреляцией ($r = -0,7, p < 0,05$) между локомоцией во II серии тестирования и уровнем гликемии у крыс с аллоксановым диабетом.

Отдельного обсуждения заслуживают изменения церебральной активности МАО на фоне изученных воздействий (см. табл. 1). Введение аллоксана и анксиогенный стресс увеличивали активность фермента в нервной ткани. Предварительная 4-кратная иммобилизация потенцировала аллоксаниндуцированный прирост активности МАО в мозге. При этом активность МАО в мозге крыс, получавших аллоксан после стресса, отрицательно коррелировала с двигательной активностью во II серии тестирования ($r_x = -0,67, p < 0,05$). Данная зависимость позволяет рассматривать увеличение активности церебральной МАО как нейрохимическую основу поведенческой депрессии при изученных состояниях.

Установленные факты касаются МАО-Б, определяемой использованием методом [12]. ГКГ стимулируют экспрессию МАО-Б в нервной ткани [14] и одновременно проявляют ингибиторный эффект в отношении предшествующих молекул фермента [18]. Возможно, выявленное нарастание активности МАО-Б в мозге связано с первоначальным стероидзависимым усилением синтеза фермента и последующим ослаблением МАО-ингибиторного действия кортикостероидов из-за тахифилаксии к ГКГ. Не исключено, что увеличение церебральной активности МАО при аллоксановом диабете так же, как при анксиогенном стрессе, отражает снижение ГКГ-чувствительности. По-видимому, такое снижение в первую очередь направлено на компенсацию дефицита инсулина за счет ограничения эффектов контринсулярных гормонов. Подобная ситуация в сочетании с увеличением активности МАО мозга, поведенческой депрессией, повышением инсулинчувствительности и устойчивости к гипоксии была продемонстрирована при ранее изученных диабет-протективных режимах стресса [2, 10]. Следует отметить, что аллоксановый диабет тоже сопровождается нарастанием устойчивости к острой гипоксии [4] на фоне прироста церебральной активности МАО-Б и снижения поведенческой активности (см. табл. 1). Создается впечатление, что стрессорная профилактика аллоксанового диабета сводится к опережающей индукции компенсаторных процессов, разворачивающихся у контрольных крыс лишь при введении аллоксана.

Анксиогенный режим иммобилизаций качественно не отличается от ранее изученных диабет-профилактических вариантов стресса по влиянию на чувствительность крыс к контринсулярным гормонам, активность МАО-Б в мозге животных и их локомоцию в "открытом поле" [2, 10]. Единственное отличие состоит в анксиогенном снижении устойчивости к гипоксии, что, по-видимому, обуславливает увеличение чувствительности к β -цитотоксическим воздействиям. Ранее было показано, что инъекции пропранолола, одновременно обладающего противотревожными и антигипоксическими свойствами, резко увеличивают устойчивость стрессированных крыс к гипергликемизирующему действию аллоксана [2]. Возможно, включение анксиолитической терапии в схему лечения инсулинзависимого сахарного диабета приведет к снижению темпа деструкции резидуальных β -клеток за счет увеличения устойчивости к гипоксии. Первоначальный клинический опыт [3] свидетельствует о перспективности такого подхода.

Выводы

1. Четырехкратная иммобилизация крыс вызывает снижение переносимости острой гипоксии на фоне анксиогенных расстройств поведения, которые сопровождаются признаками пониженной чувствительности к глюкокортикоидам (устойчивостью к тимус-гипоплазирующему эффекту триамцинолона ацетонида, нарастанием толерантности к нагрузке глюкозой, уменьшением концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови, увеличением церебральной активности МАО-Б).

2. Одновременно с развитием гипергликемии при аллоксановом диабете у крыс наблюдается поведенческая депрессия, сопровождающаяся нарастанием активности МАО-Б в ткани головного мозга.

3. Предшествующий анксиогенный стресс усугубляет аллоксаниндуцированный прирост церебральной активности МАО-Б и сопутствующие нарушения поведения крыс, а также потенцирует гипергликемизирующий эффект аллоксана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
2. Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Колесников О. Л. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 6. — С. 38–42.
3. Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Колесникова А. А., Локтионова И. В. // Проблемы эндокринологии. — М., 1997.
4. Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Цейликман В. Э., Колесникова А. А. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 5. — С. 42–44.
5. Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине. — М., 1981.
6. Гриневич В. В., Поскребышева Е. А., Савелов Н. А. и др. // Успехи физиол. наук. — 1999. — № 4. — С. 50–66.
7. Колесник Ю. М., Абрамов А. В. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 5. — С. 37–40.
8. Куликовский В. И., Ольховский И. А. // Успехи соврем. биол. — 1992. — Вып. 5–6. — С. 697–714.
9. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск, 1983.
10. Роль иммунной системы в выборе адаптационной стратегии организма / Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. — Челябинск, 1998.
11. Цейликман В. Э., Пушкарев В. П., Захаров Ю. М. и др. // Физиол. журн. СССР. — 1991. — Т. 77, № 3. — С. 41–46.
12. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. — Челябинск, 2000.
13. Bamberger C. M., Chrousos G. P. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 761. — P. 296–310.
14. Carlo P., Violani E., De-Rio M. et al. // Brain Res. — 1996. — Vol. 711. — P. 175–183.
15. Dantzer R., Bluth R.-M., Laye S. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 840. — P. 586–590.
16. Gold P. W., Licinio J., Wong Ma-Li, Chrousos G. P. // Ibid. — 1995. — Vol. 771. — P. 716–729.
17. Mishell R. I., Lee D. A., Grabstein K. H., Lachman L. B. // J. Immunol. — 1982. — Vol. 128. — P. 1614–1617.
18. Parvez H., Parvez S. // J. Neurochem. — 1973. — Vol. 20. — P. 1011–1019.
19. del Rey A., Monge-Arditi G., Besedovsky H. O. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 840. — P. 153–161.
20. Wilder R. L. // Ibid. — P. 45–50.

Поступила 22.01.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 612.018.2:577.175.621.014.08

Л. Е. Панин, О. М. Хоценко, И. Ф. Уснин

РОЛЬ АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I В РЕАЛИЗАЦИИ АНАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Лаборатория молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий, НИИ биохимии СО РАМН, Новосибирск

Ранее было показано, что часть стероидных гормонов связывается с липопротеинами крови, в первую очередь с липопротеинами высокой плотности — ЛПВП (Панин Л. Е. и соавт., 1988). Стероидные гормоны вместе с ЛПВП захватываются резидентными макрофагами печени, где во вторичных лизосомах ЛПВП подвергаются дезинтеграции с образованием аполипопротеина А-I (apoA-I), а стероидные гормоны восстанавливают Δ^4 , 3-кетогруппировку при участии 5 α - и 5 β -редуктаз с образованием тетрагидросоединений. В данной работе предпринята попытка показать роль комплекса некоторых стероидных гормонов с apoA-I в реализации анаболического действия этих стероидных гормонов. Исследования проведены на культуре гепатоцитов и совместной культуре гепатоцитов и клеток Купфера, изолированных из печени крыс-самцов Вистар массой 180–200 г.

Такие стероидные гормоны с анаболическим действием, как андростерон, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон сульфат и тетрагидрокортизол, в составе комплекса с apoA-I увеличивали скорость биосинтеза белка, а дегидроэпиандростерона сульфат и тетрагидрокортизол повышали также скорость синтеза ДНК в культуре гепатоцитов. Все гормоны имели в структуре А-кольца восстановленную Δ^4 , 3-кетогруппировку. Восстановление этой группы стероидных гормонов и образование комплекса их с apoA-I связаны с действием резидентных макрофагов (клеток Купфера). Именно поэтому добавление ЛПВП (источник apoA-I) и кортизола (источник восстановленной формы — тетрагидрокортизола) к сокультуре гепатоцитов и макрофагов при одновременной стимуляции последних липополисахаридом приводила к выраженному повышению скорости биосинтеза белка и ДНК. Полученные результаты указывают на важную роль Δ^4 -кетогруппировки А-кольца стероидных гормонов и комплекса их с apoA-I в реализации анаболического действия стероидов.

As early shown, a portion of steroid hormones binds to blood lipoproteins, primarily to high-density lipoproteins (HDL) [Panin et al. 1988]. Steroid hormones together with HDL are captured by resident macrophages of the liver where in secondary lysosomes HDL are degraded to form apoA-I and steroid hormones restore a Δ^4 , 3-keto group with the participation of 5- α and 5 β -reductases to give rise to tetrahydro compounds. In this study, an attempt was undertaken to show a role of a complex of some steroid hormones with apoA-I in realization of the anabolic action of these steroid hormones by using the cultured hepatocytes and concurrently cultured hepatocytes and Kupffer's cells isolated from the liver of male Wistar rats weighing 180–200 g.

Steroid hormones having an anabolic action, such as androstosterone, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and tetrahydrocortisol as ingredients of a complex with apolipoprotein A-I (apoA-I), increased the rate of protein biosynthesis and dehydroepiandrosterone sulfate and tetrahydrocortisol also did the rate of DNA synthesis in the cultured hepatocytes. All the hormones had a restored Δ^4 , 3-keto group in the A ring structure. Restoration of this group of steroid hormones and formation of their complex with apoA-I are associated with the action of resident macrophages (Kupffer's cells). That is the reason that addition of HDL (a source of apoA-I) and cortisol (a source of the restored form — tetrahydrocortisol) to the coculture of hepatocytes and macrophages, by concurrently stimulating the latter by lipopolysaccharide led to a significant increase in the rate of protein and DNA biosynthesis. The findings show an important role of a Δ^4 , 3-keto group of the A ring of steroid hormones and their complex with apoA-I in realizing the anabolic action of steroids.

Считается, что стероидные гормоны в сыворотке крови переносятся с помощью специального белка — транскортина [10]. Попадая в клетки органов-мишеней, они взаимодействуют со специфическими внутриклеточными рецепторами, транспортируются в ядро, где и усиливают экспрессию определенных генов [3]. Однако было показано, что часть стероидных гормонов связывается и транспортируется липопротеинами крови [4]. К ним прежде всего следует отнести липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Показано, что $K_{\text{св}}$ стероидных гормонов с ЛПВП составляет $(2,0 \pm 0,2) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ [8]. Стероидные гормоны вместе с ЛПВП захватываются резидентными макрофагами печени (клетки Купфера) с помощью рецепторопосредованного эндоцитоза. Стимулированные липополисахаридами (ЛПС) макрофаги особенно активно захватывают ЛПВП [8]. Во вторичных лизосомах ЛПВП подвергаются дезинтеграции с образованием аполипопротеина А-I (apoA-I), а стероидные гормоны восстанавливают Δ^4 , 3-кетогруппировку при участии 5 α - и 5 β -редуктаз с образованием тетрагидросоединений [18]. Образовавшийся комплекс тетрагидрокортизол—apoA-I попадает в интерстициальное пространство, захватывается соматическими клетками (гепатоцитами), переносится в ядро и участвует в усилении экспрессии генов [6, 8].

