

3
1753957

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1.2003

Том 49

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. Д. Абрамова*

Сдано в набор 08.10.2002.
Подписано в печать 10.11.2002.
Формат 60 × 88^{1/8}
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 п. л. цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 10,50.
Заказ 45

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. 49. 2003. № 1. 1—56.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2003

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 49

январь—февраль

1 • 2003

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)
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

Клиническая эндокринология

Дедов И. И., Воронцов А. В., Вакс В. В., Марова Е. И., Аверкиева Е. В., Владимировна В. П. Магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области в диагностике нейрогенного несахарного диабета 3

Федорченко Ю. Л. Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом. 7

Кузнецова И. Г., Филаретова О. В., Настаушева Т. Л., Стольников Т. Г., Зазулина О. В. Функциональные и морфометрические показатели миокарда левого желудочка у детей на ранних стадиях сахарного диабета 12

Горшунская М. Ю. Активность параоксоназы и липидная пероксидация у женщин, больных сахарным диабетом типа 2, с наличием и отсутствием ишемической болезни сердца 16

Удовиченко О. В., Токмакова А. Ю., Анциферов М. Б., Юшков П. В., Дедов И. И. Клинические и морфологические особенности репаративных процессов у больных с синдромом диабетической стопы 19

Старкова Н. Т., Долгов В. В., Давыдов А. Л., Ройтман А. П., Баранова Л. Ю., Трубникова Т. Ю., Сажин Н. Л. Влияние гиполлипидемической терапии на состояние углеводного и липидного обмена и их гормональных регуляторов у больных сахарным диабетом типа 2 24

Кузнецов Н. С., Бельченко Л. В., Юшков П. В., Мановицкая А. В., Опаленов К. В., Мамаева В. Г. Проблемы диагностики инциденталом надпочечников 26

Воронцов А. В., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы у больных с истинным преждевременным половым развитием 32

Симич М., Банишевич М., Анджейкович З., Живич Г., Жикич Л., Белоглав Д., Симич Д., Герасимов Г. А., Мищенко Б. Полная ликвидация заболеваний, вызванных дефицитом йода, в Республике Сербия путем всеобщего йодирования соли 37

Ширшев С. В., Лялина О. Г. Регуляция хорионическим гонадотропином уровня внутриклеточного калия в иммунокомпетентных клетках крови человека; роль фаз менструального цикла. 41

В помощь практическому врачу

Дедов И. И., Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Куратев Л. В. 40-летний опыт диагностики и лечения опухолей хромаффинной ткани. 44

Экспериментальная эндокринология

Мокрушин А. А., Шалыпина В. Г. Нейрофизиологические эффекты кортикотропин-релизинг-фактора в переживающих срезах обонятельной зоны коры мозга крыс 51

Вишневецкий А. А., Закиров Д. З., Яковлев В. М., Жолдубаева Л. Ы., Захаров Г. А. Эндокринные и мессенджерные системы при адаптации к условиям высокогорья. 53

Некролог

Памяти А. М. Грановской-Цветковой 56

CONTENTS

Clinical Endocrinology

Dedov I. I., Vorontsov A. V., Vaks V. V., Marova Ye. I., Averkiyeva Ye. V., Vladimirova V. P. Magnetic resonance imaging of the hypothalamopituitary area in the diagnosis of neurogenic diabetes insipidus 3

Fedorchenko Yu. L. Chronic gastroduodenal ulcers in patients with diabetes mellitus 7

Kuznetsova I. G., Filaretova O. V., Nastausheva T. L., Stolnikova T. G., Zazulina O. V. The left ventricular myocardium in children at early stages of diabetes mellitus: Functional and morphometric parameters 12

Gorshunskaya M. Yu. Paraoxonase activity and lipid peroxidation in female patients with type 2 diabetes mellitus and without coronary heart disease 16

Udovichenko O. V., Tokmakova A. Yu., Antsiferov M. B., Yushkov P. V., Dedov I. I. Clinical and morphological features of reparative processes in patients with the diabetic foot syndrome 19

Starkova N. T., Dolgov V. V., Davydov A. L., Roitman A. P., Baranova L. Yu., Trubnikova T. Yu., Sazhin N. L. Impact of hypolipidemic therapy on carbohydrate and lipid metabolism and their hormonal regulators in patients with type 2 diabetes mellitus 24

Kuznetsov N. S., Belchenko L. V., Yushkov P. V., Manovitskaya A. V., Opalenov K. V., Mamayeva V. G. Problems in the diagnosis of the adrenals with incidental 26

Vorontsov A. V., Semicheva T. V., Peterkova V. A. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypothalamopituitary diseases in patients with true premature sexual development 32

Simic M., Banisevic M., Andjelkovic Z., Zivic G., Zikic L., Beloglav D., Simic D., Gerasimov G. A., Mishchenko B. Complete elimination of iodine deficiency-induced diseases in the Republic of Serbia through overall salt iodination 37

Shirshov S. V., Lyalina O. G. Chorionic gonadotropin regulation of intracellular potassium levels in human blood immunocompetent cells, a role of phases of a menstrual cycle 41

Guidelines for the Practitioner

Dedov I. I., Kuznetsov N. S., Beltsevich D. G., Kuratav L. V. Forty-year experience in diagnosing and treating chromaffine tissue tumors 44

Experimental Endocrinology

Mokrushin A. A., Shalyapina V. G. Neurophysiological effects of corticotropin-releasing factor in the undergoing sections of the olfactory area of the rat cerebral cortex 51

Vishnevsky A. A., Zakirov D. Z., Yakovlev V. M., Zholdubayeva L. Y., Zakharov G. A. Endocrine and messenger systems during adaptation to high-altitude conditions 53

Obituary

In memory of A. M. Granovsky-Tsvetkova 56

ГОУ ВПО ММА им. И.М. СЕЧЕНОВА
Центральная научная
медицинская библиотека

П53957

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.379-008.64-02:616.83]-073.756.8-073.8

И. И. Дедов, А. В. Воронцов, В. В. Вакс, Е. И. Марова, Е. В. Аверкиева, В. П. Владимиров
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

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

С целью изучения роли и особенностей МРТ в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы при НД центрального генеза, ретроспективно, после установления диагноза, у 52 больных (23 мужчины и 29 женщин), проанализированы особенности МРТ головного мозга. В анализируемую серию были включены пациенты, имеющие симптоматику только НД (у больных отсутствовали проявления хиазмального синдрома, гипопитуитаризма). Выявлены следующие виды патологии: отсутствие гиперинтенсивного сигнала нейрогипофиза на Т1-взвешенных изображениях у 42,3% больных, объемные образования хиазмально-селлярной области у 13,6%, "пустое" турецкое седло у 15,3%, аномалии строения турецкого седла у 1,9% больных. У 26,9% больных с нейрогенным НД отклонений от нормальной картины МРТ не обнаружено. Поскольку НД в 13,6% может быть первым и единственным симптомом опухолевого поражения гипоталамо-гипофизарной области, показана необходимость использования такого чувствительного метода топической диагностики, как МРТ. Выявлено, что у 61% больных с идиопатической формой НД при МРТ головного мозга отсутствует гиперинтенсивный сигнал от нейрогипофиза на Т1-взвешенных изображениях, что может являться патогномичным признаком идиопатической формы НД.

Fifty two patients (23 males and 29 females) with neurogenic diabetes insipidus (DI) were examined to define the role and specific features of brain magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of hypothalamopituitary abnormalities in this disease retrospectively after establishing the diagnosis. The group under study included patients who had symptoms of only DI (they had no signs of chiasm or hypopituitarism). The following abnormalities were detected: no hyperintensive signal of the neurohypophysis body on T1-weighted images in 42.3% of patients, bulky chiasmocellar masses in 13.6%, the empty sphenoid in 15.3%, its structural abnormalities in 1.9%. Abnormal MRI scans were absent in 26.9% of patients with neurogenic DI. Since DI may be the first and only symptom of hypothalamopituitary tumor lesion, a sensitive topical technique, such as MRI, should be applied. It was found that brain MRI revealed no hyperintensive signal from the neurohypophysis body on T1-weighted images in 61% of the patients with idiopathic DI, which may be a pathognomonic sign of idiopathic DI.

Несахарный диабет (НД) является следствием недостаточной секреции или отсутствия антидиуретического гормона (АДГ), что выражается в выделении большого количества разведенной мочи — гипотонической полиурии. Последняя может быть обусловлена тремя различными нарушениями: непосредственно недостаточной секрецией АДГ — нейрогенный НД или НД центрального генеза; нарушением чувствительности почек к АДГ — нефрогенный НД; чрезмерным употреблением воды (первичная полидипсия) — дипсогенный НД. Основное количество АДГ синтезируется в клеточных телах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, аксоны которых представляют собой немиелинизированные волокна, проходящие через ножку гипофиза и заканчивающиеся в его задней доле (в нейрогипофизе). АДГ вместе с нейрофизизином (белком-носителем) в составе нейросекреторных гранул по аксонам мигрирует вниз к терминальным расширениям аксонов нейрогипофиза. В нервных окончаниях крупноклеточных нейронов нейрогипофиза, а также в мелкоклеточных нейронах срединного возвышения он хранится в секреторных гранулах, откуда путем экзоцитоза выделяется в системный кровоток и в гипоталамо-гипофизарную портальную систему [1].

Центральный НД в большинстве случаев обусловлен дефицитом нейросекреторных клеток, формирующих нейрогипофиз. Для того, чтобы сек-

реторная способность нейрогипофиза снизилась до того минимума (на 85%), при котором возникают клинические признаки НД, целостность нейрогипофизарного тракта должна быть нарушена на уровне воронки гипофиза или выше. В связи с этим применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике НД центрального генеза направлено прежде всего на выявление опухолевых или воспалительных поражений гипоталамо-гипофизарной области, которые могут приводить к механическому повреждению гипоталамуса и (или) воронки гипофиза либо нейрогипофиза, в результате чего происходит нарушение синтеза, секреции и транспорта АДГ [4]. Чаще всего причиной НД в таких случаях являются краниофарингиомы, герминомы, глиомы, несколько реже — эндосупраселлярные опухоли гипофиза [8]. Кроме того, у больных НД нередко выявляется значительное утолщение воронки гипофиза, которое в некоторых случаях может служить признаком опухоли (герминомы или краниофарингиомы) [10]. Причиной нейрогенного НД могут быть также травмы (в том числе последствия хирургического вмешательства), инфекционные процессы, гранулемная инфильтрация, саркоидоз, аутоиммунные нарушения и т. д. [1, 5]. В то же время у значительного количества больных центральным НД (около 30%) не удается выявить причину заболевания — так называемая идиопатическая форма НД [5].

Материалы и методы

С целью изучения роли и особенностей МРТ-исследования в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы при НД центрального генеза ретроспективно, после установления диагноза у 52 больных (23 мужчины и 29 женщин) в возрасте от 3 до 75 лет (в среднем $30,34 \pm 2,65$ года), проанализированы особенности МРТ-томограмм головного мозга. В анализируемую серию были включены пациенты, имеющие симптоматику только НД (у больных отсутствовали проявления хиазмального синдрома, гипопитуитаризма).

Диагноз НД центрального генеза устанавливали на основании клинико-лабораторных данных: полиурии, полидипсии, гиперосмоляльности плазмы крови, гипоосмоляльности мочи, изостенурии или гипостенурии, эффективности терапии препаратами десмопрессина (адиуретин СД).

МРТ головного мозга проводили с помощью магнитно-резонансного томографа "Siemens Magnetom Impact" с напряженностью магнитного поля 1 Тл с использованием поверхностной катушки для головы. МРТ включала в себя диагностические последовательности: 1) T1-SE (TR = 330 мс, TE = 12 мс, FA = 70 град.), сагиттальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256×256 ; 2) T1-SE (TR = 330 мс, TE = 12 мс, FA = 70 град.), фронтальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256×256 ; 3) T2-TSE (TR = 5000 мс, TE = 119 мс, FA = 180 град.), аксиальные срезы толщиной 3–4 мм, матрица 256×256 ; 4) T2-TSE (TR = 5000 мс, TE = 119 мс, FA = 180 град.), сагиттальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256×256 ; 5) T2-TSE (TR = 5000 мс, TE = 119 мс, FA = 180 град.), фронтальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256×256 .

Результаты МРТ-исследования

Показатель	Мужчины	Женщины	Итого
Объемные образования хиазмально-селлярной области	2	5	7 (13,6%)
ПТС	—	2	2 (3,8%)
ЧПТС	3	3	6 (11,5%)
Отсутствие гиперинтенсивного сигнала нейрогипофиза	11	11	22 (42,3%)
Аномалии строения турецкого седла	1	—	1 (1,9%)
Отсутствие патологии	6	8	14 (26,9%)
Всего...	23	29	52

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика результатов МРТ-исследования у анализируемых пациентов представлена в таблице. У самой большой группы больных НД (42,3%) при МРТ-исследовании отмечалось отсутствие характерного (гиперинтенсивного на T1-взвешенных изображениях) сигнала от нейрогипофиза. У мужчин это явление наблюдалось в 47,8% случаев, у женщин — в 37,9%.

У здоровых людей нейрогипофиз на T1-взвешенных изображениях определяется в задней части турецкого седла в виде резко гиперинтенсивного образования (рис. 1). Оптимальными для его визуализации оказались сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 3 мм. Природа этого феномена до конца не изучена, однако большинство авторов объясняют его наличием аргинин-вазопрессина в задней доле гипофиза [9]. Первоначально высказанная идея о связи гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза с присутствием в нем липидных компонентов не подтвердилась [2]. Данные литературы о наличии характерного гиперинтенсивного

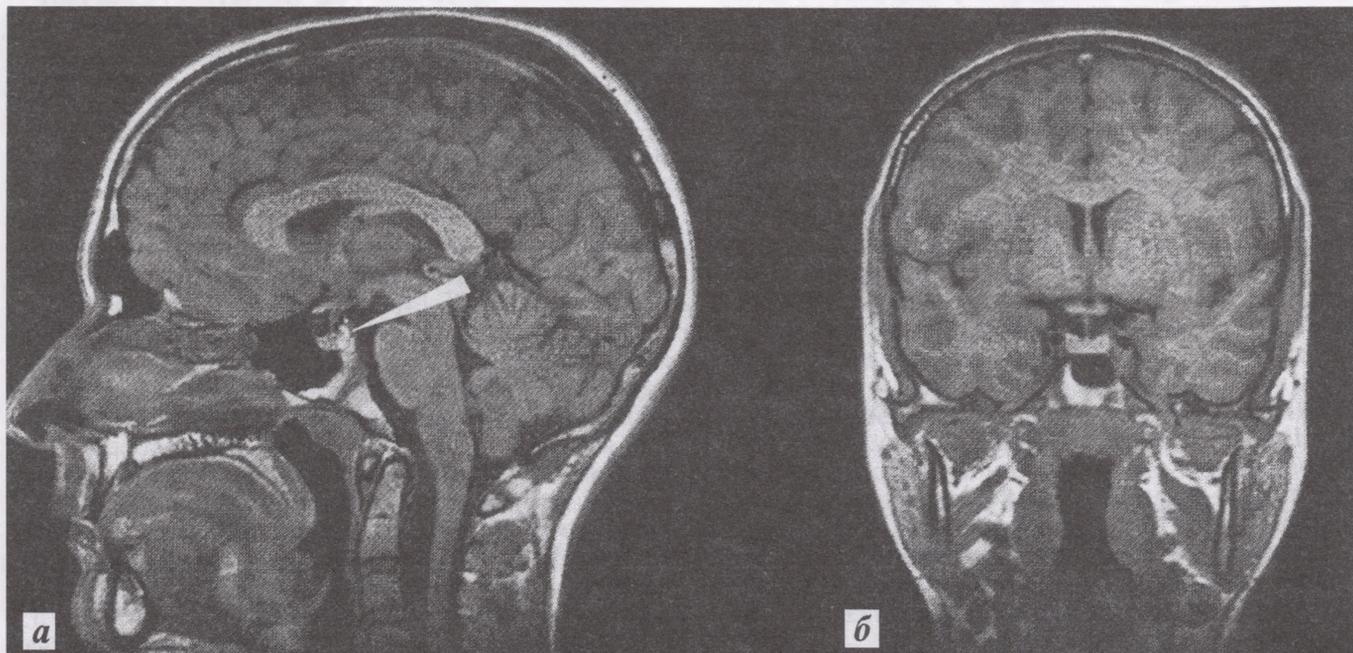


Рис. 1. Нормальная МРТ-картина хиазмально-селлярной области.

a — T1-взвешенное изображение, фронтальный срез; *b* — T1-взвешенное изображение, сагиттальный срез. Гипофиз симметричен, имеет однородную структуру. На сагиттальном срезе (*a*) хорошо дифференцируются изointенсивная передняя доля гипофиза и гиперинтенсивная задняя доля (стрелка).