Результатами последних исследований показано, что во фракции кислых негистоновых белков, полученных из ядер клеток различных тканей, присутствует 2 белка с apoA-I-иммунореактивностью [7]. Один белок с мол. массой 28 кД присутствует в транскрипционно активном хроматине и ядерном матриксе, другой — с мол. массой около 14 кД — в транскрипционно не-

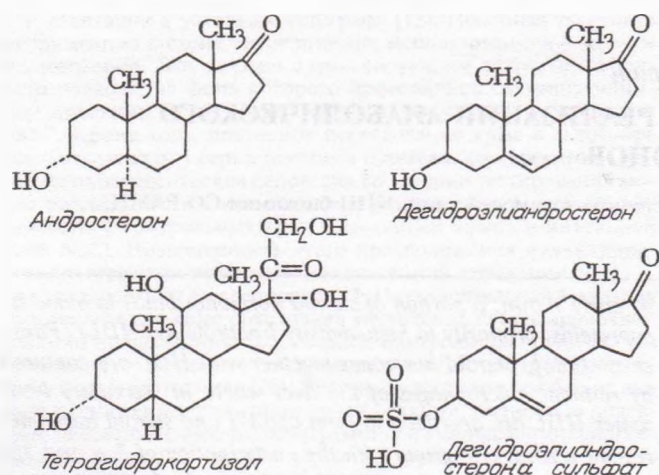
активном хроматине [5]. Первый белок соответствует сывороточному apoA-I, второй, вероятно, является продуктом его лимитированного протеолиза.

В данной работе предпринята попытка показать роль комплекса некоторых стероидных гормонов с apoA-I в реализации анаболического действия этих стероидных гормонов.

Материалы и методы

Исследования проведены на культуре гепатоцитов и совместной культуре гепатоцитов и клеток Купфера, изолированных из печени крыс-самцов Вистар массой 180–200 г. Изолированные клетки печени получали ферментативным способом по методу M. Berry и D. Friend [13] в нашей модификации [11], проводя рециркуляционную перфузию органа 0,03% раствором коллагеназы ("Sigma", США). После диссоциации ткани гепатоциты отделяли от непаренхиматозных клеток с помощью дифференциального центрифугирования. Непаренхиматозные клетки фракционировали в элютирующем роторе JE-6 на центрифуге J2-21 ("Beckman", США) при скорости вращения ротора 623g. Для отмывки купферовских и эндотелиальных клеток использовали скорость прокачивания буфера 22 и 42 мл/мин соответственно [16]. Жизнеспособность клеток оценивали методом исключения трипанового синего, а чистоту клеточных фракций — с помощью световой и электронной микроскопии.

Полученные клетки ресуспендировали в среде RPMI-1640 pH 7,4, содержащей 15 мМ NEPES, 5% сыворотки крупного рогатого скота, 2 мМ глутамин и 50 мкг/мл гентамицина. Для ин-



кубации клеток использовали 24-луночные планшеты ("Linbro", США), предварительно покрытые коллагеном. Клетки инкубировали в CO_2 -инкубаторе в атмосфере CO_2 (5%) и O_2 (95%) при 37°C в среде, содержащей гормоны в концентрации 10^{-6} М, ЛПВП — 100 мкг/мл, апоА-I — 100 мкг/мл. Для стимуляции макрофагов использовали ЛПС, полученный из *Serratia marcescens* ("Sigma", США). Каждые 24 ч инкубации проводили смену среды на идентичную. Для измерения скорости биосинтеза белка в культуру клеток за 2 ч до окончания инкубации добавляли 37 кБк/мл [^{14}C]-лейцина (Чехия). Для измерения скорости синтеза ДНК в культуру клеток за 20 ч до окончания инкубации добавляли 37 кБк/мл [^3H]-тимидина ("Нуклон", Москва). Часть содержимого лунки переносили на мембранные фильтры для определения связанной с белком или с ДНК радиоактивности. Радиоактивность проб измеряли в жидкостном сцинтилляционном счетчике ("Mark-III", США). Для расчета удельной радиоактивности белок определяли по методу О. Lowry [17] и выражали в имп/мин на 1 мг белка, ДНК — по методу Burton [14] и выражали в имп/мин на 1 мкг ДНК.

Гормоны для исследования подбирали таким образом, чтобы Δ^4 , 3-кетогруппа в А-кольце была восстановленной. Этим требованиям соответствовали такие гормоны, как андростерон, дегидроэпиандростерон, тетрагидрокортизол. Кроме того, использовали также сульфатированную форму дегидроэпиандростерона, в которой гидроксил в С3-положении заменен на остаток серной кислоты. В этом случае активная гидроксильная группа была связана не с углеродным атомом кольца А, а с атомом серы (см. рисунок). Предполагалось, что ОН-группа гормонов в С3-положении может конкурентно участвовать в образовании водородных связей с азотистыми основаниями ДНК, приводя к разрыву последних в комплементарных парах ГЦ-типа [6]. Данный механизм может рассматриваться как фактор инициации транскрипции. В работе использовали дегидроэпиандростерон ("Amersham", Англия) и дегидроэпиандростерона сульфат ("Sigma", США). Андростерон и тетрагидрокортизол были любезно предоставлены акад. РАМН Ю. А. Панковым.

Препаративное выделение ЛПВП из сыворотки крови осуществляли с помощью изоплотностного ультрацентрифугирования в растворе KBr [15] в роторе 75 Ti на ультрацентрифуге L5-75 ("Beckman", США). Делипидирование ЛПВП проводили охлажденной до -16°C смесью хлороформ—метанол (2:1) с последующей многократной отмывкой эфиром. АпоА-I получали методом гель-фильтрации на сефарозе 4В ("Pharmacia", Швеция) в 0,01 М трис- HCl -буфере pH 8,6, содержащем 6 М мочевины. Пик 2, соответствующий апоА-I, повторно очищали путем ионообменной хроматографии на DEAE-Toyopearl 650 М (TSK, Япония), уравновешенной 0,01 М трис- HCl pH 8,6, с 6 М мочевиной. Элюирование проводили исходным буфером с линейным градиентом от 0,01 до 0,5 М NaCl .

Достоверность полученных данных оценивали с помощью t -критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Андростерон является метаболитом мужских половых гормонов — тестостерона и андростендиона — и относится к анаболикам. Андрогенная активность его составляет 10% активности тестостерона. Принципиальное отличие его от тестостерона

— это восстановления Δ^4 , 3-кетогруппировка в А-кольце. Дегидроэпиандростерон — гормон сетчатой зоны коры надпочечников, секретируемый в сульфатированной форме. Десульфатирование дегидроэпиандростерона происходит в резидентных макрофагах, главным образом в клетках Купфера. Гормон оказывает выраженное анаболическое действие. Тетрагидрокортизол является метаболитом кортизола и считается метаболически неактивным продуктом его деградации [12]. Существенное отличие от последнего — восстановленная Δ^4 , 3-кетогруппировка в А-кольце гормона. Процесс восстановления протекает в макрофагах и связан с активностью 5α - и 5β -редуктаз [18].

Ранее было показано, что стероидные гормоны легко взаимодействуют с липопротеинами крови, в первую очередь с ЛПВП [4]. Белком, с которым идет комплексообразование, является апоА-I. $K_{\text{асс}}$ составляет $(0,4 \pm 0,1) \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ [2]. Это несколько ниже, чем $K_{\text{асс}}$ гормонов с ЛПВП, что, вероятно, связано с некоторыми структурными изменениями аполипопротеинов при делипидировании ЛПВП.

Проведенные исследования показали, что стероидные гормоны с анаболическим действием не изменяли скорости биосинтеза белка в первичной культуре гепатоцитов (табл. 1). Исключение составлял дегидроэпиандростерон, который достоверно увеличивал скорость включения меченного [^{14}C]-лейцина в белок. Присутствие в среде инкубации апоА-I достоверно снижало включение метки в белок, что, вероятно, обусловлено неспецифическим связыванием [^{14}C]-лейцина с апоА-I. Добавление в среду инкубации анаболиков совместно с апоА-I во всех случаях увеличивало скорость биосинтеза белка. Последняя прогрессивно возрастала в ряду андростерон → дегидроэпиандростерон → тетрагидрокортизол → дегидроэпиандростерона сульфат.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что для проявления анаболического действия гормонов необходим комплекс их с апоА-I. В проявлении данного эффекта важную роль играет восстановление Δ^4 , 3-кетогруппировки А-кольца. В исследованиях, проведенных ранее, было показано, что кортизол не оказывал влияния на биосинтез белка [6]. По результатам данного эксперимента, высокой активностью обладал тетрагидрокортизол — гормон, в котором ОН-группа в С3-положении находилась в транс-, а водород у С5-атома — в цис-положении. Наибольшая активность обнаружена у дегидроэпиандростерона сульфата, у которого ОН-группа в С3-положении связана с атомом серы.

Увеличение биосинтеза белка под влиянием анаболических стероидов, несомненно, связано с усилением внутриклеточной регенерации [9]. Однако оно имеет отношение и к пролиферации клеток. Известно, что усиление биосинтеза белка предшествует усилению синтеза ДНК в клеточном цикле [1]. Учитывая это обстоятельство, было проведено изучение влияния анаболических стероидов на скорость включения [^3H]-тимидина в ДНК гепатоцитов. Проведенные исследования показали, что общая картина изменений соответствует вышеописанной, но в количественном отношении менее выражена (табл. 2). В суточной культуре гепатоцитов добавление стероидных гормонов даже несколько снижало скорость синтеза ДНК. При этом добавление анаболических стероидов в среду инкубации совместно с

Таблица 1

Влияние различных гормонов и апоА-I на скорость биосинтеза белка в культуре гепатоцитов ($M \pm m$; $n = 6$)

Условия инкубации	Включение [^{14}C]-лейцина в белок, имп/мин на 1 мг белка	
	без апоА-I	в присутствии апоА-I
Контроль	6841 $\pm$ 393	3 474 $\pm$ 189**
Андростерон	6084 $\pm$ 365	4 338 $\pm$ 310***
Дегидроэпиандростерон	8973 $\pm$ 415*	5 787 $\pm$ 570***
Дегидроэпиандростерона сульфат	7668 $\pm$ 559	16 938 $\pm$ 1341***
Тетрагидрокортизол	6228 $\pm$ 390	9 898 $\pm$ 972***

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — с контролем внутри группы, две — между группами.