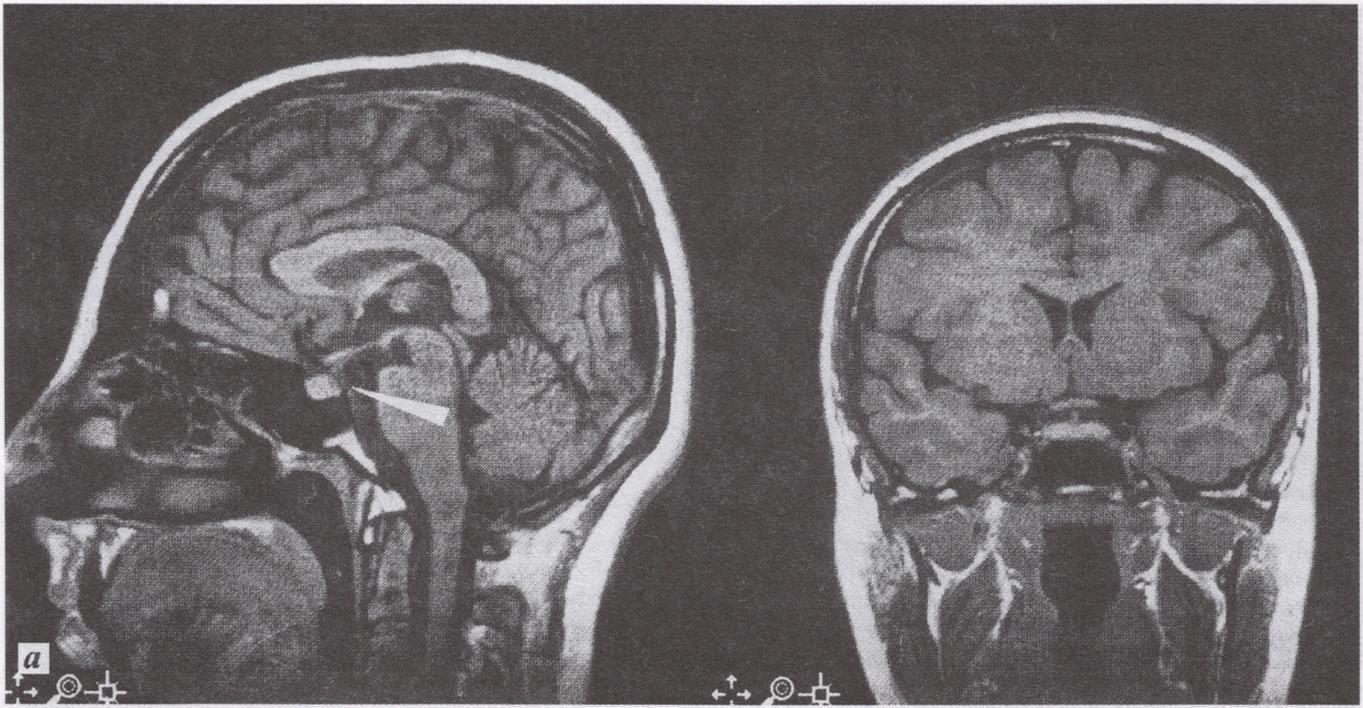


Рис. 2. МРТ больного П. 26 лет с идиопатической формой НД.

a — T1-взвешенное изображение, фронтальный срез; *b* — T1-взвешенное изображение, сагиттальный срез. Гипофиз обычных размеров, аденогипофиз без особенностей; отмечается отсутствие гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза (стрелка).

сигнала от нейрогипофиза у здоровых людей довольно противоречивы. По данным Brooks [3], примерно у 10% здоровых людей яркий сигнал от задней доли гипофиза отсутствует, что может быть связано со снижением концентрации вазопрессина в нейрогипофизе на момент исследования. Этому же мнения придерживаются Holder и соавт. [7] на основании измерения переноса магнетизации в передней и задней долях гипофиза и других мозговых структурах. В некоторых работах [14] высказывается мнение о том, что отсутствие четкой визуализации нейрогипофиза присуще в большей степени пожилым людям. В то же время многие авторы считают "свечение" нейрогипофиза постоянным признаком у всех здоровых людей [2, 5]. Данные о частоте отсутствия характерного сигнала от нейрогипофиза у больных НД центрального генеза различны. Так, по данным Ozata и соавт. [12], отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза наблюдается у всех больных с идиопатической формой нейрогенного НД. В то же время другие исследователи приводят данные о сохранности типичного сигнала от задней доли гипофиза у ряда больных идиопатическим НД [6, 11]. В нашем исследовании у 26,9% больных с идиопатической формой НД при МРТ не было выявлено отклонений от нормальной картины гипоталамо-гипофизарной области, в частности, присутствовал типичный гиперинтенсивный сигнал от задней доли гипофиза.

Таким образом, по данным МРТ головного мозга, у 69,2% больных нейрогенным НД отсутствовала органическая патология гипоталамо-гипофизарной области, т. е. имелась идиопатическая форма НД. Поскольку у 61% этих больных обнаружено отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейроги-

пофиза, последняя особенность может служить патогномичным признаком НД центрального генеза (рис. 2).

У 7 (13,6%) больных выявлены объемные образования хиазмально-селлярной области, в том числе 3 супраселлярные герминомы (рис. 3), 1 эндосупраселлярная клинически неактивная опухоль гипофиза с геморрагическим компонентом, 1 эндоселлярная аденома гипофиза и 1 супраселлярная глиома. МРТ в 3 проекциях позволила точно оценить размеры, форму, распространение этих опухолей. Во всех случаях гиперинтенсивный сигнал от задней доли гипофиза не определялся. Поскольку у этих больных НД был первым и единственным симптомом опухолевого поражения гипоталамо-гипофизарной области, проведение МРТ при наличии НД в первую очередь необходимо для топической диагностики опухоли.

По данным некоторых авторов, доля интракраниальных опухолей в структуре этиологии центрального НД значительно больше (от 20 до 50%) [8, 13]. Относительно небольшую долю объемных образований в нашем исследовании можно объяснить тем, что мы анализировали истории болезни только НД. В данной серии больные не предъявляли жалоб на нарушение зрительных функций (отсутствовал хиазмальный синдром), у пациентов не выявлено нарушений функций передней доли гипофиза (отсутствовал гипопитуитаризм), поскольку именно из-за наличия такой симптоматики у больных чаще всего проводится МРТ-исследование головного мозга и, следовательно, процент органической патологии гипоталамо-гипофизарной области значительно выше.

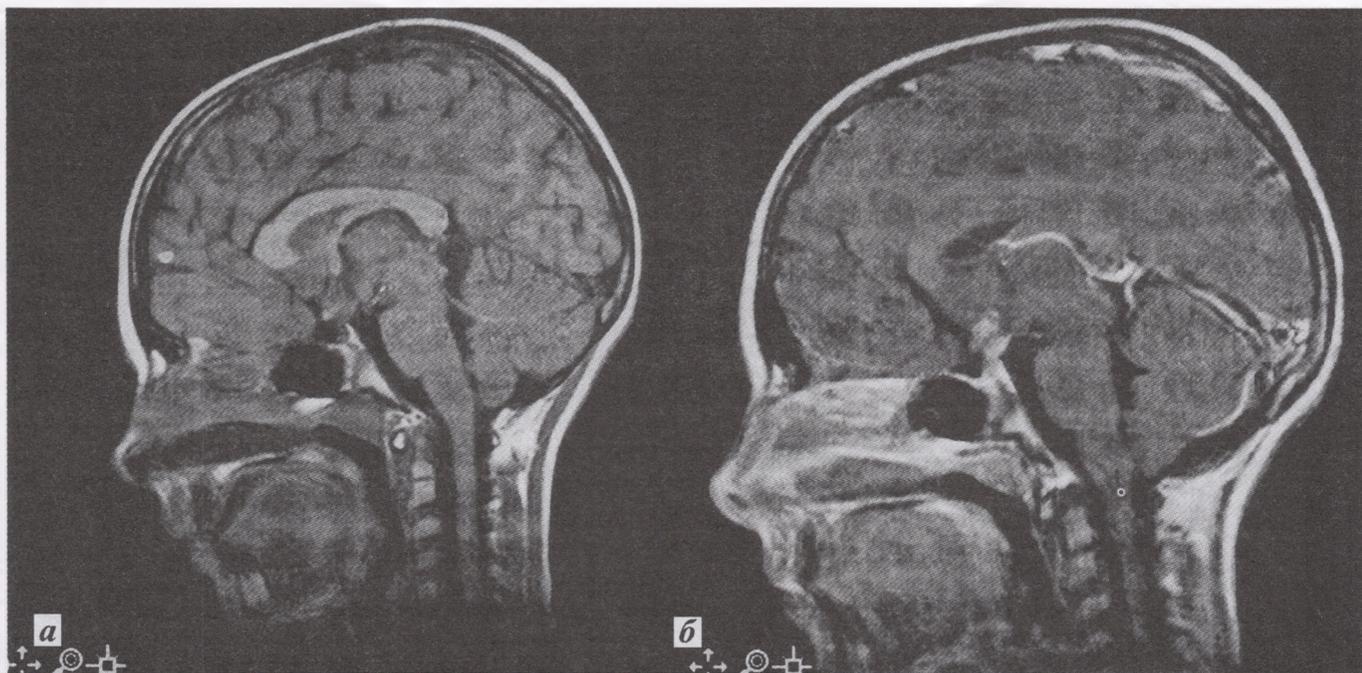


Рис. 3. МРТ больной П. 8 лет с супраселлярной герминомой.

a — T1-взвешенное изображение, сагиттальный срез; *b* — T1-взвешенное постконтрастное изображение, сагиттальный срез. В данном случае симптомы НД явились первым признаком заболевания. На уровне перекреста зрительных нервов определяется образование неправильной формы, накапливающее контрастный препарат.

У 2 женщин выявлен феномен пустого турецкого седла с истончением гипофиза до 2 мм за счет пролабирования хиазмальной цистерны в полость седла. У 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщины) также имело место пролабирование хиазмальной цистерны, при этом толщина гипофиза составила 3 мм, что соответствует диагнозу частично пустого турецкого седла. У 1 мужчины обнаружена аномалия строения турецкого седла в виде необычно высокой спинки седла, суживающей хиазмальную цистерну и вызывающей деформацию воронки гипофиза. Подобная особенность строения турецкого седла, как и пустое турецкое седло, вероятно, может приводить к нарушению транспорта АДГ в нейрогипофиз с последующим развитием клиники НД.

Хотя синдром пустого турецкого седла в анализируемой серии выявлен у 15,3% больных, вопрос о роли пустого турецкого седла в развитии НД остается открытым. С одной стороны, у большинства больных с синдромом пустого турецкого седла симптоматика НД отсутствует, а с другой — пролабирование хиазмальной цистерны может воздействовать на воронку и заднюю долю гипофиза, вызывая симптомы НД. Как пустое турецкое седло, так и НД могут быть исходом аутоиммунного воспалительного процесса, поражающего гипофиз и гипоталамические структуры. Очевидно, что нейрогенный НД при наличии пустого турецкого седла может иметь двойное происхождение: механическое (в результате нарушения транспорта АДГ по портально-гипофизарной системе или в результате сдавления и атрофии нейрогипофиза) и аутоиммунное (аутоиммунный гипофизит и наличие аутоантител к нейронам гипоталамуса).

Таким образом, как видно из полученных нами результатов, нейрогенный НД является этиологи-

чески полиморфным заболеванием. С этой точки зрения, основной целью, которая стоит перед МРТ-исследованием, является поиск органической патологии, приводящей к нарушению секреции АДГ или констатация отсутствия такой патологии, что соответствует диагнозу идиопатической формы НД. Наиболее значимой задачей, следовательно, является диагностика объемных образований гипоталамо-гипофизарной области, что необходимо для своевременного и адекватного лечения.

Выводы

1. У пациентов с нейрогенным НД при МРТ гипоталамо-гипофизарной области выявляются следующие виды патологии: отсутствие гиперинтенсивного сигнала нейрогипофиза на T1-взвешенных изображениях у 42,3% больных; объемные образования хиазмально-селлярной области у 13,6%; пустое турецкое седло у 15,3%; аномалии строения турецкого седла у 1,9% больных. У 26,9% больных с нейрогенным НД отклонений от нормальной картины при МРТ не выявляется.

2. Отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на T1-взвешенных изображениях может служить патогномичным признаком идиопатической формы НД.

3. НД в 13,6% случаев может быть первым и единственным симптомом опухолевого поражения гипоталамо-гипофизарной области, что делает необходимым использование такого чувствительного метода топической диагностики, как МРТ.

4. МРТ является высокоинформативным методом лучевой диагностики патологии гипоталамо-гипофизарной системы при НД. Наилучшая визуализация нейрогипофиза может быть достигнута

при использовании импульсных последовательно-стей: T1-SE (сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 3 мм) за счет феномена "свечения" задней доли гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакс В. В., Дзеранова Л. К. Нейроэндокринология: клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 402—422.
2. Arslan A., Karaarslan E., Dincer A. // Acta Radiol. — 1999. — Vol. 40, N 2. — P. 142—145.
3. Brooks B. S., Gammal T. E., Allison J. D. // Am. J. Roentgenol. — 1989. — Vol. 153. — P. 1033—1038.
4. Chico A., Puig-Domingo D. // J. Endocrin. Invest. — 1998. — Vol. 21. — P. 122—127.
5. Chong B. W., Newton T. H. // Radiol. Clin. N. Am. — 1993. — Vol. 31. — P. 1147—1183.

6. Demirci A., Okten A., Gumele H. R. // Neuroradiology. — 1994. — Vol. 36. — P. 380—381.
7. Holder C. A., Elster A. D. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1997. — Vol. 21, N 2. — P. 171—174.
8. Kivela T., Pelkonen R., Oja M. // J. A. M. A. — 1998. — Vol. 82, N 11. — P. 48—50.
9. Kurokawa H., Fujisawa I., Nakano Y. // Radiology. — 1998. — Vol. 207, N 1. — P. 79—83.
10. Leger J., Velasquez A., Garel C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 6. — P. 1954—1960.
11. Maghnie M., Genovese E., Bernasconi S. // Am. J. Neuroradiol. — 1997. — Vol. 18, N 9. — P. 1749—1752.
12. Ozata M., Tayfun C., Kurtaran K. // Eur. Radiol. — 1997. — Vol. 7. — P. 1098—1102.
13. Streeien D. H. P., Moses A. M., Miller M. // Harrison's Principles of Internal Medicine / Eds E. Braunwald et al. — 11-th Ed. — New York, 1987. — P. 1722—1732.
14. Terano T., Seya A., Tamura Y. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 3. — P. 273—279.

Поступила 04.07.01

© Ю. Л. ФЕДОРЧЕНКО, 2003

УДК 616.33-002.44-036.12-02:616.379-008.64]-085

Ю. Л. Федорченко

ХРОНИЧЕСКИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. Б. З. Сиротин) Дальневосточного государственного медицинского университета, Хабаровск

*Изучены особенности клиники, течения и лечения гастро-дуоденальных язв (ГДЯ) у больных сахарным диабетом (СД). Обследовано 395 больных СД, у 36 из них обнаружены ГДЯ. У этих пациентов изучена клиника заболевания, исследованы кислотовыделительная функция желудка, степень инфицированности *Hel. pylori*, уровень гастрина крови. Сравнивали эффективность лечения ГДЯ у больных СД квамателом, ранитидином и антацидами. Клиническое течение ГДЯ при СД характеризуется малосимптомностью. Наибольшая инфицированность желудка *Hel. pylori* отмечена у больных СД типа 1 в сочетании с язвенной болезнью. Уровень гастрина сыворотки крови у больных СД типа 1 с дуоденальными язвами в большинстве случаев был повышен, при СД типа 2 чаще оставался нормальным. Показана хорошая эффективность лечения ГДЯ у больных СД квамателом. Через 3 нед терапии в 85% случаев язва зарубцевалась, достоверно снизился уровень гастрина крови. ГДЯ у больных СД имеют особенности в локализации, клиническом течении, свои лабораторно-инструментальные характеристики. Это позволяет дифференцированно подходить к назначению лечения данным больным.*

*The clinical picture, course, and treatment of gastroduodenal ulcers (GDU) in diabetics were studied. A total of 395 diabetics were examined; GDU were detected in 36. The incidence of gastric and duodenal ulcers was similar in patients with insulin-dependent diabetes mellitus, while in patients with non-insulin-dependent diabetes gastric ulcers predominated. The clinical picture of the disease, gastric acid production, *Helicobacter pylori* infection, and blood gastrin levels were studied in all patients with ulcers. The efficiency of GDU treatment with quamatel, ranitidine, and antacids was evaluated. The clinical course of GDU in diabetics was asymptomatic. The highest incidence of *H. pylori* infection was observed in patients with type 1 diabetes with concomitant peptic ulcers. Serum gastrin levels were more frequently increased in patients with type 1 diabetes and duodenal ulcers and normal in patients with type 2 diabetes. Quamatel therapy was highly effective in diabetics with GDU. Ulcers healed in 85% patients and blood gastrin level significantly decreased after 3-week therapy. GDU in diabetics are characterized by specific location, clinical course, laboratory and instrumental features, which allows a differentiated approach to therapy of these patients.*

В настоящее время в большинстве стран мира растет заболеваемость сахарным диабетом (СД). Это обуславливает повышенное внимание к СД специалистов в различных областях медицинской науки: эндокринологов, нефрологов, гастроэнтерологов, морфологов и др. Если патология сердца, сосудистого русла, почек при СД изучена достаточно полно, то гастроэнтерологический аспект диабета освещен в литературе значительно хуже. Остаются малоисследованными патогенез, особенности клиники в условиях сочетания СД и гастро-дуоденальных язв (ГДЯ), нет четко отработанной тактики консервативного и хирургического лечения. До настоящего времени в литературе отсутствуют точные статистические данные о частоте развития яз-

венной болезни у больных СД. Существуют немногочисленные работы 20—40-летней давности, где речь идет о пептических язвах желудка у этих пациентов с частотой встречаемости не более 1% [11]. О редкости этой сочетанной патологии, с частотой от 0,77 до 2,1% писал в 1959 г. G. Dotevall [10]. Однако во времена вышеперечисленных исследователей больным не проводили ФГДС и СД не разделяли на типы заболевания. В других работах, проведенных позднее, отмечен более высокий процент встречаемости ГДЯ у больных СД (от 1,2 до 6,6%) [1, 2]. При этом функциональные изменения желудка диагностировали у 50—70% больных [4].

Большинство авторов, изучавших данную проблему, считают, что измененная висцеральная ин-

нервация, так называемая автономная полинейропатия, в сочетании с макро- и микроангиопатиями лежит в основе формирования гастродуоденальной патологии при СД [4, 9]. Поражение волокон блуждающего нерва приводит к угнетению или извращению секреторной функции желудка [6, 8]. При этом отмечается уменьшение базальной и стимулированной гистамином продукции кислоты в желудке, увеличение содержания мукопротеинов в желудочном соке [5]. Немалую роль в патогенезе язв играют микроангиопатии слизистой оболочки желудка с уменьшением ее кровоснабжения, атрофией и повышенной проницаемостью для обратной диффузии ионов водорода [2]. Тем самым у больных СД создаются предпосылки для образования эрозий и язв желудка на фоне атрофического гастрита. В свою очередь снижение тонуса желудочных сфинктеров при СД способствует развитию желудочно-дуоденального рефлюкса со всеми вытекающими последствиями [5, 6]. Необходимо отметить также, что нарушения афферентной иннервации при инсулиновой недостаточности приводят к малосимптомности клинических проявлений, а также к исчезновению брюшинно-мышечного рефлекса [7]. Нарушение моторной и секреторной функции желудка ведет к бактериальной инфицированности слизистой оболочки желудка. У больных СД отмечено увеличение частоты заражения слизистой оболочки желудка *Hel. pylori* [12]. Ряд авторов указывают на торможение пролиферативных процессов в слизистой оболочке желудка, снижение содержания РНК и ДНК, внутриклеточного метаболизма, уменьшение созревания грануляционной ткани, в связи с чем наблюдается длительное заживление дефектов слизистой оболочки желудка [7]. В настоящее время практически отсутствуют работы, в которых было бы проанализировано течение ГДЯ при СД с учетом типов СД, увеличения продолжительности жизни больных.

Лечение больных СД в сочетании с ГДЯ является достаточно сложной задачей в связи со взаимодействующим течением заболеваний. В ряде работ [3] рекомендуется алгоритм терапии данных пациентов, при этом делается акцент на применении лекарств, улучшающих репаративные процессы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют исследования по изучению эффективности современных H_2 -блокаторов у больных с сочетанием СД и ГДЯ.

Цель нашего исследования — изучить особенность клиники, течения, некоторых лабораторно-инструментальных показателей у больных СД в сочетании с ГДЯ, а также эффективности лечения их антисекреторным препаратом квамател (производство компании "Гедеон Рихтер А. О").

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 395 больных СД в возрасте от 24 до 70 лет, из них СД типа 1 был у 76 человек (31 женщина, 45 мужчин), СД типа 2 — у 319 пациентов (217 женщин, 102 мужчины). Всем больным были розданы анкеты, где они отмечали наличие каких-либо диспепсических

жалоб. На основании опроса и результатов ФГДС формировали группу обследованных. В качестве группы сравнения наблюдали 32 человека с ГДЯ соответствующего пола и возраста, не страдающих СД. По отдельным методикам существовали и контрольные группы здоровых лиц.

У всех пациентов выясняли анамнез, жалобы. Во время ФГДС производили биопсию различных участков желудка и двенадцатиперстной кишки, краев язв. Степень инфицированности слизистой оболочки желудка *Hel. pylori* определяли уреазным и цитологическим методом с подсчетом числа бактерий в поле зрения. Часовую продукцию кислоты СОЖ исследовали фракционным зондовым методом с субмаксимальной стимуляцией пентагастрином. Уровень гастрин в сыворотке крови больных изучали радиоиммунологическим методом с помощью реактивов "GASK-PR" CIS (Франция). Исследовали базальный уровень гастринемии.

Статистический анализ проводили с использованием программы Excel 2000, Statistic 5.773, с расчетом средней, стандартной ошибки средней, вычислением "доверительных интервалов" средних величин с построением диаграмм, с расчетом двухвыборочного и парного критерия Стьюдента, непараметрическим анализом в выборках с малым количеством наблюдений. Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли непарный непараметрический метод анализа по Манну—Уитни, использовали χ^2 -критерий Пирсона при приемлемом уровне значимости $p < 0,05$, при равенстве генеральных дисперсий в сравниваемых группах и проверке нормальности распределяемых признаков.

В результате анкетирования оказалось, что 325 (82,3%) больных СД предъявляли различные диспепсические жалобы, из них у 144 (36,4%) пациентов жалобы позволяли заподозрить поражение верхних отделов ЖКТ. При проведении больным ФГДС у 36 (9,1% от всех больных СД) обнаружены ГДЯ в острой стадии заболевания, из них 11 человек страдали СД типа 1 (средний возраст $36,3 \pm 7,4$ года), 25 больных — СД типа 2 (средний возраст $57,2 \pm 9,4$ года). Оказалось, что в процентном соотношении ГДЯ чаще выявлялись при СД типа 1 (14,5%), чем при СД типа 2 (7,8%) ($p < 0,05$). Больные с сочетанием ГДЯ и СД распределились по полу следующим образом: 24 женщины (9,7% от всех женщин, страдающих СД) и 12 мужчин (8,2% от мужчин с СД). Следует отметить, что мужчины в основном страдали поражениями двенадцатиперстной кишки, а женщины — в равной мере поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для оценки эффективности лечения больных с сочетанной патологией квамателом всех больных СД с ГДЯ распределили на 3 группы. В 1-ю группу вошли 14 больных, которым проводили монотерапию квамателом в дозе 40 мг 2 раза в день. Во 2-й группе 11 пациентам назначали ранитидин в дозе 150 мг 2 раза в день. Кроме H_2 -блокаторов, пациенты этих двух групп получали только спазмолитики и анальгетики, которые не могли оказывать влияние на процесс заживления язвенного дефекта. В 3-ю группу вошли 7 больных СД и ГДЯ, которых лечили антацидами (алмагелем и маалоксом), а также платифиллином. Ни в одной из групп

наблюдения не использовали антихеликобактерные препараты. Лечение продолжалось 3 нед. В процессе лечения всем больным дважды (через 2 и 3 нед) проводили контрольные ФГДС с оценкой степени рубцевания язвенного дефекта, исследовали наличие в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки *Hel. pylori*, изучали уровень гастрина сыворотки крови в начале и в конце обследования, оценивали гликемический профиль до и после противоязвенного лечения, при неизменной диете и сахарпонижающей терапии пациентов. Следует отметить, что у всех больных с сочетанием СД и ГДЯ в начале обследования и лечения диабет находился в стадии субкомпенсации, т. е. в течение суток гликемия была выше нормы (в среднем $10,8 \pm 3,2$ ммоль/л), ацетон в моче не обнаружен.

Результаты и их обсуждение

Нами установлено, что до развития СД типа 1 у 1/4 пациентов в анамнезе были указания на язвенную болезнь или острые язвы ЖКТ, а среди больных СД типа 2 у каждого пятого ГДЯ встречались до диабета, причем во всех случаях речь шла о язвах двенадцатиперстной кишки. Следует отметить, что во всех представленных случаях сочетанной патологии, согласно выясненному анамнезу и эндоскопической картине, в период обследования мы име-

Таблица 1
Особенности локализации и размеры ГДЯ у больных СД

Локализация язв	Число больных			
	СД типа 1 (n = 11)	контроль для СД типа 1 (n = 12)	СД типа 2 (n = 25)	контроль для СД типа 2 (n = 20)
Желудок	5	3	17*	6
В том числе:				
малая кривизна			4	2
тело	2	—	9*	—
антральнопилорический	3	3	4	4
множественные	—		2	1
Размеры язв, см	$0,7 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2$
Двенадцатиперстная кишка	6	9	8*	14
В том числе:				
луковица	4	6	6	9
постбульбарный	2	3	3	5
множественные	—		1	1
Размеры язв, см	$0,9 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$
Сочетание язв желудка и двенадцатиперстной кишки	—	1	5	2
Подслизистые геморрагии и (или) эрозии	3	2	8*	2
Эзофагит	6	4	4	3
Гастродуоденальный рефлюкс	2	2	12	8
Отек и гиперемия слизистой желудка и (или) двенадцатиперстной кишки	11	12	25	20

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочка — достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

Частота встречаемости диспепсических жалоб у больных ГДЯ в сочетании с СД

Жалобы	Число больных			
	СД типа 1 (n = 11)	контроль по СД типа 1 (n = 12)	СД типа 2 (n = 25)	контроль по СД типа 2 (n = 20)
Боль	9	11	14	19
слабая	3	3	10*	6
умеренная	9	3	4	2
сильная	—	5	—	11
Отсутствие болей	2	1	11*	1
Характер боли:				
голодные	8	10	7	17
ночные	8	7	6	14
постоянные	—	4	4	8
Изжога	8	8	15*	10
Отрыжка кислым	6	8	15*	10
Тошнота	8	6	14	12
Рвота	3*	8	7	11
Диарея	—	—	2	—
Запоры	6	3	14*	6

ли дело с хроническими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки.

В процессе работы выявлены некоторые особенности в локализации ГДЯ у больных СД (табл. 1). Для сравнения приводим данные только по больным с ГДЯ с аналогичными параметрами по полу и возрасту. Как видно из табл. 1, у больных СД типа 1 язвы желудка и двенадцатиперстной кишки встречались примерно с одинаковой частотой (5 и 6 человек соответственно), в контрольной группе чаще наблюдались дуоденальные язвы ($\chi^2 = 31,1$; $p < 0,05$). При СД типа 2 в отличие от контроля отмечена преимущественная локализация язвенного дефекта в желудке ($\chi^2 = 22,1$; $p < 0,05$), чаще в теле желудка. У 1/3 больных СД типа 2 имело место сочетание язв желудка и двенадцатиперстной кишки. В группе сравнения по СД типа 2, как свидетельствуют данные литературы, чаще встречались дуоденальные язвы, а в желудке — язвы антрального отдела. Средние размеры язв у больных СД типов 1 и 2 достоверно не отличались от таковых в контрольных группах, ни в одном случае не обнаружены гигантские или каллезные язвенные дефекты. ГДЯ находились на разных стадиях эволюции, были свежие, покрытые фибрином, рубцующиеся язвы. Кроме язвенных дефектов, при проведении больным ФГДС у всех пациентов отмечались отек и гиперемия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, у 33% больных СД типа 2 имелись единичные подслизистые геморрагии и (или) эрозии, явления эзофагита отмечены у 26% больных СД типов 1 и 2, у 31% обследованных наблюдался гастродуоденальный рефлюкс.

При анализе жалоб, предъявляемых больными с сочетанной патологией, установлено (табл. 2), что болевой синдром в верхних отделах живота чаще наблюдался у больных СД типа 1, а болевые СД типа 2 в отличие от контроля в половине случаев жалоб на боли не предъявляли, да и болевой синдром, если он был, расценивался как слабоинтенсивный

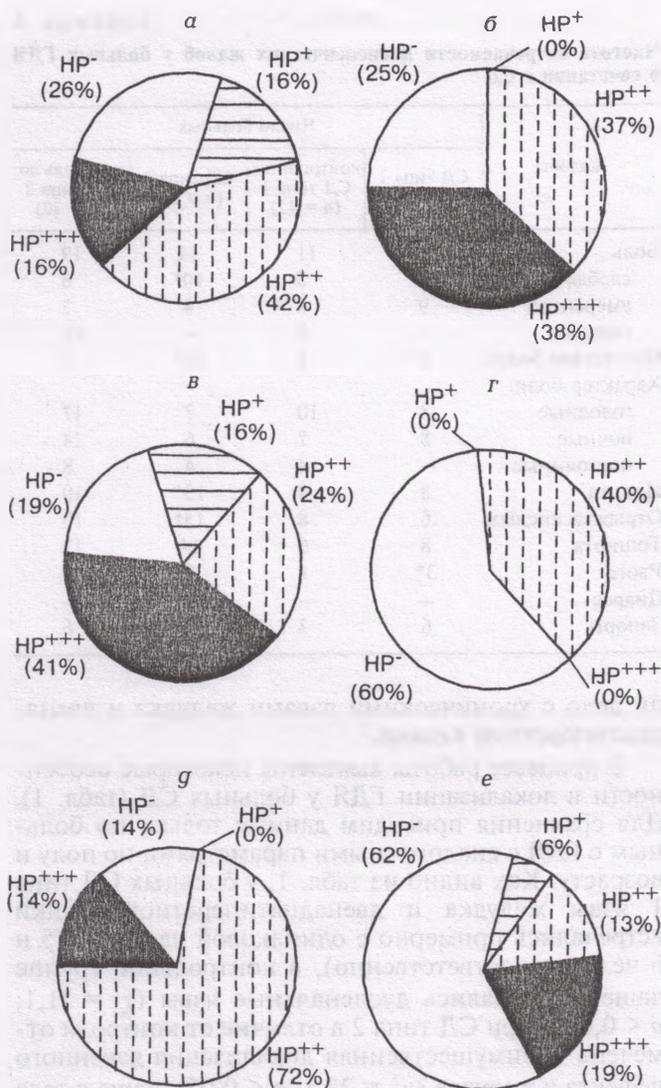


Рис. 1. Частота обнаружения Hel. pylori (HP).

а — контрольная группа (дуоденальные язвы); б — больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и СД типа 1; в — больные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и СД типа 2; г — контрольная группа (желудочные язвы); д — больные с желудочными язвами и СД типа 1; е — больные с желудочными язвами и СД типа 2.

($p < 0,01$). Достаточно частыми жалобами в отличие от группы сравнения были изжога, отрыжка кислым ($p < 0,05$), что, вероятно, объясняется нарушением моторики желудка и нижнего пищеводного сфинктера, описанным в литературе у пациентов с СД. Рвота у данных больных в отличие от контрольной группы наблюдалась реже, лишь в $1/3$ случаев ($p < 0,05$). Частая жалоба больных с сочетанной патологией на запоры больше отражает патологию нижележащих отделов ЖКТ у этих пациентов. Следует отметить, что у 10 (28%) больных (у 1 с СД типа 1 и у 9 с СД типа 2) язвы гастроэзофагеальной зоны были "немыми" и расценивались как диагностическая находка.

При исследовании кислотопродуцирующей функции желудка оказалось, что у 67% больных с желудочными язвами и СД типа 1 кислотность была повышена (средняя базальная продукция кислоты — БПК составляла $10,54 \pm 0,6$ ммоль/ч; $r = 1,97$;

$p < 0,05$), у остальных 33% — снижена (БПК $1,05 \pm 0,4$ ммоль/ч). Эти данные примерно соответствуют и контрольной группе. У пациентов с СД типа 2 и язвами желудка в 51% случаев также часовая продукция кислоты была повышена (БПК $9,48 \pm 0,7$ ммоль/ч; $z = 1,92$; $p > 0,05$), а у 39,1% обследованных — снижена (БПК $0,57 \pm 0,2$ ммоль/ч). У большинства больных с дуоденальными язвами кислотопродуцирующая функция желудка во всех трех группах, включая контрольную, оказалась повышенной: в контрольной группе — у 64,7% больных (БПК $9,9 \pm 0,4$ ммоль/ч), при СД типа 1 — у 80% (БПК $7,12 \pm 0,3$ ммоль/ч), при СД типа 2 — у 57,1% пациентов (БПК $5,58 \pm 0,41$ ммоль/ч). Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что у значительной части больных (40%) с СД типа 2 этот показатель снижен (БПК $0,45 \pm 0,1$ ммоль/ч) в отличие от больных СД типа 1 ($\chi^2 = 27,9$; $p < 0,05$). Следует отметить, что при стимуляции секреторной функции желудка пентагастрином адекватное нарастание часовой продукции кислоты наблюдалось только у тех больных ГДЯ и СД, у которых она была нормальной или исходно повышенной.

При исследовании степени заражения слизистой оболочки желудка Hel. pylori установлено (рис. 1), что у больных с дуоденальными язвами независимо от типа СД степень инфицированности Hel. pylori примерно одинакова с несколько большим процентом (81% против 75%) у пациентов с СД типа 2. Эти данные соизмеримы с группой сравнения, но при этом пациенты с большим числом бактерий в поле зрения (+++ при цитологиче-

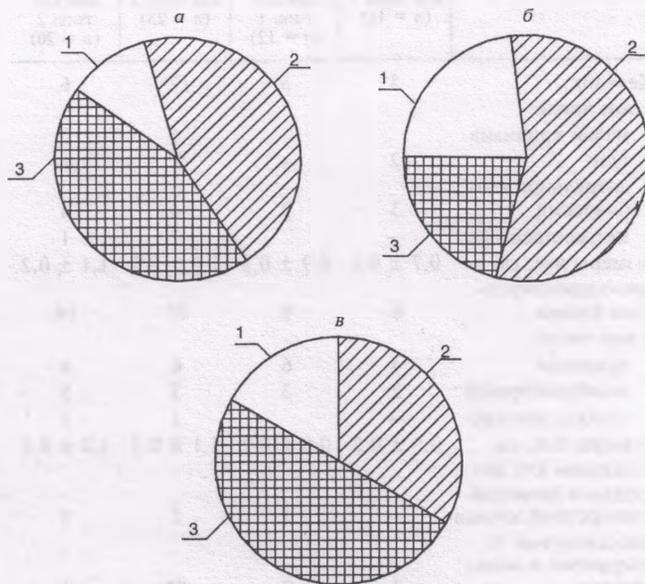


Рис. 2. Уровень гастрина сыворотки крови у больных с желудочными язвами.

а — больные контрольной группы с желудочными язвами: 1 — пониженный уровень гастрина — $12,3 \pm 4,3$ мкЕД/мл (11%); 2 — повышенный уровень гастрина — $154 \pm 8,7$ мкЕД/мл (44%); 3 — нормальный уровень гастрина — $44,1 \pm 5,4$ мкЕД/мл (44%); б — больные с желудочными язвами и СД типа 1: 1 — пониженный уровень гастрина — $16,3 \pm 3,3$ мкЕД/мл (23%); 2 — повышенный уровень гастрина — $172 \pm 9,6$ мкЕД/мл (56%); 3 — нормальный уровень гастрина — $53,1 \pm 4,4$ мкЕД/мл (21%); в — больные с желудочными язвами и СД типа 2: 1 — пониженный уровень гастрина — $14,3 \pm 3,3$ мкЕД/мл (16,7%); 2 — повышенный уровень гастрина — $182,4 \pm 7,7$ мкЕД/мл (33,3%); 3 — нормальный уровень гастрина — $49,1 \pm 4,4$ мкЕД/мл (50%).