Таблица 2

Влияние различных гормонов и апоА-I на скорость синтеза ДНК в культуре гепатоцитов ($M \pm m$; $n = 6$)

Условия инкубации	Включение [^3H]-тимидина в ДНК, имп/мин на 1 мкг ДНК	
	без апоА-I	в присутствии апоА-I
Контроль	212 $\pm$ 8	158 $\pm$ 22**
Андростерон	177 $\pm$ 9*	200 $\pm$ 20
Дегидроэпиандростерон	205 $\pm$ 6	160 $\pm$ 8**
Дегидроэпиандростерона сульфат	158 $\pm$ 13*	234 $\pm$ 5***
Тетрагидрокортизол	159 $\pm$ 15*	235 $\pm$ 5***

Таблица 3

Влияние кортизола, ЛПВП и ЛПС на скорость биосинтеза белка в культуре гепатоцитов и сокультуре гепатоцитов и макрофагов в различные сроки ($M \pm m$; $n = 6$)

Условия инкубации	Включение [^{14}C]-лейцина в белок, имп/мин на 1 мг белка			
	гепатоциты		гепатоциты + макрофаги	
	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки
Контроль	6900 $\pm$ 510	6790 $\pm$ 450	7570 $\pm$ 310	7 520 $\pm$ 430
ЛПВП	6570 $\pm$ 420	6440 $\pm$ 210	6270 $\pm$ 500*	6 490 $\pm$ 560
ЛПВП + ЛПС	6950 $\pm$ 540	6730 $\pm$ 290	7220 $\pm$ 410	7 390 $\pm$ 520
ЛПВП + кортизол	6370 $\pm$ 320	6470 $\pm$ 400	6010 $\pm$ 470*	5880 $\pm$ 330*
ЛПВП + кортизол + ЛПС	4880 $\pm$ 270*	4390 $\pm$ 190*	9770 $\pm$ 630*	12 920 $\pm$ 570***

Примечание. Здесь и в табл. 4: звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — с контролем, две — между сутками.

апоА-I оказывало иное действие. В суточной культуре андростерон и дегидроэпиандростерон не влияли на синтез ДНК, тогда как дегидроэпиандростерона сульфат и тетрагидрокортизол достоверно его увеличивали. Таким образом, проведенные исследования позволяют предположить, что один и тот же механизм лежит в основе как внутриклеточной регенерации, так и клеточной пролиферации.

Известно, что гепатоциты не содержат 5α - и 5β -редуктаз, поэтому восстановление Δ^4 , 3-кетогруппировки стероидов является исключительно привилегией макрофагов. С целью изучения роли процессов восстановления Δ^4 , 3-кетогруппировки в механизме анаболического действия гормонов мы использовали одновременно первичную культуру гепатоцитов и сокультуру их с макрофагами. В этом случае для изучения анаболического эффекта в среду инкубации добавляли ЛПВП — источник апоА-I и кортизол — источник восстановленной формы гормона тетрагидрокортизола. Для усиления активного захвата ЛПВП и гормона макрофаги стимулировали добавлением ЛПС. Проведенные исследования показали, что в первичной культуре гепатоцитов скорость биосинтеза белка в течение первых 3 сут не изменялась (табл. 3). Добавление в среду инкубации ЛПВП, ЛПВП и ЛПС или ЛПВП и кортизола не изменяло скорость биосинтеза белка. Одновременное добавление в среду инкубации ЛПВП, кортизола и ЛПС даже несколько снижало ее, что, вероятно, обусловлено неспецифическим связыванием [^{14}C]-лейцина. В сокультуре гепатоцитов и макрофагов как в 1-е, так и на 3-и сутки инкубации не наблюдалось усиления биосинтеза белка при добавлении ЛПВП, ЛПВП и ЛПС, ЛПВП и кортизола. В ряде случаев отмечено даже некоторое снижение. Однако одновременное добавление в среду инкубации ЛПВП, кортизола и ЛПС приводило к достоверному увеличению биосин-

Таблица 4

Влияние кортизола, ЛПВП и ЛПС на скорость синтеза ДНК в культуре гепатоцитов и сокультуре гепатоцитов и макрофагов в различные сроки ($M \pm m$; $n = 6$)

Условия инкубации	Включение [^3H]-тимидина в ДНК, имп/мин на 1 мкг ДНК			
	гепатоциты		гепатоциты + макрофаги	
	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки
Контроль	200 $\pm$ 17	170 $\pm$ 11	202 $\pm$ 13	105 $\pm$ 10**
ЛПВП	187 $\pm$ 13	163 $\pm$ 14	140 $\pm$ 11*	103 $\pm$ 8**
ЛПВП + ЛПС	173 $\pm$ 15	157 $\pm$ 14	191 $\pm$ 8	116 $\pm$ 15**
ЛПВП + кортизол	171 $\pm$ 13	158 $\pm$ 10	208 $\pm$ 10	121 $\pm$ 7**
ЛПВП + кортизол + ЛПС	130 $\pm$ 12*	149 $\pm$ 12	186 $\pm$ 13	132 $\pm$ 9***

теза белка в 1-е сутки и к еще более значительному увеличению на 3-и сутки инкубации (см. табл. 3).

Аналогичная ситуация складывалась при анализе влияния тех же добавок на скорость включения [^3H]-тимидина в ДНК (табл. 4). В первичной культуре гепатоцитов никакие добавки не оказывали влияния на скорость синтеза ДНК. В случае одновременного добавления ЛПВП, кортизола и ЛПС отмечали даже достоверное снижение скорости в 1-е сутки. Увеличение продолжительности инкубации также снижало скорость синтеза ДНК в культуре, не содержащей добавок. В сокультуре гепатоцитов и макрофагов общая картина изменений сохранялась. Однако одновременное добавление в среду инкубации ЛПВП, кортизола и ЛПС приводило к достоверному увеличению синтеза ДНК на 3-и сутки инкубации. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что макрофаги занимают ключевые позиции в реализации анаболического действия стероидных гормонов в связи с уникальной способностью восстанавливать Δ^4 , 3-кетогруппировку стероидных гормонов.

Заключение

Таким образом, в данной модели анаболический эффект стероидных гормонов проявляется только в том случае, если они входят в состав комплекса с апоА-I. В механизме анаболического действия стероидных гормонов важную роль играет восстановление Δ^4 , 3-кетогруппировки А-кольца гормонов. Процесс восстановления тесно связан с активностью резидентных макрофагов, которая значительно усиливается под влиянием ЛПС. Описанный механизм лежит в основе анаболического действия как андрогенов, так и стероидных гормонов коры надпочечников. Наиболее активным анаболиком является сульфатированная форма дегидроэпиандростерона. Тетрагидрокортизол, имеющий ОН-группу у С3-атома в транс-позиции, а водород у С5-атома в цис-позиции, является метаболически активным гормоном, усиливающим скорость биосинтеза как белка, так и ДНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зосимовская А. И. Клеточный цикл. — М., 1973.
2. Иванова Н. Г., Поляков Л. М., Панин Л. Е. // Укр. биохим. журн. — 1991. — Т. 63. — С. 103–105.
3. Мертаевцев Н. П. Регуляция экспрессии генов стероидными гормонами. — Новосибирск, 1990.
4. Панин Л. Е., Поляков Л. М., Розуменко А. А., Биушкина Н. Г. // Вопр. мед. химии. — 1988. — № 5. — С. 56–58.
5. Панин Л. Е., Поляков Л. М., Кузьменко А. П. и др. // Биохимия. — 1992. — Т. 57. — С. 826–831.
6. Панин Л. Е., Тузиков Ф. В., Тузикова Н. А. и др. // Молекул. биол. — 1999. — Т. 33. — С. 1–6.
7. Панин Л. Е., Русских Г. С., Поляков Л. М. // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — С. 1684–1689.
8. Панин Л. Е., Максимов В. Ф., Коростышева И. М. // Цитология. — 2000. — Т. 42. — С. 461–467.

9. Саркисов Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза. — М., 1977.
10. Сергеев П. В., Галенко-Ярошевский П. А., Шимановский Н. Л. Очерки биохимической фармакологии. — М., 1996.
11. Усынин И. Ф. Новые методы научных исследований в клинической и экспериментальной медицине. — Новосибирск, 1980. — С. 96—98.
12. Юдаев Н. А., Афиногенова С. А., Крехова М. А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. — М., 1976.
13. Berry M. N., Friend D. S. // J. Cell Biol. — 1969. — Vol. 43. — P. 506—519.
14. Gendimenico G. J., Bouquin P. L., Trampusch K. M. // Anal. Biochem. — 1988. — Vol. 173. — P. 45—48.
15. Hatch F. T., Lees R. S. // Advanc. Lipid. Res. — 1968. — Vol. 6. — P. 2—68.
16. Knook D. L., Sleyster E. Ch. // Exp. Cell Res. — 1976. — Vol. 99. — P. 444—449.
17. Lowry O. H., Rosebrough N. G., Farr A. L., Randall R. J. // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265—275.
18. Nabors D. J., Berliner D. L., Dougherty T. F. // J. Reticuloend. Soc. — 1967. — Vol. 4. — P. 237—253.

Поступила 27.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 615.31:546.47].03:616.379-008.64].015.4.076.9

А. А. Самигжонов, М. Ж. Эргашева, Т. С. Саатов

ВЛИЯНИЕ КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ЦИНКА НА ПОГЛОЩЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ И АКТИВНОСТЬ ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ТКАНЕЙ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Институт биохимии АН Республики Узбекистан, Ташкент

Изучено влияние соединения цинка на процесс транспорта глюкозы через мембрану и активность пируватдегидрогеназы митохондрий сердца и скелетных мышц крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Объектом исследований явились диафрагма, митохондрии сердца, скелетных мышц крыс.

Целью работы было изучение влияния координационного соединения цинка—пирацина на транспорт глюкозы в диафрагме и на активность пируватдегидрогеназы сердца и скелетных мышц крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Экспериментальный сахарный диабет вызывали внутрибрюшинным введением аллоксана гидрата на фоне голодания.

В результате исследований установлено, что пирацин оказывает стимулирующее влияние на транспорт глюкозы в условиях экспериментального диабета. Под действием координационного соединения цинка наблюдалось повышение сниженной при диабете активности пируватдегидрогеназы.

Полученные результаты еще раз подтверждают роль ионов цинка в процессе транспорта и окисления глюкозы.

Zinc compounds were examined for their effects on the transport of glucose through the membrane and on the activity of pyruvate dehydrogenase of mitochondria of the hearts and skeletal muscles from rats with experimental diabetes mellitus. The objects of the investigations were the rat diaphragm, cardiac and skeletal muscle mitochondria.

The aim of the investigation was to study the effect of the coordination zinc compound piracine on the transport of glucose in the diaphragm and on the activity of pyruvate dehydrogenase of the hearts and skeletal muscles from rats with experimental diabetes mellitus.

Experimental diabetes mellitus was induced by intraperitoneal alloxan hydrate during fasting.