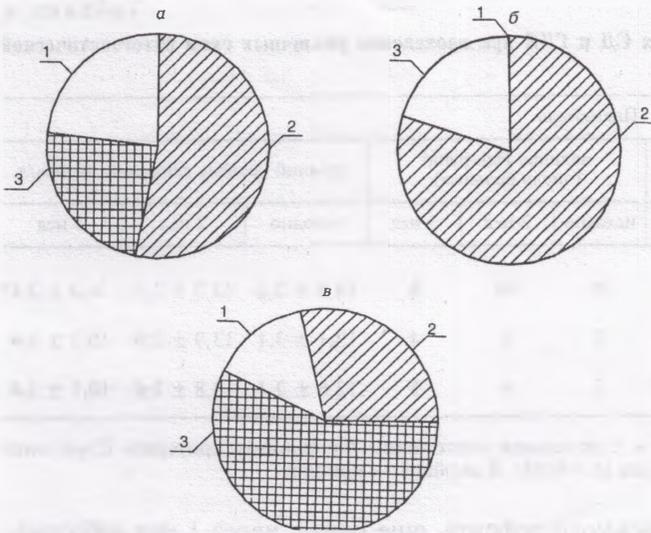


Рис. 3. Уровень гастрина сыворотки крови у больных с дуоденальными язвами.

а — больные контрольной группы с дуоденальными язвами: 1 — пониженный уровень гастрина — $24,3 \pm 5,3$ мкЕД/мл (23,5%); 2 — повышенный уровень гастрина — $182,4 \pm 9,7$ мкЕД/мл (52,9%); 3 — нормальный уровень гастрина — $57,5 \pm 6,4$ мкЕД/мл (23,5%); б — больные с дуоденальными язвами и СД типа 1: 1 — пониженный уровень гастрина (80%); 2 — повышенный уровень гастрина — $193,4 \pm 8,7$ мкЕД/мл (20%); 3 — нормальный уровень гастрина — $68,5 \pm 7,4$ мкЕД/мл (20%); в — больные с дуоденальными язвами и СД типа 2: 1 — пониженный уровень гастрина — $21,3 \pm 4,3$ мкЕД/мл (14,3%); 2 — повышенный уровень гастрина — $169,4 \pm 7,7$ мкЕД/мл (28,5%); 3 — нормальный уровень гастрина — $74,5 \pm 8,4$ мкЕД/мл (57,1%).

ском исследовании) чаще встречаются в группе с СД ($\chi^2 = 24,4$; $p < 0,05$). У обследованных с желудочными язвами в группе больных СД типа 1 отмечен больший процент инфицированности слизистой оболочки *Hel. pylori* (86%), чем в двух других группах ($\chi^2 = 33,2$; $p < 0,01$), данные же по СД типа 2 не отличаются от группы сравнения, и у тех, и у других в 60% случаев бактерии не обнаружены.

При определении базального уровня гастрин в сыворотке крови больных с сочетанной патологией получены следующие результаты (рис. 2 и 3). У пациентов с желудочной локализацией язв и СД типа 2 в 50% случаев наблюдался нормальный уровень гастринемии, у 33% — повышенный, а при СД типа 1 повышенный уровень гастринемии был у 56% больных, нормальный — только у 21% ($\chi^2 = 31,7$; $p < 0,01$). В контрольной группе отмечено несколько меньшее количество пациентов (45%) с повышенным и большее (44%) — с нормальным содер-

жением гастрин в сыворотке крови. Среди пациентов с дуоденальными язвами и СД отмечено значительное повышение уровня гастрин в группе пациентов с СД типа 1 (у 80% обследованных; $z = 2,1$; $p < 0,05$), а у больных СД типа 2 более половины обследованных (57,1%) имели нормальный базальный уровень гастрин в отличие от контрольной группы и больных СД типа 1 ($\chi^2 = 22,6$; $p < 0,05$).

Результаты проведенного сравнительного анализа различных схем терапии больных СД и ГДЯ представлены в табл. 3 и 4. Как видно из табл. 3, наилучший клинический эффект был получен при назначении больным с сочетанной патологией в качестве монотерапии квамател. Уже через 1 нед лечения у пациентов 1-й группы исчезли предъявляемые ранее диспепсические жалобы, за исключением жалоб на запоры. В группе леченных ранитидином почти половина больных через 1 нед отмечали наличие болей в животе, изжогу, тошноту. В 3-й группе обследованных некоторые жалобы (отрыжка кислым, тошнота) имели место и через 2 нед лечения. При оценке ряда инструментальных и лабораторных показателей в исследуемых группах больных СД и ГДЯ оказалось (см. табл. 4), что в группе пациентов, получавших квамател, через 3 нед от начала лечения в 85% случаев язвы зарубцевались в отличие от 2-й и 3-й групп, где данный показатель был ниже: 64 и 57,4% соответственно ($\chi^2 = 37,6$; $p < 0,05$). В 1-й группе больных достоверно по сравнению с исходным состоянием снизился уровень базальной гастринемии и нормализовался гликемический профиль ($p < 0,05$). Последнее, вероятно, объясняется более благоприятным течением СД при стихании обострения язвенной болезни. Ни в одной из групп обследованных не отмечено достоверного уменьшения после курса противоязвенной терапии числа пациентов с наличием *Hel. pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выводы

1. В группе больных СД типов 1 и 2 чаще, чем в общей популяции людей, встречаются ГДЯ (9,1%). Распространенность ГДЯ среди населения России составляет от 1,5 до 5,5% [2, 9].

Таблица 3

Динамика диспепсических жалоб у больных СД и ГДЯ при проведении им различных схем патогенетической терапии

Жалобы	Число пациентов, имеющих данный вид жалоб								
	1-я группа (квамател) (n = 14)			2-я группа (ранитидин) (n = 11)			3-я группа (антациды) (n = 7)		
	исходно	1-я неделя	2-я неделя	исходно	1-я неделя	2-я неделя	исходно	1-я неделя	2-я неделя
Боль в верхних отделах живота	6	1*	—	5	3	—	5	5	—
Изжога	10	—	—	8	3*	—	6	4	—
Отрыжка кислым	10	—	—	7	3*	—	5	3*	2
Тошнота	8	—	—	8	2*	—	6	2*	1
Рвота	3	—	—	2	—	—	5	—	—
Запоры	9	9	8	7	7	7	4	3	3

Примечание. Звездочка — достоверность различий с исходным состоянием ($p < 0,05$).

Некоторые инструментальные и лабораторные показатели у больных СД и ГДЯ при проведении различных схем патогенетической терапии

Группа больных	Показатель									
	образование рубца по данным ФГДС		уровень гастрина сыворотки крови, мкЕд/мл		наличие <i>Hel. pylori</i> (число больных)			средний уровень гликемии, ммоль/л		
	2 нед	3 нед	исходно	3 нед	исходно	2 нед	3 нед	исходно	2 нед	3 нед
1-я (квamatел) (n = 14)	8 (59)	12 (85)**	192,4 ± 9,7	108,3 ± 6,2*	10	10	6	14,6 ± 2,2	12,2 ± 3,3	6,2 ± 2,1*
2-я (ранитидин) (n = 11)	4 (36)	7 (64)	169,6 ± 10,1	134,4 ± 9,1	7	6	4	13,1 ± 3,1	13,9 ± 2,6	10,3 ± 2,4
3-я (антациды) (n = 7)	1 (14,8)	4 (57,4)	210,3 ± 10,2	196,6 ± 17,4	5	5	5	12,6 ± 2,1	10,8 ± 2,6	10,1 ± 3,4

Примечание. Звездочки — достоверность различий: одна — с исходным состоянием по парному критерию Стьюдента ($p < 0,05$); две — с 1-й и 2-й группами по критерию Ньюмена—Кейлса ($p < 0,05$). В скобках — процент.

2. При СД типа 1 с равной частотой имеют место желудочные и дуоденальные язвы, при СД типа 2 — преимущественно язвы тела желудка. Клинически ГДЯ у больных СД, особенно типа 2, протекают с отсутствием или невыраженным болевым синдромом. Более частыми жалобами больных являются изжога и тошнота.

3. Кислотопродуцирующая функция желудка у больных ГДЯ и СД типов 1 и 2 преимущественно сохранена или повышена, за исключением сочетания СД типа 2 и желудочных язв, в этом случае у более чем 40% обследованных наблюдалось снижение кислотности.

4. Наибольшая инфицированность слизистой оболочки желудка *Hel. pylori* отмечена у больных ГДЯ и СД типа 1 (в 75—86% случаев в зависимости от локализации язвы). У пациентов с СД типа 2 и желудочными язвами степень инфицированности не превышает 48%.

5. Базальный уровень гастрина сыворотки крови у пациентов с ГДЯ и СД типа 1 в большинстве случаев был повышенным, у больных СД типа 2 — чаще оставался нормальным.

6. Отмечена высокая эффективность лечения квamatелом у больных СД и ГДЯ в отличие от лечения ранитидином и антацидами, при этом через 3 нед у 85% больных происходило заживление яз-

венного дефекта, еще ранее, через 1 нед заболевания, исчезали диспепсические жалобы.

7. Назначение квamatела больным СД и ГДЯ приводит на фоне неизменной сахарпонижающей терапии к улучшению гликемического профиля пациентов и снижению уровня гастрина сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранская Е. К. Болезни органов пищеварения при эндокринной патологии. — М., 1989. — С. 88.
2. Геллер Л. И. Патология внутренних органов при сахарном диабете. — М., 1975. — С. 80—98.
3. Гребенев А. Л., Баранская Е. К., Зефирова Г. С. и др. // Клини. мед. — 1987. — № 11. — С. 106—114.
4. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
5. Крылов А. А., Медаев В. И., Ионин М. Л. Изменения желудочно-кишечного тракта при основных эндокринологических заболеваниях. — Л., 1984. — С. 20.
6. Прихожан В. М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. — М., 1981.
7. Фишзон-Рысс Ю. И., Рысс Е. С. Гастродуоденальные язвы. — Л., 1978. — С. 231.
8. DeFronzo R., Ferrannini E. // Medicine. — 1982. — P. 61—92.
9. Dotevall G. // Acta Med. Scand. — 1961. — Vol. 170. — P. 423.
10. Joslin E. et al. The Treatment of Diabetes Mellitus. — Philadelphia, 1959. — P. 40.
11. Perdichimi G. // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 27, N 3. — P. 233—237.

Поступила 13.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.379-008.64-06:616.1271-053.2-07

И. Г. Кузнецова, О. В. Филаретова, Т. Л. Настаушева, Т. Г. Стольников, О. В. Зазулина

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ НА РАННИХ СТАДИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра госпитальной педиатрии (зав. — проф. В. П. Ситникова) Воронежской государственной медицинской академии

Нарушения со стороны сердца при сахарном диабете у детей в настоящее время недостаточно изучены. Работы, посвященные этому вопросу, содержат противоречивые сведения. Нами обследовано 45 нормотензивных детей в возрасте от 9 до 16 лет, с продолжительностью заболевания диабетом от впервые выявленного до 10 лет в состоянии

Cardiac abnormalities in children with diabetes mellitus have been little studied. Reports on this problem contain contradictory data. We examined forty five normotensive patients aged 9 to 16 years who had a 10-year history of diabetes in decompensation without ketoacidosis. A Sim 5000 echocardiograph was used to determine the parameters of systolic and diastolic functions of the left ventricle (LV) and

декомпенсации без кетоацидоза. На эхокардиографе "Sim 5000" определяли показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), а также определяли морфометрические показатели ЛЖ (масса миокарда по методике R. Devereux, конечный диастолический объем и их соотношение). 16 здоровых детей аналогичного возраста составили контрольную группу. Выявлено постепенное перераспределение трансмитрального потока в пользу фазы систолы предсердий у детей с продолжительностью заболевания более 5 лет, связанное, по-видимому, с нарушением расслабления миокарда ЛЖ из-за происходящих в нем метаболических изменений и появления специфических микроангиопатий. Выявленные изменения со временем прогрессировали и коррелировали с появлением периферической дистальной нейропатии. На 1-м году диабета выявлено преходящее снижение сократимости ЛЖ, также, по-видимому, связанное с метаболическим дисбалансом в миокарде при декомпенсации заболевания. Начиная с 10-го года течения диабета появлялась тенденция к гипертрофии миокарда ЛЖ.

its morphometric parameters (myocardial mass according to the procedure described by R. Devereux, end-diastolic volume and their ratio). Sixteen healthy children of the same age formed the control group. A gradual redistribution of transmitral flow towards the atrial systolic phase was found in children with a more than 5-year history of diabetes, which seems to be associated impaired LV myocardial relaxation due to myocardial metabolic changes and to the occurrence of specific microangiopathies. The found changes progressed with time and correlated with the appearance of peripheral distal neuropathy. Within the first year of diabetes, there was a transient reduction in LV contractility, which appears to be associated with myocardial metabolic imbalance during the decompensation of the disease. There is a trend to LV myocardial hypertrophy 10 years after the onset of the disease.

Нарушения со стороны сердца при сахарном диабете (СД) у детей в настоящее время являются одним из наименее изученных вопросов диабетологии. Возможно, это объясняется тем, что детский контингент больных имеет относительно небольшой стаж заболевания и не предъявляет жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы.

Большинство работ, изучающих нарушения работы сердца на ранних стадиях диабета, посвящено взрослым пациентам. По классификации поражения сердца при диабете, предложенной в 1989 г. Ch. Dimitar [6], одним из первых проявлений является изменение диастолической функции (ДФ) миокарда левого желудочка (ЛЖ). ДФ ЛЖ представляет собой способность ЛЖ к расслаблению и полноценному кровенаполнению его камеры в период диастолы. Выделяют 2 фазы в процессе наполнения кровью ЛЖ: фаза раннедиастолического наполнения и фаза систолы предсердий. Наполнение камеры ЛЖ в 1-ю фазу осуществляется пассивно, за счет градиента давления между полостями ЛЖ и левого предсердия (ЛП). Чем выше эластичность стенки ЛЖ и степень ее расслабления, тем больше градиент давления и тем большее количество крови попадает в эту фазу в полость ЛЖ. Оставшийся в ЛП объем крови попадает в полость ЛЖ за счет сокращения ЛП. В норме у лиц молодого возраста преобладает 1-я фаза. Вклад предсердий в заполнение ЛЖ (или фракция предсердного наполнения — ФПН) у них составляет 20—30% [1]. При нарушении процессов расслабления стенки ЛЖ в его полости возрастает конечное диастолическое давление (КДД) и уменьшается градиент давления между ЛП и ЛЖ, что делает невозможным полноценное наполнение камеры ЛЖ кровью в 1-ю фазу и приводит к компенсаторному усилению работы ЛП. При проведении доплеровского исследования параметров потока крови через митральный клапан во время диастолы это отражается в увеличении пиковой (максимальной) и интегральной скоростей потока во 2-ю фазу. При КДД > 20 мм рт. ст. происходит так называемая псевдонормализация доплеровских индексов, и показатели 2-й фазы снова уменьшаются, но это происходит на фоне высоких цифр КДД и выраженной ригидности стенок ЛЖ [1, 5]. Описана кар-

тина "малого ригидного ЛЖ" при диабете, формирующегося через 15—20 лет от начала заболевания и регистрирующегося у взрослых больных [5].

Работы же, посвященные вопросу поражения сердца при диабете у детей, немногочисленны и содержат противоречивые сведения. Одни авторы описывают минимальные отличия параметров ДФ ЛЖ у детей, страдающих СД типа 1, по сравнению со здоровыми детьми [7, 8]. Другие исследователи этих отличий не находят [9]. Поэтому, учитывая малую изученность вопроса, представляет интерес его дополнительное исследование.

Материалы и методы

Обследовано 45 детей с СД типа 1 в возрасте 9—16 лет (средний возраст $11 \pm 2,4$ года) с различной длительностью заболевания: от впервые выявленного до 10 лет. У части детей имелись осложнения: у 10 детей была установлена диабетическая энцефалопатия, у 5 — энцефалопатия и периферическая дистальная нейропатия, у 2 — сочетание энцефалопатии, гепатопатии и ангиопатии сосудов сетчатки и у 5 — сочетание энцефало-, нефро- и ангиопатии сосудов сетчатки.

У всех детей отсутствовали жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, не было выявлено патологических изменений на ЭКГ, АД регистрировалось в пределах возрастной нормы: систолическое — не выше 120 мм рт. ст., диастолическое — не выше 70 мм рт. ст. На момент проведения исследования все дети находились в состоянии декомпенсации СД типа 1 без кетоацидоза. Уровень гликозилированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) составил от 8 до 12%. Уровень гликемии за сутки колебался в пределах от 4 до 15 мМ/л, уровень глюкозурии — в пределах от 0 до 4%. В качестве контрольной группы было обследовано 16 здоровых детей аналогичного возраста.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате "Sim 5000". Для оценки систолической функции (СФ) ЛЖ определяли показатели его сократимости: фракцию выброса (EF) и процент переднезаднего укорочения ЛЖ в систолу (FS). Для изучения процессов ремоделирования в миокарде ЛЖ определяли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по

Параметры ДФ ЛЖ при СД у детей ($M \pm m$)

Показатель ДФ ЛЖ	Контроль (n = 16)	Дебют СД типа 1 (n = 8)	1 год (n = 5)	2–3 года (n = 11)	4–5 лет (n = 8)	6–7 лет (n = 6)	8–9 лет (n = 4)	10 лет и более (n = 3)
E	81,8 ± 10,9	81,3 ± 5,9	74,6 ± 13,2	82,8 ± 11,1	73,1 ± 14,8	81,2 ± 14,5	80,0 ± 15,4	82,7 ± 9,7
A	38,7 ± 9,1	40,1 ± 6,8	41,0 ± 10,7	46,6 ± 11,8	41,1 ± 12,9*	55,8 ± 8,1*	58,0 ± 13,3*	62,7 ± 9,2*
Ei	0,09 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,07 ± 0,01
Ai	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,02	0,04 ± 0,01*	0,04 ± 0,01*	0,06 ± 0,04*
E/A	2,2 ± 0,56	62,0 ± 0,4	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,6	1,3 ± 0,2*	1,4 ± 0,3*	1,3 ± 0,3*
Ei/Ai	4,8 ± 3,0	3,9 ± 1,8	3,5 ± 1,9	3,4 ± 1,1	3,8 ± 1,6	2,1 ± 0,7*	2,0 ± 0,3*	1,6 ± 0,9*
E/Ei + Ai	7,0 ± 1,2	8,0 ± 1,9	7,9 ± 1,6	6,5 ± 1,2	7,9 ± 2,3	7,4 ± 0,9	6,2 ± 0,7	7,0 ± 1,2
ВИР	118,7 ± 25,7	113,0 ± 15,1	122,0 ± 26,8	118,0 ± 18,1	112,0 ± 14,9	112,0 ± 28,3	124,0 ± 21,1	122,0 ± 13,3
ФПН	0,2 ± 0,08	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1*	0,3 ± 0,03*	0,4 ± 0,1*

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

методике R. Devereux, конечный диастолический объем (КДО) полости ЛЖ, вычисляли их индексированные значения по отношению к площади поверхности тела (мы приводим только индексированные показатели, так как обследованные дети значительно различались по массе и росту) и соотношение ММЛЖ/КДО.