The investigation established that piracine exerted a stimulating effect on glucose transport in experimental diabetes. With the coordination zinc compound, there was an increase in the activity of pyruvate dehydrogenase, which is lowered in diabetes.

The findings provide again evidence for the role of zinc ions in glucose transport and oxidation.

Важность роли микроэлементов, в частности цинка, в физиологических процессах известна давно. Наряду с выполнением других функций ионы цинка могут участвовать в регуляции метаболизма глюкозы инсулином. Высказывается мнение о том, что влияние ионов цинка на метаболизм глюкозы обусловлено его воздействием не только на синтез и секрецию инсулина [9], но и на транспорт глюкозы. Обнаружено, что ионы цинка имитируют ряд эффектов инсулина: стимулируют транспорт и окисление глюкозы и ее превращение в глицериды с ингибированием липолиза [7]. Существует синергизм между инсулином и ионами цинка при стимуляции липогенеза из углеводов [3]. Установлено также, что ионы цинка повышают связывание инсулина с гепатоцитами [8]. Все эти данные указывают на то, что, кроме структурной роли в формировании запасной формы инсулина, ионы цинка причастны к механизму действия инсулина на транспорт глюкозы.

Целью настоящего исследования было изучение влияния координационного соединения цинка — пирацина на процесс поглощения глюкозы в диафрагме крыс, а также на активность пируватдегидрогеназы (ПДК) — ключевого фермента метаболизма углеводов.

Активность ПДК изучали в сердце и скелетных мышцах крыс в норме, при экспериментальном диабете, а также при действии координационного соединения цинка — пирацина.

Материалы и методы

Опыты проводили на крысах-самцах массой тела 130–200 г. Экспериментальный сахарный диабет вызывали внутрибрюшинным введением аллоксана гидрата в дозе 15 мг на 100 г массы тела животных на фоне голодания в течение 24 ч.

Лечение крыс с экспериментальным сахарным диабетом проводили внутрибрюшинным введением раствора пирацина в дозе 1 мг/мл на 100 г массы тела животных. Пирацин вводили животным в течение 14 дней.

Животных декапитировали под общим эфирным наркозом. После декапитации быстро вырезали диафрагму, промывали средой инкубации, состоящей из бикарбонатного буфера Кребса—Рингера (рН 7,4), 3% бычьего сывороточного альбумина, при 0°C, помещали в сосуды Варбурга, содержащие 2 мл среды инкубации и 0,5 кБк ¹⁴C-D-глюкозы. Опыты проводили с добавлением и без добавления раствора пирацина в инкубационную среду. Инкубацию проводили в течение 120 мин при 37°C в аппарате Варбурга. Образующийся CO₂ поглощали 10% раствором КОН. По окончании инкубации через пробирку с помощью иглы в сосуды впрыскивали 0,2 мл 2 М H₂SO₄, перемешивали и оставляли на 60 мин, КОН количественно переносили во флаконы со сцинтиллятором ЖС-8. Радиоактивность определяли на счетчике "Rackbeta" (LKB, Швеция).

В митохондриях изучали активность ПДК [1].

Митохондрии выделяли из исследуемой ткани в 0,01 М фосфатном буфере с помощью дифференциального центрифугиро-

вания. Для анализа брали навеску ткани около 1 г и гомогенизировали в 4-кратном объеме буфера. Осадок митохондрий подвергали трехкратному замораживанию-оттаиванию для того, чтобы разрушить субклеточные частицы и обеспечить максимальную доступность субстрата кофакторов для фермента. После окончания этой процедуры пробы центрифугировали 25 мин при 18 000–20 000 g.

Для проведения ферментативной реакции в кювету спектрофотометра шириной 1 см наливали 1,8 мл инкубационной среды, добавляли 0,1 мл митохондриального препарата, размешивали и устанавливали шель прибора. Реакцию начинали внесением в кювету 0,1 мл раствора коэнзима А. Изменение оптической плотности пробы, вызванное образованием восстановленной формы НАД, регистрировали при длине волны 340 нм через каждые 15 с в течение 2 мин.

Результаты и их обсуждение

Результаты изучения влияния препаратов цинка на поглощение глюкозы диафрагмой представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, препараты цинка в норме оказывают стимулирующее влияние на поглощение глюкозы диафрагмой. Под действием пирацина поглощение глюкозы стимулируется на 53%.

Полученные нами данные показывают, что под действием пирацина происходит также стимуляция транспорта глюкозы диафрагмой крыс с аллоксановым диабетом. При этом обнаружено, что добавление пирацина в инкубационную среду способствует стимуляции поглощения глюкозы на 33% по сравнению с контролем.

Стимуляция транспорта глюкозы под действием пирацина при диабете, возможно, объясняется повышением метаболизма глюкозы в диафрагме ионами цинка. Этот вывод сделан на основании того, что под действием ионов цинка происходит стимуляция окисления глюкозы [8]. Установлено, что значительное влияние ионов цинка на окисление глюкозы сохраняется даже тогда, когда облегченный транспорт глюкозы блокируется цитохалазином В. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что длительное введение пирацина экспериментальным животным способствует восстановлению сниженной при диабете способности диафрагмы поглощать глюкозу.

Полученные данные, видимо, объясняются восстанавливающим действием препаратов цинка на процесс транспорта глюкозы через мембрану.

Известно, что развитие сахарного диабета сопровождается изменениями структурно-функциональных показателей плазматических мембран мышечных волокон экспериментальных животных. Это позволяет рассматривать нарушение мембранной структуры как один из первичных механизмов, участвующих в формировании метаболических сдвигов в организме и развитии диабетических осложнений.

Кроме того, хорошо известна роль перекисного окисления липидов в развитии патологического процесса в клетке. Перекисное окисление липидов играет важную роль в регуляции проницаемости клеточных мембран, состоянии окислительного фосфорилирования клетки. В нормальной ткани постоянно протекает процесс липидной перекисидации, интенсивность которого находится в обратной зависимости от активности естественных антиоксидантных систем. Избыточное образование активных форм кислорода может быть причиной повреждения и гибели клеток. Известно, что усиление перекисного окисления липидов имеет место при различных патологических состояниях.

Таблица 1

Влияние пирацина на поглощение глюкозы диафрагмой крыс в норме и при диабете ($M \pm m$; $n = 6$)

Группа животных	Поглощение глюкозы, мкмоль на 1 г сырой массы	
	контроль	пирацин
Интактные	$10,3 \pm 0,45$	$15,6 \pm 0,61$
Диабет	$7,6 \pm 0,51$	$10,1 \pm 0,43$
После лечения пирацином	$9,2 \pm 0,32$	

Примечание. Различия между контролем и опытом достоверны при $p = 0,01–0,001$.

Таблица 2

Активность ПДК в норме, при экспериментальном сахарном диабете и при введении пирацина животным с экспериментальным сахарным диабетом ($M \pm m$; $n = 6$)

Группа животных	Активность фермента, мкмоль НАДН/мин на 1 мг белка	
	сердце	скелетные мышцы
1. Контроль	$22,5 \pm 1,25$	$11,7 \pm 0,65$
2. Диабет	$15,3 \pm 0,85$	$8,6 \pm 0,48$
3. После лечения пирацином	$20,8 \pm 1,03$	$10,3 \pm 0,51$

Примечание. $p_{1-2, 2-3} = 0,01–0,001$.

ях, в том числе при сахарном диабете [2]. Активация процессов перекисного окисления липидов в сочетании с действием других патогенетических факторов играет важную роль в развитии сахарного диабета [5]. Избыточное образование свободных радикалов, накопление первичных (гидроперекисей липидов) и вторичных (малонового диальдегида — МДА и шиффовых оснований) продуктов липидной перекисидации ослабляет гидрофобные связи мембран, нарушая транспорт глюкозы, разобщая сопряжение инсулинрецепторного комплекса с переносчиком глюкозы в инсулинзависимых тканях, в том числе в скелетных мышцах.

Препараты цинка способствуют коррекции липидной перекисидации в мембранах скелетных мышц. Восстанавливая нарушенную структуру мембран, ионы цинка способствуют стимуляции сниженного при диабете поглощения глюкозы диафрагмой.

Наши исследования показывают, что под действием пирацина восстанавливается не только транспорт глюкозы, но и активность ПДК.

Результаты исследований по изучению активности ПДК представлены в табл. 2. Как видно из представленных данных, в норме активность ПДК в сердечных мышцах в 2 раза больше, чем в скелетных мышцах.

Нами установлено, что в условиях экспериментального сахарного диабета наблюдается снижение активности фермента в сердечных мышцах приблизительно на 35%, в скелетных мышцах на 13%.

Выявленное нами снижение активности фермента при аллоксановом диабете можно объяснить снижением уровня инсулина в условиях экспериментального сахарного диабета.

Кроме быстрого регуляторного влияния инсулина на ПДК, описаны эффекты долговременной недостаточной секреции эндогенного инсулина в процессе голодания или экспериментального сахарного диабета [6]. В этих случаях отмечено значительное уменьшение количества активной дефосфорилированной формы ПДК в сердце, скелетных мышцах и других тканях крыс. Голодание в течение 48 ч или вызванный аллоксаном диабет в митохондриях скелетных мышц крыс снижают долю дефосфорилированной формы комплекса.

Результаты наших исследований также показывают, что длительное введение пирацина крысам с экспериментальным сахарным диабетом приводит к некоторому восстановлению сниженной при диабете активности ПДК. Под действием координационного соединения цинка—пирацина происходит повышение активности ПДК в сердце на 30%, в скелетных мышцах на 20%.

Исследования, проведенные *in vitro*, также показывают, что под действием координационного соединения цинка происходит повышение активности ПДК.

Видимо, установленное нами стимулирующее влияние пирацина на активность ПДК объясняется гиполлипидемическим эффектом препарата. Возможно, что пирацин оказывает опосредованное действие на активность ПДК посредством влияния на уровень свободных жирных кислот.

Известно, что в тесной взаимосвязи с эффектами инсулина и других гормонов, влияющих на обмен липидов, находится чувствительность регуляторных механизмов ПДК к уровню жирных кислот в тканях. Жирные кислоты и их КоА-производные значительно уменьшают долю активной формы ПДК в митохондриях различных органов и тканей [10]. Это может быть сопряжено как с увеличением в митохондриях величины АТФ/АДФ, НАДН/НАД и ацетил-КоА/КоА при окислении жирных

кислот, так и с блокированием последними адениннуклеотид-трансферазы, что приводит к возрастанию энергетического заряда в матриксе митохондрий. Регуляторное значение опосредованной стимуляции фосфорилирования или торможения дефосфорилирования ПДК жирными кислотами несомненно, поскольку таким способом замедляется окислительное декарбоксилирование пирувата, который в условиях достаточного энергообеспечения клетки за счет окисления жирных кислот может направляться, например, на путь глюконеогенеза.