Для оценки ДФ ЛЖ в режиме импульсной доплерэхокардиографии определяли следующие ее параметры: пиковые скорости трансмитрального потока (ТМП) в фазу раннедиастолического наполнения (E) и в фазу систолы предсердий (A) и их соотношение (E/A); интегральные скорости ТМП в фазу раннедиастолического наполнения (Ei) и в фазу систолы предсердий (Ai) и их соотношение (Ei/Ai). Определяли время изоволюмического расслабления (ВИР) — период между моментами закрытия аортального и открытием митрального клапанов. Вычисляли нормализованную скорость диастолического наполнения ЛЖ (E/Ei + Ai) и ФПН (Ai/Ai + Ei).

Проводили поиски корреляционных связей между параметрами СФ и ДФ ЛЖ и уровнем HbA, колебаниями уровня гликемии, показателями систолического и диастолического АД и наличием осложнений СД типа 1. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов программ "Excel 97" и "STATISTICA MED" с применением критерия Уитни—Манна.

Для уточнения изменений состояния СФ и ДФ ЛЖ в зависимости от продолжительности заболевания СД типа 1 обследованные дети были разделены на группы: впервые выявленный СД типа 1, до 1 года от начала заболевания, 2–3 года от начала заболевания и так далее с интервалом в 2 года до 10 лет от начала заболевания.

Результаты и их обсуждение

При исследовании СФ ЛЖ по сравнению с контрольной группой отмечалось некоторое снижение EF и FS у детей с продолжительностью заболевания СД типа 1 до 1 года ($p < 0,05$). В других группах значимых отличий этих показателей от показателей здоровых детей не было (табл. 1).

При исследовании ДФ ЛЖ основные различия по сравнению с группой контроля были выявлены у детей с продолжительностью заболевания СД типа 1 более 5 лет. В этих группах отмечалось постепенное увеличение значений A и Ai ($p < 0,01$ для каждой группы), повышение значений ФПН ($p < 0,01$ для каждой группы), уменьшение отношений пиковых (E/A) и интегральных (Ei/Ai) скоростей ТМП ($p < 0,01$ для каждого показателя в каждой группе) (табл. 2). Во всех группах детей, болеющих СД типа 1 более 5 лет, изменения ДФ ЛЖ прогрессировали по мере увеличения длительности заболевания (выявлены значимые корреляционные связи между значениями A, Ai и ФПН и длительностью заболевания СД: $r = 0,8$ для каждого показателя, в группе со стажем ИЗСД 6–7 лет ($n = 6$) $p < 0,01$; со стажем 8–9 лет ($n = 4$) $p < 0,01$; со стажем 10 лет ($n = 3$) $p < 0,01$, а также коррелировали с наличием дистальной периферической нейропатии ($r = 0,53$ для каждого показателя в тех же группах детей с СД типа 1). При определении корреляционных связей с другими осложнениями СД типа 1 (диабетическая энцефалопатия, нефропатия, гепатопатия, хайропатия, ангиопатия сосудов сетчатки), а также с показателями систолического и диастолического АД значимых корреляционных связей не выявлено. Различий между показателями ТМП в фазу раннедиастолического наполнения (E, Ei), а также значениями ВИР и нормализованной скорости наполнения ЛЖ не выяв-

Таблица 2

Показатели сократимости ЛЖ при СД у детей ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 16)	Дебют СД типа 1 (n = 8)	1 год (n = 5)	2–3 года (n = 11)	4–5 лет (n = 8)	6–7 лет (n = 6)	8–9 лет (n = 4)	10 лет и более (n = 3)
EF	68,8 ± 7,6	72,7 ± 5,4	62,6 ± 4,6*	71,0 ± 7,1	72,7 ± 9,1	75,2 ± 3,3	69,8 ± 5,4	71,0 ± 9,5
FS	39,3 ± 4,9	40,7 ± 4,3	33,0 ± 2,8*	40,4 ± 5,2	42,7 ± 7,4	43,4 ± 2,9	38,8 ± 4,6	40,7 ± 8,5

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

Таблица 3

Морфометрические показатели ЛЖ при СД у детей ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n = 16$)	Дебют СД типа 1 ($n = 8$)	1 год ($n = 5$)	2–3 года ($n = 11$)	4–5 лет ($n = 8$)	6–7 лет ($n = 6$)	8–9 лет ($n = 4$)	10 лет и более ($n = 3$)
ММЛЖ/ m^2	49,9 \pm 9,3	52,7 \pm 6,4	46,8 \pm 7,2	42,1 \pm 9,8	42,6 \pm 7,3	48,0 \pm 6,2	45,6 \pm 5,4	54,3 \pm 4,8
КДО/ m^2	42,1 \pm 7,5	37,8 \pm 15,6	40,4 \pm 21,7	41,1 \pm 13,1	34,9 \pm 12,2	35,4 \pm 5,5	39,7 \pm 8,9	36,9 \pm 5,9
ММЛЖ/КДО	1,2 \pm 0,3	1,5 \pm 0,6	1,4 \pm 0,6	1,1 \pm 0,4	1,3 \pm 0,5	1,3 \pm 0,1	1,2 \pm 0,3	1,5 \pm 0,1

лено у здоровых детей и детей, страдающих СД типа 1, ни в одной группе. Показатели ТМП в фазу систолы предсердий (А, А₁, ФПН) у детей с продолжительностью заболевания СД типа 1 до 5 лет также значимо не отличались от показателей в контрольной группе.

При определении ММЛЖ и КДО в группе детей с длительностью диабета 10 лет отмечались тенденции к преобладанию процессов гипертрофии в миокарде ЛЖ (увеличение значений ММЛЖ и снижение КДО; табл. 3) и повышение соотношения ММЛЖ/КДО до 1,48 (в контроле — 1,1), хотя статистически значимых различий между здоровыми детьми и детьми с СД типа 1 нами не найдено.

Дети с впервые выявленным диабетом не отличались от здоровых детей ни по одному из исследованных показателей.

Таким образом, нами установлено, что у детей, имеющих продолжительность заболевания СД типа 1 более 5 лет, появляются изменения ДФ ЛЖ, выражающиеся в постепенном перераспределении ТМП в пользу фазы систолы предсердий и характеризующиеся увеличением пиковых и интегральных скоростей потока в эту фазу, а также увеличением вклада предсердий в наполнение кровью камеры ЛЖ в диастолу. Эти изменения прогрессируют по мере увеличения длительности заболевания. Кроме того, выявлены некоторое снижение сократительной способности ЛЖ у детей с продолжительностью заболевания СД типа 1 до 1 года и тенденция к развитию процессов гипертрофии миокарда ЛЖ после 10 лет течения диабета.

Изменения ДФ ЛЖ, ведущие к преобладанию предсердной фазы, связаны, по-видимому, с нарушением полноценного расслабления стенки ЛЖ [1, 5]. Вследствие этого падает градиент давления между камерами ЛЖ и ЛП, и для поступления в полость ЛЖ всего объема крови необходимо дополнительное усилие со стороны ЛП, что и обуславливает увеличение скорости потока во 2-ю фазу, выявляемое на доплерэхокардиограмме. Поскольку при проведении нашего исследования все дети находились в состоянии декомпенсации диабета, нельзя не учитывать роль метаболических факторов. Известно, что в условиях недостаточного поступления глюкозы в клетку сердце в качестве основного энергетического субстрата использует свободные жирные кислоты [3]. Их избыток угнетает деятельность ряда ферментных систем, участвующих в обмене Са, и опосредованно способствует выходу клеточного Са из депо. В результате возникает перегрузка кардиомиоцитов ионами Са, что ведет к нарушению их расслабления и может быть непосредственной причиной изменений в ДФ ЛЖ.

Снижение показателей сократимости ЛЖ у детей с продолжительностью заболевания СД до 1 года, по-видимому, также объясняется преходящим метаболическим стрессом, так как в остальных группах значимых отклонений по этим показателям от здоровых детей не выявлено.

Кроме того, известно, что при диабете имеется ряд факторов (повышение уровня соматотропного гормона, повышенное адренергическое влияние на миокард) [2, 3], которые активируют синтез и отложение коллагена в миокарде, способствуя тем самым развитию интерстициального фиброза и формируя морфологический субстрат для нарушения расслабления стенки ЛЖ.

По данным ряда авторов [2], после 5 лет течения СД типа 1 у большинства больных формируются специфические микроангиопатии микроциркуляторного русла, в том числе и трансмуральных сосудов стенки ЛЖ. Утолщение базальной мембраны капилляров нарушает питание кардиомиоцитов, поддерживая стойкий метаболический дисбаланс и нарушая их функции. Учитывая тот факт, что выявленные нами изменения ДФ ЛЖ появляются у детей, болеющих СД типа 1 более 5 лет, и прогрессируют по мере увеличения продолжительности заболевания, можно предположить, что основную роль в их формировании играют все же морфологические (гистологические) изменения в стенке ЛЖ — интерстициальный фиброз и микроангиопатии трансмуральных сосудов ЛЖ. Также, возможно, в появлении нарушений ДФ участвуют генетические факторы, так как, хотя мы и не проводили таких наблюдений, в литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что у людей с отягощенной семейной наследственностью (у родственных случаев отмечены случаи артериальной гипертензии) при отсутствии жалоб и объективных данных о наличии заболеваний сердца уже изначально имеются изменения ДФ ЛЖ с перераспределением ТМП в пользу предсердной фазы [1]. Не исключено, что при СД типа 1 также имеет место генетическая предрасположенность к нарушениям ДФ сердца. Все обследованные нами дети были нормотензивными, не было выявлено значимых корреляционных связей с уровнем АД. Это указывает на то, что поражение мелких сосудов миокарда при СД типа 1 может происходить изолированно, вне поражения сосудов почек. Подтверждением служит отсутствие корреляции с таким осложнением СД типа 1, как диабетическая нефропатия.

Отмечающаяся с 10-го года заболевания тенденция к гипертрофии миокарда ЛЖ (см. табл. 3), возможно, связана с длительным избыточным адренергическим влиянием на миокард [3] или непосредственным воздействием инсулинотерапии,

стимулирующей гипертрофические процессы путем активизации неспецифических ростовых факторов. В целом же нами не выявлено разницы в морфометрических показателях у здоровых и больных детей в первые 10 лет от начала заболевания. Это свидетельствует о том, что даже на фоне специфического поражения микроциркуляторного русла в эти сроки миокард детского сердца сохраняет высокие компенсаторные возможности.

Выводы

1. Изменения показателей сократимости в виде снижения значений EF и FS по данным ЭКГ у детей, больных СД типа 1, в течение 1-го года заболевания могут быть обратимы.

2. После 5 лет течения СД типа 1 на фоне гистологических изменений в миокарде (микроангиопатии, интерстициальный фиброз) начинает формироваться диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ.

3. Нарушения ДФ миокарда ЛЖ прогрессируют с увеличением длительности диабета и развитием диабетической периферической нейропатии.

4. При длительности СД типа 1 10 лет или более появляется тенденция к гипертрофии миокарда ЛЖ.

В целом же нами не выявлено достоверной разницы в морфометрических показателях у здоровых детей и у детей в первые 10 лет от начала заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин М. Н., Седов В. П. // Тер. арх. — 1996. — № 12. — С. 84—88.
2. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
3. Соколов Е. И., Зайчикова О. С. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — № 6. — С. 20—26.
4. Соколов Е. И., Заев А. П. и др. // Там же. — № 2. — С. 15—17.
5. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. — М., Видар, 1999. — С. 119—121.
6. Dimitar Ch. R. // Clin., Cardiol. — 1993. — Vol. 16. — P. 784—790.
7. Juhasz M., Silierbauer K., Ohrenberge G., Winhofer G. // Wien. Klin. Wschr. — 1990. — Bd 102, N 3. — S. 70—74.
8. Riggs T. W., Transue D. // Am. J. Cardiol. — 1990. — Apr. 1. — Vol. 65, N 13. — P. 899—902.
9. Zachar A., Turek M., Gvodjak J. // Bratisl. Lek. Listy. — 1989. — Vol. 90, N 5. — P. 323—327.

Поступила 09.03.2000

© М. Ю. ГОРШУНСКАЯ, 2003

УДК 616.379-008.64-06:616.127-005.4]-074

М. Ю. Горшунская

АКТИВНОСТЬ ПАРАОКСОНАЗЫ И ЛИПИДНАЯ ПЕРОКСИДАЦИЯ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2, С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кафедра эндокринологии и детской эндокринологии (зав. — проф. О. М. Белецкая) Харьковской медицинской академии последипломного образования

У больных сахарным диабетом типа 2 женщин с наличием и отсутствием ИБС при разной степени гликемического контроля ($n = 229$) изучены интенсивность липидной пероксидации и показатели антиоксидантной защиты, включая активность параоксоназы, играющей существенную роль в предупреждении окисления липопротеинов низкой плотности. Исследование углеводного и липидного обмена проведено унифицированными биохимическими методами, уровень инсулина крови оценен радиоиммунологическим методом. Активность параоксоназы, ассоциированной с липопротеинами высокой плотности гидролазы эфиром, определена спектрофотометрически с использованием в качестве субстрата параоксона. Наряду с дислипидемией и инсулинорезистентностью установлено резкое снижение активности параоксоназы, ассоциированное с липопротеинами высокой плотности антиоксидантного фермента, более выраженное у больных диабетом с ИБС. Верифицированы высокодостоверная инверсная корреляция активности фермента с интенсивностью липидной пероксидации и менее тесная взаимосвязь с базальной гликемией, что обосновывает полигенный характер сниженной активности параоксоназы при сахарном диабете.

The rate of lipid peroxidation and the parameters of antioxidant defense, including the activity of paraoxonase that is essential for the prevention of low-density lipoprotein oxidation, was studied in 229 female patients with type 2 diabetes mellitus with and without coronary heart disease (CHD) under varying glycaemic control. Carbohydrate and lipid metabolisms were explored by unified biochemical studies, blood insulin levels were measured by radioimmunological assay. The activity of paraoxonase associated with high-density lipoproteins of ester hydrolase was spectrophotometrically determined by using paraoxan as a substrate. Along with dyslipoproteinemia and insulin resistance, there was a drastically reduced paraoxonase activity that was associated with the high-density lipoproteins of the antioxidant enzyme and more pronounced in diabetics with CHD. A highly significant inverse correlation of the activity of the enzyme with the rate of lipid peroxidation and a less close relationship to basal glycemia have been verified, which substantiates the polygenic nature of decreased paraoxonase activity in diabetes mellitus.

Этиология атеросклероза, часто сопровождающего сахарный диабет (СД) типа 2, остается не полностью выясненной и, вероятно, имеет мультифакторный характер ("классические" факторы риска, такие как гиперлипидемия, гипертензия и ожирение, только частично объясняют ускоренный ате-

рогенез) [16]. Одним из факторов потенциального патогенетического механизма может быть гипергликемия, индуцирующая оксидативный стресс с последующим увеличением окисления липопротеинов [10]. Кроме того, умеренное увеличение концентрации глюкозы в среде инкубации способ-

ствует прилипанию моноцитов к эндотелиальным клеткам аорты человека, что является ранним этапом атерогенеза [11]. Параоксоназа (PON), ассоциированная с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) гидролиза эфиров, играет существенную роль в предупреждении окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Показано, что PON угнетает индуцированную медью генерацию липидных гидроперекисей в ЛПНП *in vitro* [17]. Верифицированная связь низкой активности PON с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) в группе лиц с СД типа 2 позволяет предполагать модулирующую роль ЛПВП-ассоциированной PON в развитии атеросклероза у данного контингента больных [9]. Установленный у человека полиморфизм гена PON в кодоне 192 (глутамин/аргинин) связан с генерацией двух изоферментов, один из которых, ассоциированный с В-формой (аргинин), обладает низкой активностью и обуславливает риск развития ИБС у больных СД типа 2 [14]. Имеются, однако, сообщения, подчеркивающие патогенетическую роль в снижении активности фермента при СД наряду с генетическими и приобретенными факторами [12].

Целью настоящего исследования явились оценка параметров липидной пероксидации и антиоксидантной защиты, включая активность PON, у женщин, больных СД типа 2, с проявлениями инсулинорезистентности при наличии и отсутствии ИБС, а также определение возможной взаимосвязи между этими параметрами и степенью гликемического контроля.

Материалы и методы

Обследованы женщины, больные СД типа 2 с разной степенью гликемического контроля ($n = 229$), верифицированного соответственно показателям NIDDM Policy Group (1993). Антропометрические данные представлены в таблице. Наличие или отсутствие ИБС оценивали по данным ЭКГ в покое, а также по наличию или отсутствию в анамнезе стенокардии или инфаркта миокарда. Контрольную группу составила 21 практически здоровая женщина в возрасте 52,2 ± 2,29 года. Концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) ЛПВП и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови натощак определяли ферментативным методом с помощью стандартных наборов фирмы "Boeinger-Mannheim" (Mannheim, Germany), ХС ЛПВП рассчитывали по формуле Friedewald. Содержание общих (преформированных) гидроперекисей (ГП) измеряли реакцией с тиоцианатом аммония в ЛПВП и ЛПОНП + ЛПНП (липопротеины очень низкой плотности + липопротеины низкой плотности) [6]. Количество α -токоферола в липопротеиновых фракциях определяли согласно работе [2], уровень глюкозы в крови — глюкозооксидазным методом с помощью ферментативного анализатора глюкозы "Ексан", содержание инсулина в сыворотке крови натощак — радиоиммунологическим методом (наборы ИНС-ПГ¹²⁵I, Республика Беларусь). Показатель резистентности тканей к инсулину рассчитывали методом НОМА-анализа [13].

Активность PON измеряли методом [8], используя в качестве субстрата параоксон, образование *p*-нит-

Антропометрические индексы и биохимические показатели сыворотки крови у женщин, больных СД типа 2, с наличием и отсутствием ИБС

Показатель	Больные СД типа 2		Контрольная группа ($n = 21$)
	без ИБС ($n = 130$)	с ИБС ($n = 99$)	
Гликемия, ммоль/л	8,1 ± 0,26* $p_1 < 0,02$	7,3 ± 0,26*	5,4 ± 0,12
ИРИ, мЕд/л	23,9 ± 1,68*	26,7 ± 1,95*	14,0 ± 1,34
Индекс НОМА-ИР	8,7 ± 0,66*	8,7 ± 0,76*	3,3 ± 0,31
ИМТ, кг/м ²	30,9 ± 0,53*	30,7 ± 0,44*	26,8 ± 0,76
Индекс объем талии/объем бедер	0,87 ± 0,005*	0,88 ± 0,005*	0,80 ± 0,01
ОХС, ммоль/л	7,3 ± 0,11*	7,1 ± 0,12*	5,5 ± 0,21
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,80 ± 0,01*	0,79 ± 0,01*	1,2 ± 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7 ± 0,11*	4,6 ± 0,11**	4,1 ± 0,19
ТГ, ммоль/л	4,0 ± 0,08*	3,9 ± 0,08*	1,6 ± 0,08
АИ	8,3 ± 0,20*	8,1 ± 0,19*	5,6 ± 0,34
ГП ЛПВП, нмоль/л	92,2 ± 2,88*	96,8 ± 3,24*	35,8 ± 2,4
ГП ЛПОНП + ЛПНП, нмоль/л	102,9 ± 2,14* $p_1 < 0,05$	110,0 ± 2,55*	49,5 ± 2,01
α -Токоферол ЛПВП, нмоль/л	2,3 ± 0,11* $p_1 < 0,002$	1,8 ± 0,09*	5,5 ± 0,30
α -Токоферол ЛПОНП + ЛПНП, нмоль/л	1,6 ± 0,07* $p_1 < 0,05$	1,4 ± 0,07*	2,7 ± 0,19
ДК, мкмоль/мл	0,68 ± 0,03*	0,73 ± 0,03*	0,15 ± 0,01
МДА, мкмоль/мл	2,8 ± 0,12* $p_1 < 0,01$	3,3 ± 0,12*	0,93 ± 0,05
Г-SH, ммоль/мл	0,15 ± 0,003* $p_1 < 0,01$	0,14 ± 0,003*	0,18 ± 0,008
Каталаза, мккат/л	3,1 ± 0,03*	3,1 ± 0,05*	3,6 ± 0,04
PON, ед/л	81,0 ± 1,84* $p_1 < 0,05$	75,6 ± 1,64*	124,9 ± 1,69

Примечание. Звездочки — достоверность различий показателей больных СД по сравнению с контролем: одна — при $p < 0,001$; две — при $p < 0,05$; p_1 — достоверность различий показателей больных СД с наличием ИБС и больных СД с отсутствием ИБС.

рофенола оценивали спектрометрией при 412 нм. Активность фермента рассчитывали с использованием коэффициента экстинкции 18 290 моль⁻¹ · см⁻¹, единица активности PON продуцировала 1 нмоль *p*-нитрофенола в минуту. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты оценивали также по уровню малонового диальдегида (МДА) [1], диеновых конъюгатов (ДК) [4], восстановленного глутатиона (Г-SH) [5] и активности каталазы [3].

Статистический анализ полученных результатов проведен параметрическими методами с использованием статистических программ пакета EXCEL.

Результаты и их обсуждение

Данные антропометрического исследования (индекс массы тела — ИМТ, индекс окружность живота/окружность бедер), как и результаты НОМА-анализа чувствительности тканей к инсулину, свидетельствуют о наличии выраженной инсулинорезистентности у обследованных больных СД (по сравнению с лицами контрольной группы).

Степень инсулинорезистентности была сходной при наличии и отсутствии ИБС (см. таблицу). В связи с этим привлекают к себе внимание результаты многоцентрового 10-летнего исследования, согласно которому отсутствовала связь между инсулинорезистентностью, верифицированной НОМА-анализом при постановке диагноза, и развитием в последующем макроангиопатии у больных СД типа 2, но прослеживалось влияние индуцированных глюкозой повреждений [7]. У обследованных нами больных СД обеих групп (с наличием и отсутствием ИБС) диагностирована также сходная по структуре и интенсивности дислипидотеинемия, а именно: гиперхолестеролемиа, гипертриглицеридемиа, повышение уровня ХС ЛПНП и снижение — ХС ЛПВП, повышение атерогенного индекса (АИ) (см. таблицу). В обеих группах больных СД отмечена активация липидной пероксидации: высокозначимое ($p < 0,001$) увеличение уровня МДА и ДК в сыворотке крови, а также содержания преформированных гидроперекисей в ЛПОНП + ЛПНП и ЛПВП (см. таблицу). Показатели антиоксидантной защиты (активность PON, каталазы и уровень G-SH в сыворотке крови, содержание α -токоферола в атерогенной и антиатерогенной фракциях липопротеинов) оказались существенно ниже по сравнению с соответствующими показателями у лиц контрольной группы ($p < 0,001$) (см. таблицу). При этом у больных СД с ИБС верифицировано не меньшее, но достоверное увеличение содержания гидроперекисей ЛПОНП + ЛПНП ($p_1 < 0,05$), повышение уровня МДА в сыворотке крови ($p_1 < 0,01$) и снижение уровня G-SH ($p_1 < 0,01$), активности PON ($p_1 < 0,05$) в сыворотке крови, содержания α -токоферола ЛПОНП + ЛПНП ($p < 0,05$) по сравнению с больными СД при отсутствии ИБС. В связи с этим привлекает к себе внимание более высокий уровень PON у больных СД без ИБС по сравнению с больными СД с ИБС при условии гликемической компенсации (базальная гликемия $5,3 \pm 0,20$ и $5,5 \pm 0,21$ ммоль/л, активность PON $88,5 \pm 3,58$ и $78,0 \pm 2,89$ ед/л; $p < 0,05$ соответственно). Вместе с тем отсутствие полного восстановления активности PON у вышеуказанных групп больных СД, несмотря на хороший гликемический контроль, как и установленная умеренная инверсная корреляция между активностью PON и базальной гликемией у всех больных СД с ИБС и без нее ($r = -0,206$, $p_1 < 0,05$; $r = -0,253$, $p_1 < 0,01$ соответственно), позволяет высказать предположение о мультифакторном генезе сниженной активности фермента у больных СД типа 2 с признаками инсулинорезистентности и дислипидемией. Высокозначимая отрицательная ассоциация активности PON с интенсивностью липидной пероксидации (уровни МДА, ДК в сыворотке крови, содержание гидроперекисей ЛПОНП + ЛПНП и ЛПВП, $r = -0,511$ и $-0,704$ и $r = -0,358$ и $-0,470$ соответственно), как и положительная корреляция с содержанием α -токоферола в обеих изученных фракциях липопротеинов ($r = 0,444$; $0,299$), обосновывает патогенетический характер взаимосвязи между увеличенным оксидативным стрессом и сниженной активностью PON у больных СД.

Сходный по атерогенности липидный профиль у больных СД с манифестной ИБС и без нее объясняется, вероятнее всего, высокой частотой клинически асимптомных атеросклеротических нарушений у больных СД типа 2 [15]. Кроме того, вероятно и значение временного фактора для клинической манифестации столь высокого атерогенного потенциала. Так, обследованные нами больные СД с ИБС имели большую длительность СД ($8,7 \pm 0,64$ и $6,0 \pm 0,47$ года соответственно; $p_1 < 0,001$) и были старше по возрасту ($57,4 \pm 0,49$ и $50,9 \pm 0,54$ года соответственно; $p_1 < 0,001$), чем больные СД без ИБС. Резко выраженный оксидативный стресс, верифицированный у обследованных больных СД типа 2 с дислипидемией и инсулинорезистентностью (усиленная липидная пероксидация при сниженной антиоксидантной защите, в первую очередь снижение активности PON в сыворотке крови, содержания α -токоферола в липопротеинах атерогенной и антиатерогенной фракций), может рассматриваться в качестве потенциального фактора ускоренного атерогенеза при СД.

Выводы

1. У женщин, больных СД типа 2, с инсулинорезистентностью отмечено резкое повышение уровня "классических" метаболических факторов риска развития атеросклероза (дислипидотеинемия) и интенсивности липидной пероксидации (МДА, ДК, гидроперекиси) как в отсутствие, так и при наличии клинически манифестной ИБС.
2. У больных СД типа 2 диагностировано выраженное ($p < 0,001$) снижение активности ЛПВП-связанной PON по сравнению с активностью фермента в контрольной группе здоровых лиц (на 35,1 и 39,5% соответственно в отсутствие ИБС и при ее наличии).
3. Установлены многофакторность и разнонаправленность коррелятивной связи активности PON с диабетическими метаболическими нарушениями, а именно положительная ассоциация с параметрами антиоксидантной защиты (α -токоферол, восстановленный глутатион), отрицательная — с маркерами оксидативного стресса (продукты липидной пероксидации) и базальной гликемией.
4. В отсутствие манифестной ИБС верифицировано достоверное повышение составляющих антиоксидантной защиты (PON, восстановленный глутатион, α -токоферол ЛПОНП + ЛПНП) и снижение липидной пероксидации (гидроперекиси ЛПОНП + ЛПНП) по сравнению с больными СД типа 2 и ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров В. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972. — С. 239—319.
2. Кибардин С. А. // Биохимия. — 1951. — Т. 16. — С. 511—514.
3. Королюк А., Иванова Л., Майорова И., Токарев Е. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16—17.
4. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. // Чехословац. мед. обзор. — 1970. — Т. 10, № 1. — С. 30—41.

5. Путилина Ф. Е. Методы биологических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л., 1982.
6. Романова Л. А., Стальная И. Д. // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М., 1977. — С. 64—66.
7. Adler Al., Lery J., Stevens R. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. A187.
8. Gan K. N., Smolen A., Eckerson H. W., La Du B. N. // Drug Metab. Disposit. — 1991. — Vol. 19, N 1. — P. 100—106.
9. Ikeda Y., Suchiro T., Inoue M. et al. // Metabolism. — 1998. — Vol. 17, N 5. — P. 598—602.
10. Kennedy A. L., Lyons T. J. // Ibid. — 1997. — Vol. 46. — Suppl. 1. — P. 14—21.
11. Kim J. A., Berliner J. A., Natarajan R. D., Nadler J. L. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 9. — P. 1103—1107.
12. Mackness B., Mackness M. J., Arrol S. et al. // Atherosclerosis. — 1998. — Vol. 139, N 2. — P. 341—349.
13. Matthews D. R., Hosker J. R., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28, N 4. — P. 412—419.
14. Pfohl M., Koch M., Enderle M. D. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 3. — P. 623—627.
15. Pujia A., Gnasso A., Irace C. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17, N 11. — P. 1330—1336.
16. Ruderman N. B., Williamson J. R., Brownlee M. // FASEB J. — 1992. — Vol. 6, N 11. — P. 2905—2914.
17. Watson A. D., Berliner J. A., Hama S. Y. et al. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 96, N 6. — P. 2882—2891.

Поступила 16.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 617.586-002.44-009.85-02:616.379-008.64]-003.9-07

О. В. Удовиченко, А. Ю. Токмакова, М. Б. Анциферов, П. В. Юшков, И. И. Дедов

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

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

Целью работы было изучение структурных аномалий кожи и грануляционной ткани, объясняющих длительное заживление и рецидивирование трофических язв у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, получающих адекватное лечение. У 12 больных сахарным диабетом (СД) типов 1 и 2 (средний возраст 48,4 ± 6,6 года, длительность СД 14,0 ± 4,7 года) была произведена биопсия грануляционной ткани и кожи края трофической язвы. Все пациенты получали лечение нейропатической формы синдрома диабетической стопы согласно общепринятым рекомендациям. По длительности течения трофической язвы пациенты были разделены на группы 1 (n = 4; длительность менее 3 мес) и 2 (n = 8; более 3 мес). По признаку наличия или отсутствия трофических язв в анамнезе все больные были вновь разделены на группы А (рецидивирующие язвы; n = 5) и В (первичные язвы; n = 7). У больных с длительно не заживающими трофическими язвами чаще выявлялись неблагоприятное распределение нагрузки на стопу при ходьбе по данным педобарографии (пиковая нагрузка в области язвы в 63% против 25% случаев), а также ряд особенностей грануляционной ткани (избыток активных фибробластов, незрелость межклеточного матрикса, атрофия и склероз нервных волокон). Для рецидивирующих язв были характерны больший возраст больных, выраженное снижение вибрационной чувствительности, а также избыток активных полиморфноядерных лейкоцитов, тучных клеток с признаками дегрануляции и Т-хелперов, фибриноидного некроза, незрелости экстрацеллюлярного матрикса и "молодых" сосудов капиллярного типа с микротромбами. Таким образом, выявление указанных изменений грануляционной ткани и края раны (особенно в сочетании с неблагоприятным распределением опорной нагрузки при ходьбе, пожилым возрастом и значительным снижением вибрационной чувствительности) позволяет предположить замедленное заживление или рецидивирование язвы.

The purpose of the study was to examine structural abnormalities in the skin and granulation tissue, which explain long-term healing and recurrent trophic ulcers in patients with the neuropathic diabetic foot syndrome who received adequate treatment. Biopsy specimens were taken from the granulation tissue and skin of the edge of a trophic ulcer in 12 patients (mean age 48.4 ± 6.6 years) with types 1 and 2 diabetes mellitus (its duration was 14.0 ± 4.7 years). All the patients were treated for the neuropathic diabetic foot syndrome according to the generally accepted recommendations. According to the duration of trophic ulcer, the patients were divided into 2 groups: 1) 4 patients with a history of under 3 months and 2) 8 patients with a history of above 3 months. According to the presence or absence of trophic ulcers in the history, all the patients were again divided into Groups A (recurrent ulcers, n = 5) and B (primary ulcers, n = 7). Patients with slowly healing ulcers were found to have an abnormal foot pressure more frequently, as evidenced by computerized pedography (the peak load in the ulcer area being in 63% of them versus 25% in Group 1) and some specific features of granulation tissue (excess of active fibroblasts, immaturity of the extracellular matrix, atrophy and sclerosis of nerve fibers). Patients with recurrent ulcers were older, demonstrated lower vibration perception scores, morphological features, such as abundant active polymorphonuclear leukocytes, mast cells with signs of degranulation and T-helper cells, immature extracellular matrix, fibrinoid necrosis and young capillary vessels with microthrombi. Thus, the detection of the above granulation tissue and wound edge changes (especially with an abnormal foot pressure pattern, significantly low vibration perception scale, and old age) makes it possible to suggest slow healing or recurrence of ulcer.

Трофические язвы относятся к наиболее частому проявлению синдрома диабетической стопы. Они регистрируются у 4—10% больных сахарным диабетом (СД). Ежегодный прирост составляет 2,2—5,9%. Это основной фактор риска ампутаций нижних конечностей у больных с нарушениями углеводного обмена. Каждый год 0,6—0,8% пациентов с СД подвергаются ампутациям нижних конеч-

ностей на разных уровнях, в 85% случаев этому предшествуют трофические язвы [11].

Ампутация — инвалидизирующая операция, наносящая большой социальный и экономический ущерб, но в современных условиях вовремя начатое лечение трофических язв в подавляющем большинстве случаев позволяет предотвратить ампутацию. Средняя продолжительность терапии все еще достаточно велика и даже при использовании со-

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Значение показателя
Возраст, годы	50,5 (21—62)
Длительность СД, годы	13,8 (1—31)
Давность первых проявлений синдрома диабетической стопы, годы	6,2 (0,5—16,0)
Длительность течения язвенного дефекта, мес	10,7 (1—42)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках — пределы колебаний.

временных методов составляет 6—14 нед [11]. Кроме того, такое лечение требует значительных материальных затрат: в странах Европы его стоимость достигает 16,1—26,7 тыс. долларов США. Однако прямые и непрямые расходы, связанные с ампутацией, значительно выше и составляют 43,1—63,1 тыс. долларов США [9]. Надо помнить и о том, что трофические язвы при СД склонны к рецидивированию. По данным проспективных исследований, в 1-й год после эпителизации язвы рецидивы происходят у 44% больных, а за 3 и 5 лет — у 61 и 70% соответственно [11]. Все это требует поиска более эффективных методов профилактики и лечения синдрома диабетической стопы.

Причины длительной эпителизации трофических язв при СД, а также их частого рецидивирования изучены недостаточно. Репаративные процессы у больных с поражениями стоп могут быть нарушены вследствие ряда факторов: избыточного давления на рану (связанного с деформацией), нарушений кровотока в магистральных сосудах и микроциркуляторном русле (МЦР), ослабления иммунной защиты и др. Кроме того, можно предположить, что хроническая гипергликемия способна приводить к структурно-функциональным нарушениям соединительной ткани (в частности, к неполноценности грануляционной ткани, заполняющей рану). Однако непосредственного морфологического подтверждения этой гипотезы не получено. В единичных работах [3, 10] имеются данные об особенностях гнойно-воспалительного процесса в язвенных дефектах при СД. Выявление факторов, влияющих на скорость репарации тканей при СД, позволило бы предсказывать эффект консервативного лечения и разрабатывать оптимальный план ведения таких больных.

Целью данной работы было изучение клинических и морфологических параметров, позволяющих прогнозировать длительность заживления трофических язв стоп и риск их рецидива в дальнейшем.

Материалы и методы

Обследовано 12 больных (7 мужчин, 5 женщин) с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, трофическими язвами стоп. Магистральный кровоток (по данным ультразвуковой доплерографии — аппарат Smartdop 30, фирма "Hideco") был сохранен у всех пациентов. Клинические и микробиологические признаки активной раневой инфекции отсутствовали (микробиологическое исследование проводили в начале и в ходе лечения). При необходимости стерильность раны поддерживали антибиотиками. У 4 больных был СД типа 1, у 8 — СД типа 2. Основные характеристики обследованных представлены в табл. 1.