Кроме опосредованного, существует и прямое ингибирующее влияние свободных жирных кислот на ПДК [4]. Оно заключается в гидрофобном взаимодействии жирных кислот с липоцеллтрансферазой, приводящем к блокированию ее функционирования.

Оказывая гиполлипидемическое действие, пиранин, возможно, способствует устранению ингибирующего влияния жирных кислот на активность пируватдегидрогеназного комплекса.

Выводы

1. Установлено, что координационное соединение цинка пиранина оказывает стимулирующее влияние на процесс транспорта глюкозы в диафрагме крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

2. Введение координационного соединения цинка пиранина животным с экспериментальным сахарным диабетом способст-

вует повышению активности ПДК в сердце и скелетных мышцах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л., 1982. — С. 192—194.
2. Griffin M. E., Marcucci M. J., Cline G. W. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 6. — P. 1270—1274.
3. Grilly K. S., Kiss Z. // Arch. Biochem. — 2000. — Vol. 48, N 1. — P. 127—134.
4. Hall J. L., Stanley W. C., Lopashchuk G. D. et al. // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271, N 6, Pt 2. — P. H2320—H2329.
5. Ruiz C., Alegria A., Barbera R. et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1999. — Vol. 59, N 2. — P. 99—105.
6. Seymour A. M., Chatham J. C. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1997. — Vol. 29, N 10. — P. 2771—2778.
7. Shisheva A., Shechter Y. // Biochemistry. — 1992. — Vol. 34. — P. 8059—8063.
8. Song M. K., Rosental M. J., Hong S. et al. // Metabolism. — 2001. — Vol. 50. — P. 53—59.
9. Von Dreele R. B., Stephens P. W., Smith G. D. et al. // Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. — 2000. — Vol. 56, Pt 12. — P. 1549—1553.
10. Wu P., Inskeep K., Bowker Kinley M. M. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 8. — P. 1593—1599.

Поступила 20.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 618.177-092:618.11-008.61]-085-092.9

А. Г. Резников, П. В. Сеницын, Л. В. Тарасенко, Л. И. Полякова

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АНОВУЛЯЦИИ ГИПЕРАНДРОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Отдел эндокринологии репродукции и адаптации (зав. — член-корр. НАН и АМН Украины А. Г. Резников) Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, Киев

На экспериментальной модели ановуляторного бесплодия гиперандрогенного происхождения (подкожная имплантация силикатовых капсул с тестостероном половозрелым самкам крыс) изучены морфологические, гормональные и биохимические показатели, характеризующие состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Найденные нарушения функционального метаболизма андрогенов в гипоталамусе, снижение чувствительности гипофиза к люлиберину, изменения структуры эстральных циклов, морфологические изменения в яичниках свидетельствуют о нейроэндокринных нарушениях регуляции овуляции. Использование флутамида в качестве средства экспериментальной антиандрогенной терапии привело к частичной нормализации гормональных, биохимических и морфологических характеристик, а также к восстановлению фертильности у самок с ановуляторным бесплодием.

An experimental model of anovulatory infertility of hyperandrogenic origin (subcutaneous implantation of silastic capsules with testosterone to mature female rats) was used to study morphological, hormonal, and biochemical indices that characterize the hypothalamic-pituitary-ovarian system. Disorders found in the functional metabolism of androgens in the hypothalamus, decreased pituitary response to hypothalamic hormone (HH), changes in the pattern of estrous cycles, ovarian morphological changes suggest that there are neuroendocrine disturbances ovulation regulation. The use of flutamide as a drug of experimental antiandrogenic therapy led to a partial normalization of hormonal, biochemical, and morphological characteristics and to recovery of fertility in female rats with anovulatory fertility.

Несмотря на неоспоримые успехи, достигнутые в последние годы в лечении ановуляторного бесплодия (АБ), связанные, в частности, с применением вспомогательных репродуктивных технологий, проблема поиска новых методов и средств лечения заболевания по-прежнему остается актуальной. В патогенезе АБ важную роль играет так называемый андрогенный фактор. Гиперандрогенные состояния у женщин, как правило, сопровождаются хронической ановуляцией. Удельный вес бесплодия гиперандрогенного генеза в структуре женской infertility составляет более 20% [3, 8].

Гиперандрогения в женском организме чаще всего является следствием повышенной секреции андрогенов яичниками (синдром поликистозных яичников) или надпочечными железами (андрогенитальный синдром). Применяемые в настоящее время методы лечения АБ предусматривают применение гормональных препаратов (кломифен, гонадотропины и др.) [4, 5]. Указанные индукторы овуляции, однако, оказываются малоэффективными в случаях значительной гиперандрогении, так как они

не способны угнетать чрезмерную продукцию андрогенов яичниками и(или) корой надпочечников. В последние годы в литературе появился ряд сообщений об использовании для лечения гиперандрогенизации у женщин, одним из проявлений которой является гирсутизм, антиандрогенных препаратов, таких как флутамид, ципротерона ацетат, кетоконазол, финастерид [10, 13, 14]. Отмечается положительный эффект некоторых из упомянутых препаратов в отношении уменьшения роста волос [6, 9], однако сведений о воздействии антиандрогенов на фертильность не приводится.

Цель настоящего исследования заключалась, во-первых, в создании экспериментальной модели АБ "гиперандрогенного" происхождения и изучении нейроэндокринных механизмов его развития и, во-вторых, в экспериментальной проверке возможности использования блокатора клеточных рецепторов андрогенов флутамида для восстановления овуляторных циклов и фертильной способности.

Материалы и методы

Исследования выполнены на половозрелых самках крыс линии Вистар, у которых АБ развивалось в результате имплантации под кожу шеи силистиковых капсул, содержащих 5 мг кристаллического тестостерона (Т). Имплантацию проводили в стадии метэструса. Контрольная группа была представлена ложнопериованными самками. Начиная со следующего после имплантации дня, ежедневно проводили микроскопическое изучение вагинальных мазков. Через 2 нед после подсадки капсул часть контрольных и подопытных животных декапитировали. Матку и яичники взвешивали, яичники фиксировали в жидкости Буэна для последующего гистологического исследования. Гипоталамус (для изучения метаболизма Т) извлекали на холоду и хранили до проведения анализа при -20°C . В плазме крови определяли содержание Т и биологически активного ЛГ (биоЛГ).

Часть животных с АБ получали ежедневно в течение 10 дней флутамид (нифтолид, Украина) в дозе 10 мг/кг массы тела (перорально, через желудочный зонд, в виде суспензии на карбоксиметилцеллюлозной основе), после чего половину самок декапитировали и отбирали материал для дальнейших исследований (см. выше), а другую половину использовали для изучения плодовитости. Для этого самок с АБ, которые получали или не получали (группа сравнения) флутамид, подсаживали к сексуально активным самцам. Антиандроген самкам продолжали вводить до появления сперматозоидов в вагинальных мазках. Изучали следующие характеристики плодовитости: осеменяемость, количество развившихся беременностей, количество и качество приплода.

Кроме того, у контрольных самок и самок с АБ, которые получали или не получали флутамид, изучали реактивность гипоталамуса в ответ на введение экзогенного ЛГ-рилизинг-гормона (ЛГ-РГ). Для этого за 1 сут до проведения эксперимента животным под легким эфирным наркозом имплантировали в наружную яремную вену силистиковый катетер [11]. В день эксперимента животным через катетер вводили препарат свиного ЛГ-РГ ("Serva", Германия) в дозе 25 нг в 250 мкл изотонического раствора натрия хлорида. Кровь для определения содержания биоЛГ в плазме брали порциями по 0,5 мл до и через 10, 20 и 30 мин после введения препарата с немедленным замещением соответствующим объемом гепаринизированного изотонического раствора.

Содержание Т в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием $[1,2\text{-}^3\text{H}]$ -Т с удельной активностью 1,7 ТБк/моль ("Изотоп", Россия) и антисыворотки к Т, полученной при иммунизации кроликов конъюгатом 3-О-карбоксиметиллоксим-Т с БСА ("Sigma", США). Содержание биоЛГ определяли модифицированным методом M. van Damme и соавт. [5, 7] с использованием суспензии интерстициальных клеток семенников мыши и стандарта ЛГ из гипофиза человека ("Sigma", США), калиброванного по 1-му международному стандарту 68/40. Метаболизм Т в гипоталамусе изучали путем инкубации надосадочной фракции после центрифугирования при 1000 g 10% гомогената ткани гипоталамуса с $[1,2,6,7\text{-}^3\text{H}]$ -Т ("Amersham", Англия) в присутствии НАД $\cdot$ Н с последующим разделением образовавшихся метаболитов двумерной хроматографией в тонком слое силикагеля [2]. После радиометрии элюатов из участков хроматограммы, соответствовавших эстрадиолу-17 β , 5 α -дигидротестостерону (ДГТ) и 5 α -андростан-3 α , 17 β -диолю (3 α -диол), рассчитывали активность ферментов ме-

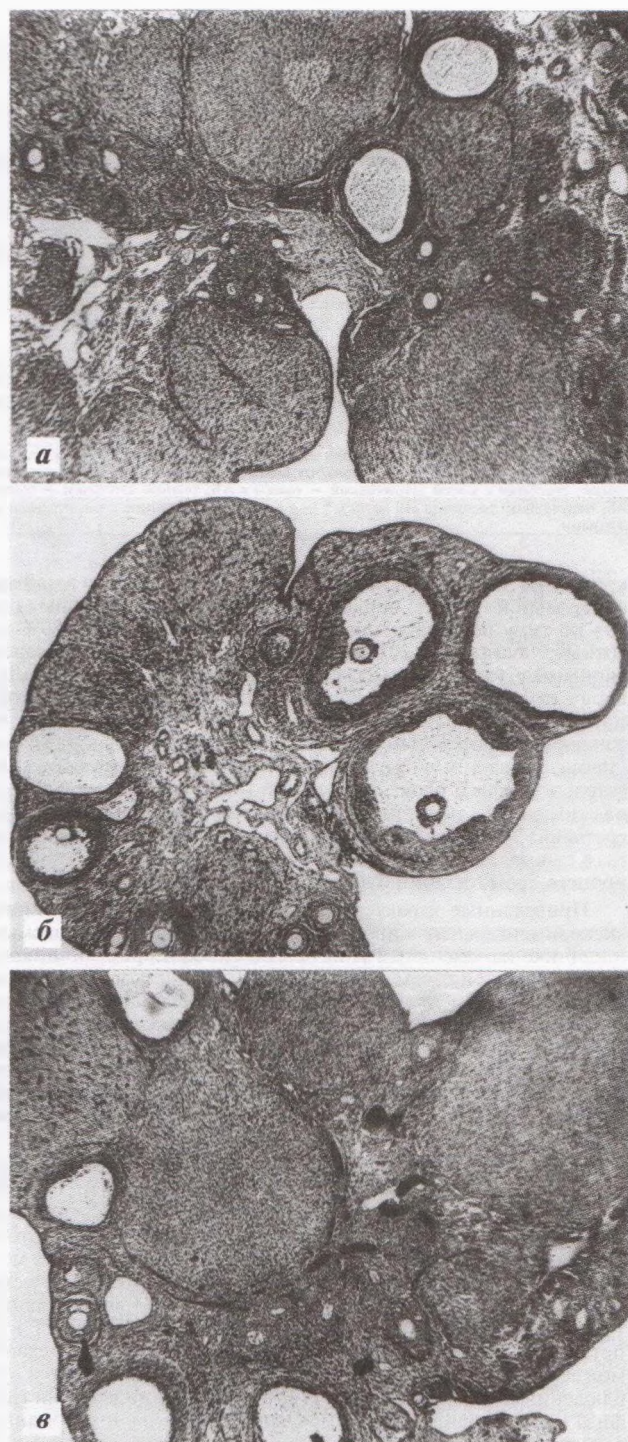


Рис. 1. Гистологическая структура яичников.