Рецидивы язв имели место в анамнезе 40% больных.

Язвенные дефекты I степени тяжести (по классификации Wagner [7, 11]) наблюдались у 4 (33%) больных, II степени — у 3 (25%) и III степени — у 5 (42%). У 9 больных трофические язвы развились на фоне диабетической остеоартропатии (стопы Шарко).

Всем пациентам, помимо общеклинического обследования, проводили оценку уровня компенсации углеводного обмена (определение содержания гликированного гемоглобина — Hb A_{1c} — иммуноферментным методом на анализаторе АМХ, фирма "Abbott", Швеция), измерение площади и глубины трофических язв, порога вибрационной чувствительности. Вибрационную чувствительность оценивали с помощью градуированного камертона Riedel-Siefert (фирма "Kircher + Wilhelm", Германия).

Степень снижения вибрационной чувствительности сопоставляли с наличием симптомов различных форм диабетической нейропатии (сенсорной, моторной, вегетативной), которую оценивали с помощью модифицированной шкалы Eurodiab [1].

Всем больным были проведены следующие функциональные тесты: 1) оценка состояния кардиоваскулярных вегетативных рефлексов (КВР) с помощью нагрузочных проб по Pickup и Williams [12]; 2) лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с оценкой вегетативной реактивности МЦР в пробе Вальсальвы. Использовали флоуметр ЛДФ-02 (Россия) с компьютерной программой Angioplus; 3) компьютерная педобарография (с помощью педографа EMED System, Novel GmbH). Оценивали максимальное (пиковое) давление на стопу при ходьбе, характер распределения нагрузки на различные участки стопы и нагрузку на область трофической язвы.

Для определения нормальных показателей ЛДФ и компьютерной педобарографии были обследованы 7 здоровых добровольцев.

Всем больным выполняли биопсию кожи и грануляционной ткани в крае раны. Из биоптатов готовили криостатные и парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, орсеином, толуидиновым синим, на РНК по Браше. Проводили иммунопероксидазную реакцию [8] с антителами к фибронектину, коллагенам I, III и V типов, ламинину, иммуноглобулинам M и G, субпопуляциям T₄ (хелперы) и T₈ (супрессоры) лимфоцитов. Определяли активность миелопероксидазы по Lojda [4] и катионных белков по Пигаревскому [5] в полиморфно-ядерных лейкоцитах (ПЯЛ).

При статистической обработке использовали критерий Манна—Уитни [2] для сравнения малых групп при отсутствии нормального распределения, для выявления взаимосвязей между показателями — коэффициент ранговой корреляции Спирмена [2].

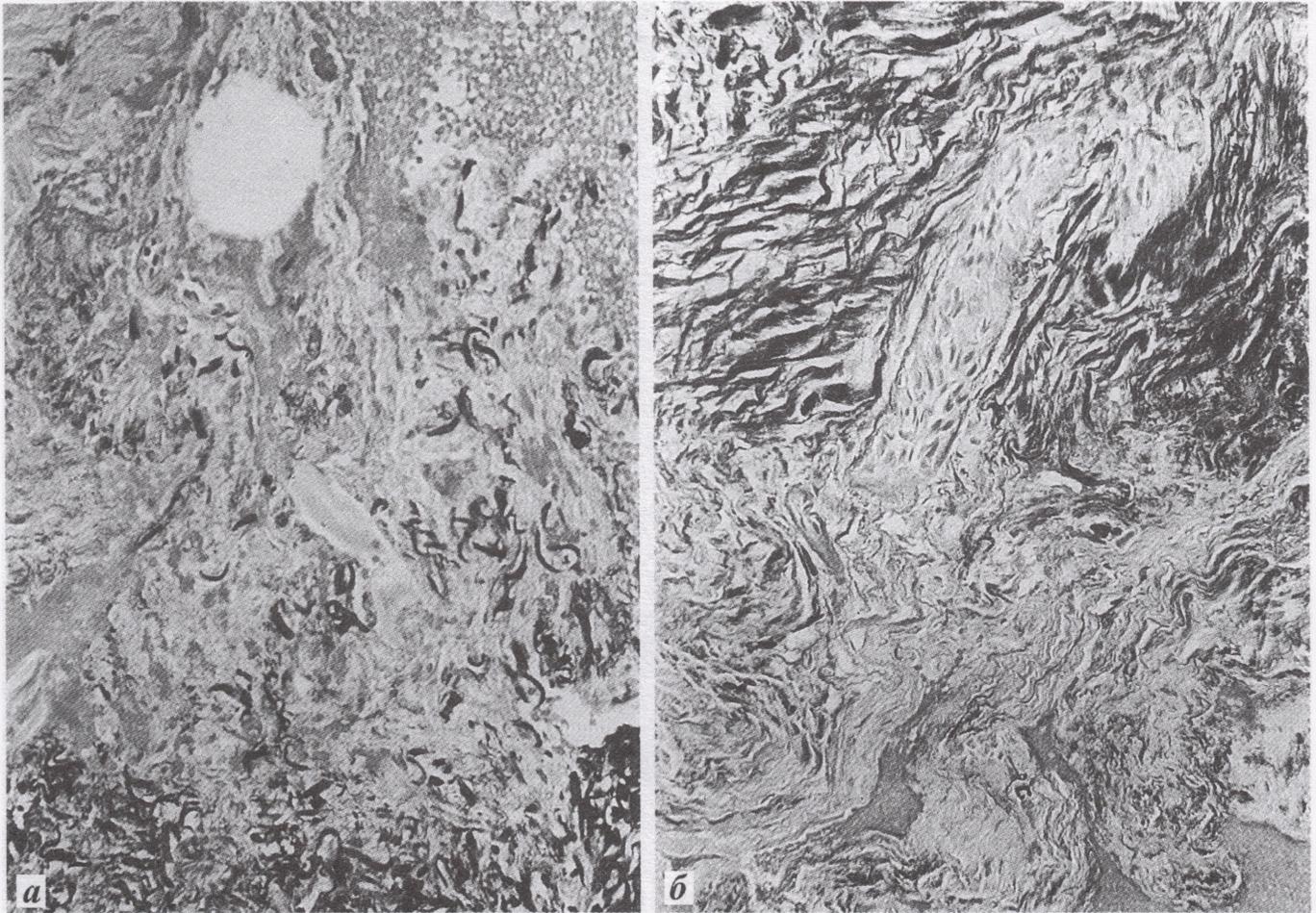


Рис. 1. Признаки незрелости волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса при длительности трофических язв более 3 мес. Иммунопероксидазная реакция. Ув. 200.

a — прерывистое и хаотичное расположение волокон коллагена I типа; *b* — большое количество волокон эмбрионального коллагена III типа.

Результаты и их обсуждение

Средний уровень Hb A_{1c} составил $8,0 \pm 0,01\%$ (при норме < 6,5%), что свидетельствует о недостаточной компенсации СД у большинства больных.

Вибрационная чувствительность у обследованных больных составила в среднем $1,3 \pm 1,1$ балла (при норме 6–8 баллов), что является проявлением выраженной сенсорной диабетической нейропатии.

Средняя выраженность симптомов сенсорной нейропатии составила 2,86 (из 5) балла, моторной — 1,71 (из 4), а вегетативной — 2,59 (из 5). Обнаружены отрицательная корреляция средней силы ($r = -0,58$) между вибрационной чувствительностью и интенсивностью симптомов сенсорной нейропатии, слабые отрицательные корреляции между вибрационной чувствительностью и симптоматикой моторной ($r = -0,21$) и вегетативной ($r = -0,23$) нейропатии.

При оценке КВР тяжелая вегетативная нейропатия (согласно критериям Pickup и Williams) была выявлена у 70% больных, средней тяжести — у 20%, что свидетельствует о значительной тяжести диабетической автономной нейропатии у большинства обследованных больных.

При оценке параметров микроциркуляции достоверных различий между больными и здоровыми (как в покое, так и в условиях пробы Вальсальвы) не обнаружено. Анализ внутрigrупповых различий среди больных с синдромом диабетической стопы приводится ниже.

Таблица 2

Сравнение групп пациентов с различной длительностью течения трофических язв по основным клиническим показателям

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	46,0 (21–56)	50,3 (34–62)
Длительность СД, годы	13,0 (6–19)	14,6 (1–31)
Давность первых проявлений синдрома диабетической стопы, годы	6,8 (0,5–14,0)	5,5 (0,5–16,0)
Вибрационная чувствительность, баллы	1,5 (0,0–4,0)	1,2 (0–2,1)
Hb A _{1c} , %	7,4 (5,2–8,4)	8,5 (7,1–11,3)
Давление на область раны при ходьбе, Н/см ²	74,0 (56–92)	72,9 (15–123)
Доля больных с максимумом опорной нагрузки, сосредоточенным в области язвы, %	33	63
Тяжесть нарушений КВР, баллы	7,0 (7–7)	5,5 (3–8)

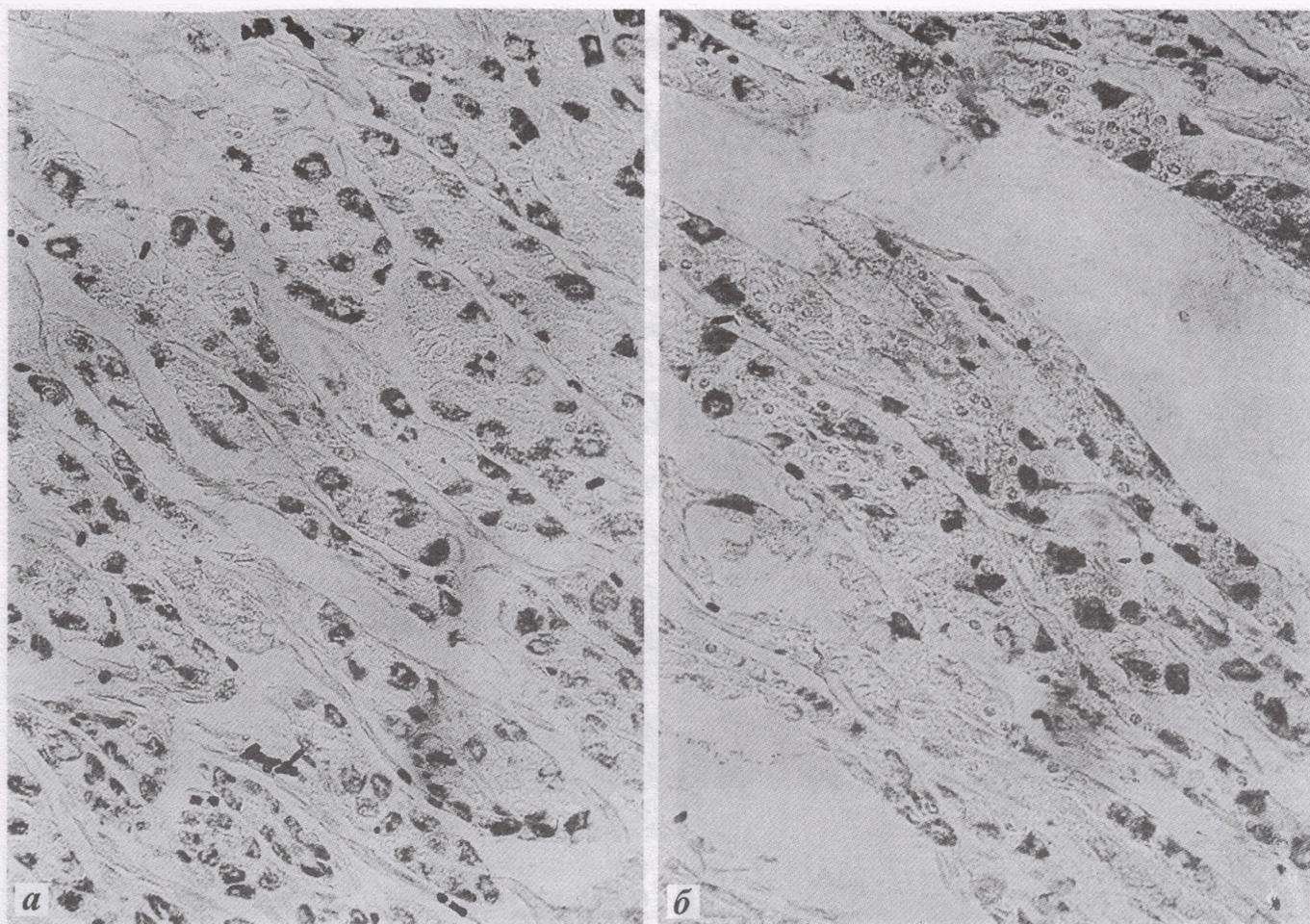


Рис. 2. Морфологические особенности грануляционной ткани трофических язв с частым рецидивированием. Иммунопероксидазная реакция. Ув. 400.

а — большое количество Т-хелперов; *б* — большое количество IgM-содержащих В-лимфоцитов.

При компьютерной педобарографии пиковое давление на стопу у обследованных больных составило в среднем $99,5 \pm 14,4$ Н/см², что значительно больше, чем у здоровых лиц ($51,2 \pm 8,5$ Н/см²; $p \leq 0,05$). При этом более высокое пиковое давление наблюдалось у больных, страдающих диабетической остеоартропатией ($109,3 \pm 18,7$ Н/см²) и перенесших ампутации пальцев ($88,5 \pm 24,2$ Н/см²). Однако и у больных без выраженных деформаций этот показатель составил $83,0 \pm 29,4$ Н/см², что также выше, чем у здоровых. В результате создается перегрузка ряда участков стопы, замедляющая заживление трофических язв за счет механического повреждения тканей.

Оказалось, что морфологические характеристики биоптатов различны у больных с разной длительностью течения язвы. Это позволило разделить больных на 2 группы: с длительностью процесса менее 3 мес (1-я группа) и более 3 мес (2-я группа). У больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы в грануляционной ткани отмечались повышенное количество активных фибробластов, незрелые структуры экстрацеллюлярного матрикса с преобладанием эмбрионального коллагена III типа, а также более выраженные поражения нервных

волокон с преобладанием необратимых изменений (периневральный склероз, атрофия нерва) над обратимыми (отек, демиелинизация) в дерме окружающей рану кожи.

Результаты сравнения этих групп по основным клиническим показателям представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Достоверных различий между группами по представленным показателям не было ($p > 0,05$). Однако при проведении педобарографии обращал на себя внимание тот факт, что в группе с длительно не заживающими трофическими язвами почти у $2/3$ больных основная (максимальная) опорная нагрузка приходилась на область язвенного дефекта.

В таких условиях репарация тканей значительно страдает вследствие постоянной механической травмы при ходьбе. В группе же с длительностью трофических язв менее 3 мес доля таких случаев составила лишь 33%.

По показателям микроциркуляции между группами также не выявлено достоверных различий. При этом при сравнении 1-й и 2-й групп обращает на себя внимание различная выраженность прироста амплитуды кровотока в пробе Вальсальвы (0,4 и 38% соответственно). Однако различия между группами по этим признакам не были статисти-

Таблица 3

Сравнение по основным клиническим параметрам больных с наличием или отсутствием трофических язв в анамнезе

Показатель	Группа А	Группа В
Возраст, годы	57,4 (52—62)	42,7 (21—53)*
Длительность СД, годы	14,5 (6—19)	13,7 (1—31)
Давность первых проявлений синдрома диабетической стопы, годы	6,8 (2—14)	5,4 (0,5—16,0)
Длительность течения язвенного дефекта, мес	11,0 (1—42)	7,4 (1—16)
Вибрационная чувствительность, баллы	0,2 (0,0—0,5)	2,7 (2,0—4,0)*
Нь А _{1с} , %	7,3 (5,2—8,4)	8,4 (7,1—11,3)
Давление на область раны при ходьбе, Н/см ²	85,0 (78—92)	82,4 (15—123)
Доля больных с максимумом опорной нагрузки, сосредоточенным в области язвы, %	50	57
Тяжесть нарушений КВР, баллы	7,5 (7—8)	5,3 (3—8)

Примечание. * — статистически значимые различия между группами.

чески достоверными, поэтому полученные данные следует считать предварительными и требующими дополнительного подтверждения.

Известно, что реакция МЦР на пробу Вальсальвы в виде увеличения амплитуды капиллярного кровотока обеспечивается симпатическим звеном вегетативной нервной системы. Установлено [6], что при длительном течении СД у ряда больных в этой пробе выявляется ослабленная реакция МЦР, что связано с "аутосимпатэктомией" при вегетативной нейропатии. У части больных с длительностью СД менее 1 года выявляется гиперергическая реакция, которую объясняют транзиторным усилением симпатических влияний на этой стадии заболевания. С другой стороны, ослабленная реакция на пробу Вальсальвы при длительном течении СД свидетельствует о "парасимпатоллизисе".

Таким образом, у больных с длительно протекающим СД ослабление ответа микрососудов на пробу Вальсальвы является признаком поражения симпатических нервных волокон, регулирующих тонус МЦР в коже, а гиперергический ответ — признаком преимущественного поражения парасимпатических волокон.

Кроме того, в 1-й группе (с давностью язвы менее 3 мес) у значительно большего числа больных (75% против 25%) имели место трофические язвы стоп в анамнезе.

Для оценки влияния клинических и морфологических параметров на риск рецидивирования трофических язв все больные были вновь разделены на 2 группы, но по признаку наличия (группа А) или отсутствия (группа В) трофических язв в анамнезе.

Результаты сравнения этих групп представлены в табл. 3 и на рис. 2.

Представленные в табл. 3 группы больных достоверно отличаются друг от друга лишь возрастом и порогом вибрационной чувствительности. По другим показателям статистически достоверных различий между группами не обнаружено.

Известно, что степень снижения вибрационной чувствительности отражает тяжесть диабетической полинейропатии (в первую очередь ее сенсорной формы). Снижение чувствительности стоп является одним из механизмов, приводящих к их повреждению при СД, что в дальнейшем ведет к развитию и рецидивированию трофических язв.