а — интактных крыс; б — крыс с АБ; в — крыс с АБ, получавших флутамид. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 2,5, ок. 3,3.

Таблица 1
Содержание биоЛГ в плазме крови и масса органов репродуктивной системы у самок крыс с АБ гиперандрогенного происхождения ($M \pm m$; $n = 6$)

Группа животных	Содержание биоЛГ, МЕ/л	Относительная масса, мг/100 г массы тела	
		яичники	матка
Интактные	$3,72 \pm 0,21$	$37,6 \pm 2,0$	$273,5 \pm 31,9$
АБ	$4,93 \pm 0,53^*$	$24,3 \pm 3,5^*$	$126,7 \pm 4,8^*$
АБ + флутамид	$3,85 \pm 0,22$	$41,7 \pm 6,6$	$176,0 \pm 16,1^*$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

таболизма Т. Ароматазную активность выражали в пикомолях эстрадиола-17 β , образовавшегося в течение 1 ч, а 5 α -редуктазу — как сумму образовавшихся 5 α -восстановленных метаболитов (ДГТ и 3 α -диол) в пересчете на 1 г ткани или 1 г белка. Концентрацию белка в инкубатах определяли методом Лоури. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием критерия / Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Развившаяся в результате имплантации половозрелым самкам крыс капсул с Т гиперандрогения (содержание Т в плазме

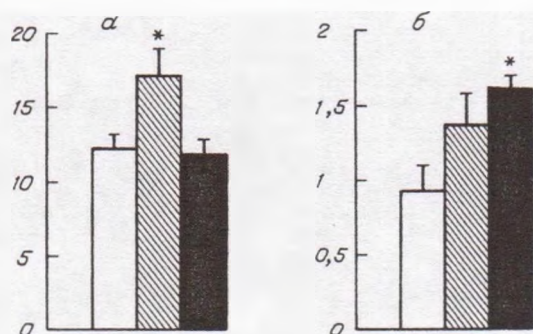


Рис. 2. Метаболизм Т в гипоталамусе самок с АБ гиперандрогенного происхождения при экспериментальной антиандрогенной терапии.

а — ароматазная активность (в пмоль эстрадиола/4 г белка); б — 5α-редуктазная активность (в нмоль (ДГТ + 3α-диол)/4 г белка). Светлые столбики — интактные самки; столбики с косой штриховкой — самки с АБ; темные столбики — самки с АБ, получавшие флутамид (10 мг/кг). * — $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными.

крови $14,2 \pm 1,1$ нмоль/л против $1,5 \pm 0,2$ нмоль/л у животных контрольной группы) приводила к нарушению эстральных циклов по типу персистентного эструса или диэструса у 80% животных; у остальных 20% крыс эстральные циклы были нерегулярными с удлинением фазы диэструса. Содержание биоЛГ в крови самок с АБ достоверно повышалось, масса яичников и матки снижалась (табл. 1). Отсутствие свежих желтых тел, истончение фолликулярного эпителия и гипертрофия клеток theca interna, выявленные при микроскопическом исследовании, свидетельствовали о блокаде овуляций (рис. 1). Реакция гипофиза на стимуляцию экзогенным гонадолиберинном была ослаблена и составила 30% от реакции интактных самок (табл. 2). Кроме того, в гипоталамусе самок с АБ достоверно интенсифицировался процесс ароматизации Т (рис. 2).

Приведенные характеристики ановуляторного состояния у экспериментальных животных весьма сходны с наблюдаемыми в клинике изменениями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при синдроме поликистозных яичников. Следует отметить, что применявшиеся ранее для моделирования ановуляторного состояния экспериментальные подходы либо не отражают адекватно изменения, наблюдающиеся при синдроме поликистозных яичников (неонатальная андрогенизация), либо не приводят к гиперандрогенизации (деафферентация медиобазального гипоталамуса, пересадка яичников в среду с пониженной температурой, постоянное освещение и т. д.).

Изменение чувствительности гипофиза к гонадолиберину у крыс с АБ, по-видимому, является одной из основных причин ановуляции, вызванной избытком андрогенов. Уровень секреции ЛГ у таких животных хоть и повышен, однако недостаточен для наступления овуляции. Нарушения функционального метаболизма Т в гипоталамусе также являются патогенетическим фактором развития ановуляции: обнаруженное нами усиление в 1,5 раза образования 5α-восстановленных метаболитов Т в гипоталамусе может вызывать изменения регуляторных механизмов секреции гонадотропинов. Данный вывод согласуется с наблюдениями D. Loke и соавт. [12] об ослаблении реакции гипофиза на гонадолиберин у самок крыс при имплантации дигидротестостерона в гипоталамус. Усиление ароматизации Т в ги-

поталамусе крыс с АБ и, следовательно, локальное повышение концентрации эстрадиола в гипоталамусе, очевидно, является причиной увеличения в конечном итоге уровня ЛГ в крови.

Экспериментальная терапия АБ с помощью флутамида привела к прерыванию персистентного эструса или диэструса. Структура эстральных циклов в некоторой степени оставалась все же нарушенной, с удлинением фазы межтечки. При морфологическом исследовании яичников найдены свежие желтые тела, что свидетельствовало о наступлении овуляции. Уровень Т в крови у этих самок несколько снижился (до $8,75 \pm 0,60$ нмоль/л), однако оставался достоверно более высоким, чем у интактных животных. Это снижение можно объяснить активацией флутамидом ферментных систем печени, ответственных за метаболическую деградацию Т [1]. Под воздействием флутамида полностью восстанавливалась масса яичников, снижался до нормального уровня биоЛГ в крови (см. табл. 1) и нормализовался процесс ароматизации Т в гипоталамусе (см. рис. 2). Процесс 5α-восстановления Т, напротив, интенсифицировался под воздействием антиандрогена. У самок с АБ, получавших флутамид, изменялась динамика реакции гипофиза на введение ЛГ-РГ: она приобретала торпидный характер, но в целом восстановления реактивности гипофиза не происходило (см. табл. 2). С нашими экспериментальными наблюдениями в некоторой степени коррелируют клинические наблюдения М. Магуго и соавт. [13] об отсутствии модификации реактивности гипофиза к ЛГ-РГ под воздействием применения флутамида в течение 1 мес у больных с идиопатическим гирсутизмом, у которых она была исходно ослаблена.

Изучение плодовитости самок с АБ, получавших флутамид с целью преодоления андрогенного "блока", дало обнадеживающие результаты. У 80% осемененных самок с АБ антиандрогенная терапия привела к восстановлению фертильности, при этом сперматозоиды были обнаружены в вагинальных мазках у 100% самок. Для сравнения в группе животных с АБ сперматозоиды найдены в мазках 75% самок, что указывает на снижение половой рецептивности; беременность не развилась ни у одной из них. Следует отметить, что силикатиковые капсулы, содержащие Т, оставались в теле животных на протяжении всей беременности. Количество крысят в приплоде (в среднем $9,25 \pm 0,77$ на 1 самку) не отличалось от нормы ($9,20 \pm 0,81$). Родившиеся крысята не имели видимых физических недостатков и отклонений в развитии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности клинической проверки эффективности флутамида для нейтрализации неблагоприятного андрогенного фона при терапии АБ гиперандрогенного происхождения.

Выводы

1. Повышение уровня Т в крови половозрелых самок крыс после подкожной имплантации силикатиковых капсул, содержащих Т, вызывает ановуляцию.
2. Полученные данные о нарушении функционального метаболизма андрогенов в гипоталамусе, снижении чувствительности гипофиза к люлиберину, изменении структуры эстральных циклов, поликистозных изменениях в яичниках свидетельствуют о нейроэндокринном генезе нарушений овуляции у крыс с экзогенной гиперандрогенией.
3. Использование флутамида в качестве средства экспериментальной антиандрогенной терапии привело к частичной нормализации гормональных, биохимических и морфологических характеристик репродуктивной системы, а также к восстановлению фертильности у самок с АБ гиперандрогенного происхождения.

Таблица 2

Реакция гипофиза на введение ЛГ-РГ у самок крыс с АБ гиперандрогенного происхождения ($M \pm m$; $n = 6$)

Группа животных	БиоЛГ, МЕ/л				Максимальный прирост ЛГ
	0 мин	10 мин	20 мин	30 мин	
Интактные	$3,72 \pm 0,21$	$17,15 \pm 1,43^{**}$	$8,61 \pm 0,51^{**}$	$3,88 \pm 0,22$	$13,42 \pm 1,28$
Интактные + флутамид	$3,82 \pm 0,26$	$15,41 \pm 1,26^{**}$	$7,81 \pm 0,65^{**}$	$4,34 \pm 0,23$	$11,59 \pm 1,12$
АБ	$4,92 \pm 0,53^{*}$	$5,41 \pm 0,17^{*}$	$8,33 \pm 0,73^{**}$	$5,67 \pm 0,68^{*}$	$3,40 \pm 0,42$
АБ + флутамид	$3,85 \pm 0,22$	$3,89 \pm 0,34^{*}$	$4,11 \pm 0,33^{*}$	$4,57 \pm 0,32$	$0,72 \pm 0,39$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой интактных животных; ** — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Резников А. Г., Корпачева Т. И. // Пробл. эндокринолог. — 1985. — № 6. — С. 65—71.
2. Резников А. Г., Акмаев И. Г., Фиделина О. В. и др. // Там же. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 57—61.
3. Шилин Д. Е. // Там же. — 1992. — Т. 38, № 3. — С. 31—35.
4. Balen A. // Там же. — 1998. — № 4. — С. 31—35.
5. Baraghini C. F., Celani M. F., Zaidi A. A. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1984. — Vol. 7. — Suppl. 3. — P. 23—31.
6. Bayram F., Muderris I. I., Sahin Y., Kelestimur F. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1999. — Vol. 107, N 3. — P. 195—197.
7. Damme M. V. van, Robertson D. M., Diczfalussy E. // Acta Endocrinol. — 1974. — Vol. 77. — P. 655—663.
8. Ehrmann D. A., Barnes R. B., Rosenfield R. L. // Endocr. Rev. — 1995. — Vol. 16, N 3. — P. 322—353.
9. Falsetti L., Gambera A. // Fertil. and Steril. — 1999. — Vol. 72, N 1. — P. 41—46.
10. Flamigni C., Venturoli S., Ravaioli B. et al. // The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment. — Amsterdam, 1996. — P. 353—361.
11. Harms P., Ojeda S. R. // J. Appl. Physiol. — 1974. — Vol. 36. — P. 391—392.
12. Loke D. F. M., Ratnam S. S., Goh H. H. // J. Neuroendocrinol. — 1992. — Vol. 4, N 2. — P. 211—215.
13. Marugo M., Bernasconi D., Meozzi M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1994. — Vol. 17, N 3. — P. 195—199.
14. Rittmaster R. S. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 28, N 2. — P. 409.
15. Weissman A., Barash A., Shoham Z. // The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment. — Amsterdam, 1996. — P. 425—436.

Поступила 05.07.01

◆ РЕЦЕНЗИЯ

С. А. П. КАЛИНИН, 2002

УДК 616.441(049.32)

Е. А. Валдина. **Заболевания щитовидной железы**. Изд. 2-е, переработанное и дополненное. — СПб: Питер, 2001. — 397 с.

Книга Е. А. Валдиной посвящена вопросам патогенеза, диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

В двух первых главах представлены общие сведения о физиологии щитовидной железы, а также краткая характеристика основных методов ее клинического исследования. При этом особое внимание уделено информативности отдельных диагностических методик. В дальнейшем при рассмотрении различных заболеваний щитовидной железы автор рекомендует наиболее рациональную последовательность в проведении диагностических процедур с учетом их информативности.

Главы 3 и 4 посвящены узловому нетоксическому зобу (УНЗ), расположенному обычно и атипично, в том числе развившемуся из aberrантной тиреоидной ткани. Автор подчеркивает необходимость четких показаний к операции по поводу УНЗ и утверждает, что удаление узла нельзя рассматривать как профилактику рака щитовидной железы. Минимальным объемом по поводу УНЗ, по мнению автора, должна быть гемитиреоидэктомия (удаление доли).

Глава 5 посвящена диффузному токсическому зобу (ДТЗ). Представлены современные воззрения на патогенез ДТЗ. Особое внимание уделено вопросам хирургического лечения больных с ДТЗ, прежде всего выбору оптимального размера тиреоидного остатка. В этом разделе очень подробно разбираются особенности течения и лечения ДТЗ у беременных и детей.

В главе 6 представлены тиреоидиты. Изложены современные представления о патогенезе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) — наиболее распространенного аутоиммунного процесса в щитовидной железе. Автор справедливо придерживается консервативной тактики при АИТ, ограничивая показания к операции невозможностью исключить злокачественную природу процесса или наличием признаков компрессии трахеи.

Самый большой раздел книги (11 глав) посвящен злокачественным опухолям щитовидной железы. Это объясняется не только интересами автора и большим личным опытом в лечении злокачественных опухолей щитовидной железы, но и чрезвычайной важностью этого раздела клинической эндокринологии.

Представлены современные сведения об эпидемиологии и патогенезе рака щитовидной железы (РЩЖ). Отдельная глава посвящена взаимоотношению УНЗ и РЩЖ. Представлены убедительные экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что УНЗ нельзя рассматривать как фон для развития злокачественной опухоли и тем более как одну из стадий развития РЩЖ. Автор приводит убедительные клинические данные о том, что РЩЖ может развиваться в неизменной до того ткани щитовидной железы, и сочетание УНЗ и РЩЖ не дает оснований говорить о патогенетической связи этих процессов. Эти сведения имеют чрезвычайно важное практическое значение, поскольку в значительной степени определяют лечебную тактику в отношении очень распространенного процесса — оди-

ночных и множественных узловых образований щитовидной железы.

Отдельная глава посвящена радиоиндуцированным опухолям щитовидной железы. Известно, что лучевое воздействие является важнейшим патогенетическим фактором развития РЩЖ. Этот вопрос особенно актуален в нашей стране, пережившей Чернобыльскую аварию. Однако щитовидная железа подвергается лучевому воздействию и в результате многочисленных медицинских процедур (диагностические процедуры, лучевая терапия злокачественных опухолей других локализаций).

Автор рассматривает различные гистогенетические варианты опухолей щитовидной железы (дифференцированные карциномы, медулярный и анапластический рак). Отдельная глава посвящена дифференцированным карциномам щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный рак). Автор подчеркивает особенности клинического течения этих опухолей, позволяющих расценивать их как самостоятельные нозологические единицы. Убедительно показано, что наиболее распространенные папиллярные карциномы также неоднородны по своим клиническим проявлениям, темпу роста и прогнозу. Автор выделяет 2 наиболее характерных варианта клинического течения папиллярных карцином щитовидной железы.

Особенность этого раздела книги заключается в том, что автор обращает внимание на ряд факторов, которые определяют прогноз при РЩЖ и могут служить объективным критерием при выборе объема оперативного вмешательства. Такими важнейшими объективными критериями являются морфологический тип опухоли, стадия, а при папиллярном раке — еще и вариант клинического течения. Автор подчеркивает "уникальность" папиллярных карцином щитовидной железы, при которых вариант клинического течения в прогностическом плане часто важнее, чем стадия процесса, и наличие регионарных метастазов при небольших размерах первичной опухоли не является фактором, отягощающим прогноз.

Отдельная глава посвящена особенностям РЩЖ у детей. Представлен интересный клинический материал относительно сочетания РЩЖ и беременности, а также сочетания и возможных патогенетических связей РЩЖ и злокачественных опухолей других органов.

Чрезвычайно важным является раздел о диспансерном наблюдении и вопросах трудовой и социальной реабилитации больных, оперированных по поводу РЩЖ.

Последний раздел монографии посвящен заболеваниям околощитовидных желез. Автор останавливается на двух проблемах — гиперпаратиреозе и раке околощитовидных желез. Сегодня это крайне актуальные вопросы, с которыми недостаточно знакомы врачи общей практики.

Книга адресована практическому врачу, написана хорошим языком. Достоинством книги является четкая позиция автора по ряду спорных вопросов, касающихся прежде всего лечебной тактики при некоторых заболеваниях щитовидной железы. Все

разделы книги объединяют 2 стержневые идеи: необходимость индивидуального плана обследования больного с различными заболеваниями щитовидной железы; выбор индивидуального плана лечения, в частности объема операции.

Автор подчеркивает важность педантичного выполнения отдельных этапов операции по поводу заболеваний щитовидной железы и обращает внимание на ряд технических особенностей оперативного вмешательства в нестандартных ситуациях (атипичное расположение зоба, опухоль из aberrантной тиреоидной ткани, рецидив и метастазы РЩЖ).

К сожалению, книга лишена иллюстраций, которые были бы полезны. Очень краток раздел, посвященный физиологии щитовидной железы.

По сравнению с 1-м изданием книга действительно переработана, дополнена, в том числе и новым разделом (заболевания околотиреоидных желез).

Книга, несомненно, будет полезна и интересна врачам различных специальностей (онкологам, хирургам, эндокринологам, педиатрам).

А. П. Калинин (Москва)

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 2002 г.

Дискуссия

- Касаткина Э. П. Ответ Г. А. Герасимову на статью Э. П. Касаткиной "Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии". 2, 3—6
- Касаткина Э. П. Аутоиммунный тиреоидит: диагностика и лечение (дискуссия по поводу статьи В. В. Фадеева, Г. А. Мельниченко, Г. А. Герасимова "Аутоиммунный тиреоидит: первый шаг к консенсусу"). 3, 3—6
- Лушиников Е. Ф. О патологии щитовидной железы. 4, 3—5
- Петров В. Г., Махнев А. В., Нелаева А. А. Тактика диагностики и лечения узловых образований щитовидной железы. 5, 3—6
- Старкова Н. Т. Структурные изменения щитовидной железы. Причины возникновения, постановка диагноза, методы лечения. 1, 3—6
- Шубина Е. В., Черная Н. Л., Александров Ю. К., Мозжухина Л. И. Состояние здоровья детей в условиях зобной эндемии в Ярославле. 6, 3—7

Клиническая эндокринология

- Аметов А. С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. 3, 31—37
- Аминева Н. В., Сальцева М. Т., Занозина О. В., Батюкова О. Г., Боровков Н. Н. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией. 4, 27—30
- Анциферов М. Б., Майоров А. Ю. Использование комбинированного перорального сахаропонижающего препарата "Глибомет" в лечении больных сахарным диабетом типа 2. 2, 47—50
- Анциферов М. Б., Дробизев М. Ю., Суркова Е. В., Захарчук Т. А., Мельникова О. Г., Щелецов В. В. Локус контроля у больных сахарным диабетом. Объективная оценка субъективного отношения к лечению. 4, 23—27
- Брызгалова С. М., Маклакова Т. П., Ваулина М. Н. Опыт применения ксеникала при абдоминальном ожирении. 6, см. вклейку
- Бубнов А. Н., Кузьмичев А. С., Трунин Е. М. Возникновение рецидивного токсического зоба. 1, 21—24
- Воронцов А. В., Безлепкина О. Б., Петеркова В. А., Воеводз Н. Н., Владимиров В. П., Нагаева Е. В., Дедов И. И. Состояние гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью. 5, 11—18
- Галенок В. А., Кривошеина И. А., Сазонова О. В., Едемская Э. А. Эффективность препарата глидиаб в терапии больных сахарным диабетом типа 2. 4, 54—56
- Гарбузов П. И. Наблюдение за больными дифференцированным раком щитовидной железы: современные аспекты. 4, 20—23
- Гарькавец Р. Ф., Казубская Т. П., Лиснянский И. Е., Любченко Л. Н., Шабанов М. А., Бржезовский В. Ж., Трофимов Е. И., Калинин В. Н., Амосенко Ф. А. Генетические аспекты рака щитовидной железы. 4, 16—20
- Герасимов Г. А. Йодирование соли — эффективный путь ликвидации йоддефицитных заболеваний в России. 6, 7—10
- Гончаров Н. П. Эндокринные дисраптеры и репродуктивное здоровье. 4, 35—39
- Грачева И. А., Юшков П. В., Марова Е. И., Молитвословова Н. Н. Гормональные и морфологические особенности аденом гипофиза при акромегалии. 5, 7—10
- Дедов И. И., Воронцов А. В., Новолодская Ю. В. Магнитно-резонансная томография гипофиза у здоровых женщин репродуктивного возраста. 3, 22—26
- Дедов И. И., Воронцов А. В., Марова Е. И., Бельченко Л. В., Аверкиева Е. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы при болезни Иценко—Кушинга. 5, 22—29
- Дробизев М. Ю., Анциферов М. Б., Суркова Е. В., Захарчук Т. А., Мельникова О. Г., Щелецов В. В. Отношение к лечению у больных сахарным диабетом. Влияние сопутствующих депрессивных и тревожно-фобических расстройств. 5, 37—39
- Иловайская И. А., Крюкова И. В., Кеда Ю. М., Макаровская Е. Е., Кандрор В. И., Марова Е. И. Роль антигипофизарных антигенов в патогенезе гиперпролактинемии. 3, 6—9
- Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и выбор паспортного пола у больных ложным мужским гермафродитизмом. 4, 40—44
- Ковалева Т. В. Опыт применения лазерной терапии у больных сахарным диабетом с дислипидемией. 1, 13—17
- Кононова Я. В., Лозовая Ю. В., Касаткина Э. П. Психосексуальная реабилитация больных ложным мужским гермафродитизмом. 4, 45—48
- Крихели И. О., Потин В. В., Ткаченко Н. Н., Пигина Т. В. Патогенез, диагностика и прогноз послеродового тиреоидита. 6, 21—26
- Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Романцова Т. И., Черногоров В. А., Иловайская И. А. Результаты длительного наблюдения за больными с умеренной гиперпролактинемией. 3, 18—22
- Мельниченко Г. А., Бобров А. Е., Кулыгина М. А., Павлова М. Г., Самсонова Л. С. Групповая психотерапия больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. 5, 18—22
- Микаелян Н. П., Максина А. Г., Петрухин В. А., Князев Ю. А., Федорова М. В. Окислительный стресс у беременных, больных сахарным диабетом. 5, 33—36
- Мкртумян А. М. Новый подход к терапии сахарного диабета типа 2 при избыточной массе тела. 2, 42—46
- Нагаева Е. В., Безлепкина О. Б., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Петеркова В. А. Вторичный гипотиреоз, особенности диагностики и лечения. 6, 26—30
- Носиков В. В., Серегин Ю. А., Тимович Е. В., Савостьянов К. В., Зильберман Л. И., Чистяков Д. А., Кураева Т. Л., Дедов И. И. Идентификация генетических маркеров, сцепленных с сахарным диабетом типа 1. 4, 10—13
- Панин Л. Е., Потеряева О. Н., Воронова О. С., Шевкопляс О. П., Поляков Л. М. Фрагмент апополипротеина В с инсулиноподобной иммунореактивностью. 1, 6—9
- Петеркова В. А., Воеводз Н. Н. Опыт применения шприц-ручки "Генотропин Пен 5.3" у больных с соматотропной недостаточностью. 4, 53—54
- Петунина Н. А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита. 6, 16—21
- Свириденко Н. Ю., Шишкина А. А., Платонова Н. М., Безлепкина О. Б., Чубарова Р. В., Бона Г., Киабрера Ф. Мониторинг йоддефицитных заболеваний в республике Гвья на фоне йодной профилактики. 5, 29—33
- Северина Т. И., Тарасов А. В., Трельская Н. Ю., Шилова О. Л., Дрометр Д. А. Трометамоловая соль тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в лечении диабетической нейропатии. 1, 18—21
- Сидоров П. И., Соловьев А. Г., Новикова И. А. Социально-психологические аспекты качества жизни больных сахарным диабетом. 1, 9—13
- Старкова Н. Т., Малыгина Е. В., Мураховская Е. В., Старостина Е. Г., Поленова М. А. Применение орлистата при гипоталамическом ожирении у лиц молодого возраста. 3, 27—30

- Старостина Е. Г., Древалъ А. В., Богомалов В. В., Мисникова И. В. Сравнительная оценка эффективности орлистата и метформина у больных сахарным диабетом типа 2 и ожирением. 5, 40—44
- Суплотова Л. А., Шарофизова Н. В., Некрасова М. Р., Губина В. В., Лузина И. Г., Кретицина Л. Н., Осадченко Г. А., Храмова Е. Б., Туровина Е. Ф. Мониторинг программы профилактики йодного дефицита в Западной Сибири. 6, 13—16
- Таранушенко Т. Е., Щеплягина Л. А., Трифонова И. Ю. Йодное обеспечение новорожденных в условиях природной зобной эндемии. 6, 10—13
- Токмакова А. Ю., Юшков П. В., Ульянова И. Н., Чернова Т. О., Анциферов М. Б. Оценка состояния костной ткани у больных с синдромом диабетической стопы. 4, 31—35
- Хашаева Т. Х.-М., Арсланбекова А. А., Омаров Н. С.-М., Абу-сеева З. А. Пролактинсекретирующая функция гипофиза после гипотонического кровотечения и лактация. 3, 10—13
- Шарова А. А., Волеводз Н. Н., Петеркова В. А. Оценка состояния рост-регулирующей системы и применение рекомбинантного гормона роста (генотропина) у детей с ревматическими заболеваниями и нарушением роста на фоне длительной глюкокортикоидной терапии. 6, 30—35
- Шахтарин В. В., Цыб А. Ф., Прошин А. Д., Дорощенко В. Н., Квитко Б. И., Петракова О. И. Оценка йодной обеспеченности территорий, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. 1, 25—31
- Шилин Д. Е. Заболеваемость диффузным токсическим зобом у детей, подвергшихся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. 1, 31—37
- Шилин Д. Е., Цветкова Н. И., Горохова Н. А., Бебишева Н. И. Антитиреоидные аутоиммунные реакции и гиперпролактинемия при аллергических заболеваниях у детей и подростков. 3, 13—18
- Яйцев С. В., Привалов В. А. Распространенность рака щитовидной железы. 4, 13—16

Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях

- Бузиашвили И. И., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Всемирная компьютерная сеть Интернет в помощь эндокринологам и пациентам с заболеваниями эндокринных желез. 1, 37—40

В помощь практическому врачу

- Дедов И. И., Марова Е. И., Бельченко Л. В., Мановицкая А. В. Возможности коррекции иммунологических нарушений при гиперкортицизме (Лекция) 6, 35—38
- Устинкина Т. И. Клиническая интерпретация нарушения функции яичек. 3, 37—39

Заметки из практики

- Бабарина М. Б., Марова Е. И., Кузнецов Н. С., Юшков П. В. Эктопическая продукция АКТГ опухолью легкого. 5, 45—48
- Балаболкин М. И., Петунина Н. А., Левитская З. И., Хасанова Э. Р. Летальный исход при гипотиреозной коме. 3, 40—42
- Калинин А. П., Казанцева И. А., Бритвин Т. А., Гуревич Л. Е., Котова И. В. АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный бронхиальным карциноидом. 5, 48—50
- Клочкова Е. В. Применение ксеникала в лечении ожирения. 6, 38—39
- Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Куратов Л. В., Лысенко М. А., Смороков В. Н. Рецидив феохромоцитомы у больной с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2. 3, 39—40
- Левитская З. И., Балаболкин М. И., Антонова К. В. Случай изолированного дефицита АКТГ у больной сахарным диабетом типа 2. 2, 51—52
- Малиевский О. А. Гемиагенезия щитовидной железы: описание трех наблюдений. 6, 40—41
- Урманова Ю. М., Туракулов Я. Х. Эффективность препарата гормона роста человека нордиротропина в лечении соматотропной недостаточности у детей. 2, 56—57

Экспериментальная эндокринология

- Бабичев В. Н. Влияние сульфаниламидов второй генерации на активность АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клеток поджелудочной железы. 3, 44—46
- Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Порошина Т. Е., Гамаюнова В. Б., Васильев Д. А., Коваленко И. Г., Бычкова Н. В. Функциональная бивалентность эстрогенов и феномен переключения эстрогенного эффекта: роль в развитии возрастной патологии. 4, 49—52
- Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Шип С. А., Бубнов Н. В., Синицкий А. И. Влияние анксиогенного стресса на чувствительность к глюкокортикоидам, толерантность к глюкозе и устойчивость к действию аллоксана у крыс. 6, 41—44
- Иваненко Т. И., Плужникова Г. Н., Федотов В. П. Гормональные свойства новых модифицированных 11α -оксипроизводных эстрогенов. 3, 42—43
- Лобанок Л. М., Лукина Л. С., Соловьева Н. Г., Крылова И. И. Роль эндотелия в регуляции сократительных и дилататорных реакций аорты при экспериментальном гипотиреозе у крыс. 1, 41—44
- Панин Л. Е., Хоценко О. М., Усынин И. Ф. Роль аполипопротеина А-I в реализации анаболического действия стероидных гормонов. 6, 45—48
- Резников А. Г., Синицын П. В., Тарасенко Л. В., Полякова Л. И. Нейроэндокринные механизмы развития экспериментальной ановуляции гиперандрогенного происхождения. 6, 50—53
- Самигжонов А. А., Эргашева М. Ж., Саатов Т. С. Влияние координационного соединения цинка на поглощение глюкозы и активность пируватдегидрогеназы тканей крыс с экспериментальным сахарным диабетом. 6, 48—50

Обзоры

- Грачева И. А., Юшков П. В., Марова Е. И. Клинико-морфологические характеристики гормонально-активных аденом гипофиза. 5, 50—55
- Дедов И. И., Трошина Е. А., Антонова С. С., Александрова Г. Ф., Зилов А. В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. 2, 6—13
- Кандрор В. И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз. 1, 45—48
- Кондратова Е. И., Косьянкова Т. В. Гены синтаз оксида азота (NOS) в патогенезе сахарного диабета и его осложнений. 2, 33—38
- Левченко И. А., Фадеев В. В. Субклинический гипотиреоз. 2, 13—22
- Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М., Молашенко Н. В. Нарушения функции щитовидной железы при приеме амиодарона. 2, 22—27
- Трошина Е. А., Мазурина Н. В. L-тироксин и йодид калия в лечении узлового коллоидного эутиреоидного зоба. 2, 27—33
- Фоманова О. В. Роль магнитно-резонансной томографии в изучении соматотропной недостаточности у детей. 2, 38—42

Редакционные материалы

- Фадеев В. В. Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка. 3, 47—48

Рецензии

- Абасов С. А. — И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. Эндокринология. 2, 54
- Калинин А. П. — Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. 6, 53—54
- Салун М. Н. — С. В. Котов, А. П. Калинин, И. Г. Рудакова. Диабетическая нейропатия. 2, 53

Хроника

- Мельниченко Г. А., Балаболкин М. И., Петеркова В. А., Фадеев В. В., Ванушко В. Э., Рожинская Л. Я., Арапова С. Д., Моргунова Т. Б., Юденич О. Н. IV Всероссийский конгресс эндокринологов. 4, 6—9