Кроме того, обращает на себя внимание различное направление изменений амплитуды капиллярного кровотока в пробе Вальсальвы в группах А и В (снижение на 22% и прирост на 48% соответственно). Однако в связи с отсутствием статистической достоверности этих различий полученные данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

При морфологическом исследовании в грануляционной ткани у лиц группы А отмечалось большее, чем в группе В, количество ПЯЛ с активной пероксидазой и катионными белками, тучных клеток с признаками дегрануляции, Т-лимфоцитов-хелперов. Кроме того, у этих больных в биоптатах обнаруживали более выраженные повреждения (фибриноидный некроз) и незрелость экстрацеллюлярного матрикса, а также большое количество "молодых" сосудов капиллярного типа с гиалиновыми и фибриновыми тромбами.

Выводы

1. Факторами, позволяющими прогнозировать длительное (более 3 мес) заживление трофических язв, являются расположение язвы в зоне основной опорной нагрузки при ходьбе, обнаружение при морфологическом исследовании биоптатов грануляционной ткани повышенного количества активных фибробластов, незрелых структур экстрацеллюлярного матрикса в грануляционной ткани, а также атрофии и склероза нервных волокон в дерме окружающей рану кожи.

2. Для больных с рецидивирующими трофическими язвами характерны пожилой (старше 50 лет) возраст; значительно сниженный уровень вибрационной чувствительности (менее 2 баллов); обнаружение в биоптате грануляционной ткани повышенного количества ПЯЛ с активной пероксидазой и катионными белками, тучных клеток с признаками дегрануляции, Т-лимфоцитов-хелперов, а также фибриноидного некроза, незрелости экстрацеллюлярного матрикса, "молодых" сосудов капиллярного типа с микротромбами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Диагностика диабетической нейропатии: Метод. рекомендации. — М., 1998.
2. Гланц С. Медицинская и био-статистика. — М., 1999.
3. Колокольчикова Е., Пальцын А. А., Панова Н. В. и др. // Арх. пат. — 1999. — № 4. — С. 10—14.
4. Лойда Э., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. — М., 1982.
5. Пигаревский В. Е. // Арх. пат. — 1979. — № 5. — С. 74—80.
6. Ремизов О. В. Состояние опорно-двигательной системы у детей, больных сахарным диабетом типа 1: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
7. Синдром диабетической стопы / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. — М., 1998.

8. Урюмов М. В. // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Сер.: Морфология человека и животных. — М., 1991.
9. Appelqvist J., Larsson J., Ragnarsson-Tennvall G., Persson U. // Foot and Ankle. — 1995. — Vol. 16. — P. 388—394.
10. The Foot in Diabetes / Eds A. Boulton et al. — Chichester, 1994.
11. International Consensus on the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot. — Amsterdam, 1999.
12. Textbook of Diabetes / Eds J. C. Pickup, G. Williams. — London; Vienna, 1991. — P. 641—644.

Поступила 30.01.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 615.272.4.03:616.379-008.64].015.42

Н. Т. Старкова, В. В. Долгов, А. Л. Давыдов, А. П. Ройтман, Л. Ю. Баранова,
Т. Ю. Трубникова, Н. Л. Сажин

ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ИХ ГОРМОНАЛЬНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Московский государственный медико-стоматологический университет,
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Изучено влияние липостата и манинила на состояние углеводного и липидного обмена, а также их гормональных регуляторов у 36 больных сахарным диабетом типа 2 в возрасте 50—70 лет с избыточной массой тела и дислипидемиями. Показано, что курсовое лечение липостатом в дозе 20 мг/сут на протяжении 3 мес приводило к нормализации липидного обмена, снижению гликемии и гиперинсулинемии, а также к повышению уровня соматотропного гормона натощак в плазме крови до нормальных значений, чего не отмечено в контрольной группе.

The effects of lipostat and maninil on carbohydrate and lipid metabolisms and their hormonal regulators were studied in 36 obese patients aged 50-70 years who had type 2 diabetes mellitus concurrent with dyslipidemia. A course of therapy with lipostat in a daily dose of 20 mg for 3 months was shown to lead to normalization of lipid metabolism, to diminished glycemia and hyperinsulinemia, and to an increase in fasting plasma somatotrophic hormone levels to normal values, these were not observed in the control group.

В настоящее время большинство отечественных и зарубежных исследователей расценивают инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) как нарушение не только углеводного, но и липидного обмена [1—3, 6, 7, 9]. Тяжесть течения и степень компенсации зависят от выраженности гипергликемии и гиперлипидемии. Плохо контролируемая гипергликемия способствует быстрому развитию и прогрессированию микроангиопатии и полинейропатии, а дислипидемия обуславливает развитие атеросклероза [6—8].

В настоящее время ищутся средства, способствующие лучшей компенсации нарушений у больных СД и снижению инсулинорезистентности — важного фактора в развитии ангиопатий [3, 7]. Существует много данных, подтверждающих участие липидов в этом процессе [7].

Для больных СД типа 2 характерно повышение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП), очень низкой (ХС ЛПОНП) плотности и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [2, 5, 7—10].

Статины — группа препаратов, широко применяемых для нормализации липидного обмена путем подавления внутриклеточного синтеза ХС. Показано, что липостат ("Bristol-Myers Squibb", Италия) как один из представителей статинов (правастатин) приводит к снижению ОХС, ХС ЛПНП, аполипоротеина В, ХС ЛПОНП, а также ТГ, увеличивая при этом содержание ХС ЛПВП и аполипоротеина А. Однако многие аспекты действия статинов при СД мало изучены. Недостаточно данных о влиянии этих препаратов на гормональные регуляторы углеводного и липидного обмена.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния статинов на содержание глюкозы, липидов, иммунореактивного инсулина (ИРИ), соматотропного гормона (СТГ) в плазме крови, а также на показатели двухчасового теста смешанной пищевой нагрузки у больных СД типа 2.

Материалы и методы

Обследовано 36 больных СД типа 2 с дислипидемиями в возрасте от 50 до 70 лет (16 мужчин и 20 женщин), все больные имели избыточную массу тела (ИМТ ≥ 27 ЕД). У 9 человек была легкая, а у 27 — среднетяжелая форма заболевания. Все больные находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена (гликемия натощак 10—12 ммоль/л, постпрандиальная гликемия не выше 14 ммоль/л; $Hb A_{1c} \geq 9,15\%$, глюкозурия $28,62 \pm 3,12$ г/сут; явления кетоза отсутствовали) и на протяжении от 1 года до 3 лет получали манинил в дозе 0,005—0,015 г/сут.

Все больные методом простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел были разделены на 2 группы. В основную группу из 16 человек (12 мужчин и 4 женщины) вошли больные, которые в дальнейшем получали липостат. Контрольную группу составили 20 больных (4 мужчин и 16 женщин), которые не получали липиднормализующей терапии. Исследование не проводили у пациентов, страдающих тяжелыми дыхательными, сердечно-сосудистыми расстройствами, сердечной недостаточностью с застойными явлениями, а также у лиц с диабетической нефропатией, болезнями печени, у злоупотребляющих алкоголем и больных СД с тяжелым общим состоянием.

Курс терапии липостатом составил 3 мес. Больные получали препарат однократно вечером, во время ужина, в дозе 20 мг. Общеклиническое и клинико-биохимическое обследование проводили до и после курса лечения. Содержание ИРИ в плазме определяли реактивами фирмы "Dako" (Дания), концентрацию СТГ — с помощью наборов фирмы "Biomar НН Elisa" (Германия).

Для анализа концентраций ОХС, ТГ использовали наборы, основанные на ферментативных методах, а для определения ХС ЛПВП — осадитель фирмы "Vital diagnostic". Все исследования проводили на программируемом фотометре "Humalyzer 2000" (Human, Германия). Уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда с соблюдением известных ограничений [4]:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2.$$

Для оценки доли ХС ЛПВП рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по Климову [4]:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}.$$

В качестве контрольных материалов использовали контрольные сыворотки трех уровней фирмы "Beckman".

Для оценки функционального состояния инсулярного аппарата и степени нарушения углеводного обмена использовали двухчасовой тест смешанной пищевой нагрузки (330 ккал: 80% углеводов, 20% белков и жиров). Тест проводили после 12-часового голодания на фоне отмены приема манинила в день обследования. Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли натощак, через 60 и 120 мин после пищевой нагрузки.

Статистический анализ проводили с помощью программы Stat View, результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Содержание ОХС у больных основной и контрольной групп до лечения достоверно не различалось и составляло $6,32 \pm 0,41$ и $6,22 \pm 0,55$ ммоль/л соответственно. Начальный уровень ХС ЛПВП составлял $0,77 \pm 0,06$ и $0,57 \pm 0,16$ ммоль/л, а ХС ЛПНП — $3,77 \pm 0,35$ и $3,27 \pm 0,14$ ммоль/л в основной и контрольных группах соответственно. Содержание ТГ при первичном обследовании составляло $2,76 \pm 0,42$ ммоль/л в основной и $3,37 \pm 0,07$ ммоль/л в контрольной группе.

Результаты лечения липостатом оценивали через 3 мес. После применения липостата у всех больных СД типа 2 наблюдалась положительная динамика биохимических показателей (рис. 1). Так, содержание ОХС после применения липостата составило $4,46 \pm 0,20$ ммоль/л, что на 29,4% меньше, чем аналогичный показатель до лечения.

Отмечалось повышение до нормальных значений уровня ХС ЛПВП — $1,08 \pm 0,09$ ммоль/л.

Концентрация ХС ЛПНП после лечения составила $2,41 \pm 0,24$ ммоль/л, а ТГ — $2,08 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,2$), что на 36 и 24,6% соответственно ниже аналогичных показателей до лечения.

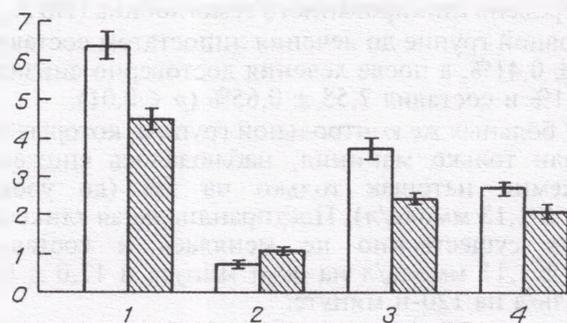


Рис. 1. Влияние липостата на показатели липидного профиля (в ммоль/л) у больных СД типа 2.

1 — ОХС; 2 — ХС ЛПВП; 3 — ХС ЛПНП; 4 — ТГ.

Здесь и на рис. 2: светлые столбики — показатели до лечения, заштрихованные — после лечения.

Уровень базальной секреции ИРИ до лечения составил $19,26 \pm 1,68$ мкЕд/мл в основной и $21,3 \pm 3,78$ мкЕд/мл в контрольной группе. После лечения липостатом наблюдалось снижение уровня секреции инсулина натощак до $9,12 \pm 1,23$ мкЕд/мл, т. е. на 52,6%.

Интересно, что при лечении липостатом наряду с нормализацией липидного обмена отмечалось улучшение компенсации углеводного обмена (рис. 2). Гликемия натощак в основной и контрольной группах первоначально достоверно не различалась и составляла $7,37 \pm 0,30$ ммоль/л и $7,49 \pm 1,11$ ммоль/л соответственно. Пищевая стимуляция приводила к увеличению содержания глюкозы в крови у всех больных СД типа 2 на всех этапах исследования. Через 60 мин после пищевой нагрузки уровень гликемии у больных основной группы составлял $12,7 \pm 0,27$ ммоль/л, у больных контрольной группы — $13,4 \pm 0,8$ ммоль/л. Через 120 мин концентрация глюкозы составляла $11,4 \pm 0,29$ ммоль/л в основной и $11,9 \pm 0,25$ ммоль/л в контрольной группе.

После терапии липостатом в течение 3 мес у всех больных основной группы наблюдалось снижение содержания глюкозы в крови натощак на 22,7% (до $5,7 \pm 0,21$ ммоль/л) и понижение постпрандиальной гликемии. Так, содержание глюкозы на 60-й минуте после пищевой нагрузки составило $10,6 \pm 0,30$ ммоль/л, а на 120-й — $8,9 \pm 0,31$ ммоль/л, что на 16,5 и 22% соответственно ниже аналогичных показателей до лечения.

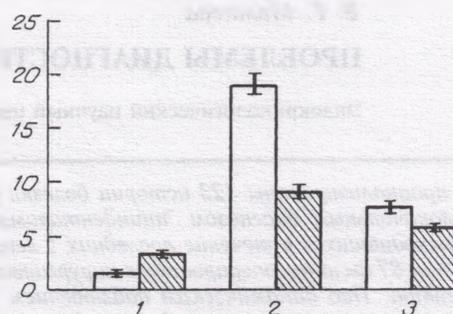


Рис. 2. Влияние липостата на показатели углеводного обмена, концентрацию СТГ и ИРИ у больных СД типа 2.

1 — уровень СТГ (в нг/мл); 2 — уровень инсулина (в мкЕД/мл); 3 — содержание глюкозы плазмы крови натощак (в ммоль/л).

Уровень гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) в основной группе до лечения липостатом составлял $9,5 \pm 0,41\%$, а после лечения достоверно снизился на 21% и составил $7,55 \pm 0,65\%$ ($p < 0,01$).

У больных же контрольной группы, которые получали только манинил, наблюдалось снижение гликемии натощак только на 5% (до уровня $7,21 \pm 1,13$ ммоль/л). Постпрандиальная гликемия также существенно не менялась и составила $12,9 \pm 1,11$ ммоль/л на 60-й минуте и $12,0 \pm 1,01$ ммоль/л на 120-й минуте.

Уровень $Hb A_{1c}$ в контрольной группе изначально составлял $9,15 \pm 0,75\%$, а через 3 мес — $8,9 \pm 0,43\%$ ($p > 0,05$).

Снижение гликемии у больных после приема липостата одновременно со снижением уровня инсулина указывает на то, что у больных уменьшается инсулинорезистентность (см. рис. 2).

Особая роль в развитии инсулинорезистентности принадлежит гормону роста как жиромобилизующему фактору в поддержании состояния липидного обмена [2, 3, 6].

В результате проведенной работы на фоне применения липостата выявлено, что базальное содержание СТГ в крови повышалось (см. рис. 2).

Так, если исходный уровень СТГ составлял $0,92 \pm 0,14$ нг/мл в основной и $0,44 \pm 0,10$ нг/мл в контрольной группе, то после лечения липостатом концентрация СТГ в основной группе повысилась до $2,9 \pm 0,40$ нг/мл, т. е. более чем в 2 раза (на 215%).

Применение манинила (без липиднормализующей терапии) в средних терапевтических дозах не сопровождалось изменениями базальных концентраций ИРИ и СТГ в плазме, также не было выявлено достоверного изменения содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП [2].

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение липостата у больных СД типа 2 на протяжении 3 мес существенно улучшало показатели углеводного и липидного обмена и приводило к нормализации содержания инсулина и СТГ в плазме крови. Полученные результаты пока-

зывают, что применение липостата у больных СД типа 2 способствует улучшению состояния липидного и углеводного обмена, влияя на патогенетические механизмы инсулинорезистентности с участием инсулина и СТГ.

Выводы

1. Применение липостата у больных СД типа 2, помимо нормализации липидного обмена, приводило к снижению базальной и постпрандиальной гликемии.

2. Улучшение состояния углеводного обмена под влиянием липостата сопровождалось снижением секреции инсулина и концентрации глюкозы в крови, что, по-видимому, может быть связано с уменьшением инсулинорезистентности.

3. Липиднормализующий эффект липостата у больных СД типа 2 с избыточной массой тела сопровождался нормализацией содержания СТГ в плазме крови, что подтверждает участие этого гормона в метаболических процессах при СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Давыдов А. Л., Королева А. В., Соколова Е. И. и др. // Физиология человека. — 1999. — Т. 25, № 3. — С. 160—162.
3. Давыдов А. Л. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 10—13.
4. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов: Учебное пособие для врачей / Долгов В. В., Титов В. Н., Творогова М. Г. и др. — Тверь, 1999.
5. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов, сахарный диабет: Учебное пособие для врачей / Долгов В. В., Аметов А. С., Щетникович И. А. и др. — Ржев, 1999.
6. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб, 1996.
7. Соколов Е. И. Сахарный диабет и атеросклероз. — М., 1996.
8. Alagozlu H., Gultekin F., Candan F. // Nutr., Metab. Cardiovasc. Dis. — 2000. — Vol. 10, N 10. — P. 204—208.
9. Betteridge D. J. // Acta Diabetol. — 1999. — Vol. 36. — Suppl. 3. — P. 25—29.
10. Haffner S. M. // Ibid. — P. 30—34.

Поступила 08.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2003

УДК 616.45-006-07

Н. С. Кузнецов, Л. В. Бельченко, П. В. Юшков, А. В. Мановицкая, К. В. Опаленов, В. Г. Мамаева

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ИНЦИДЕНТАЛОМ НАДПОЧЕЧНИКОВ

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

В статье проанализированы 123 истории болезни пациентов с первоначальным диагнозом "инциденталом надпочечника", находившихся в течение последних 5 лет в ЭНЦ РАМН, из них 87 было прооперировано в хирургическом отделении центра. Под динамическим наблюдением находилось 36 пациентов с клинически подтвержденным диагнозом гормонально-неактивной опухоли надпочечника без признаков злокачественного роста. Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование (УЗИ, МРТ, КТ, гормональные исследования). Проведено

The paper analyzes the case records of 123 patients with a primary diagnosis of adrenal incidentaloma who were treated at the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in the past 5 years. Of them, 87 patients were operated on at the surgical department of the Center. Thirty six patients with a clinically verified diagnosis of hormonally inactive adrenal tumor without signs of malignant growth were followed up. All the patients underwent comprehensive clinical and instrumental studies (ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography, hormonal studies). Their results were compared

сравнение результатов комплексного клинического обследования с данными морфологических изменений в удаленных надпочечниках. Морфологическое определение гормональной активности опухолей надпочечников проводили с использованием гистохимических методов. В результате проведенного исследования истинные гормонально-неактивные опухоли были выявлены лишь в 12 случаях. Авторы делают заключение о неравнозначности понятий "инциденталомы надпочечника" и "истинная гормонально-неактивная опухоль" и о необходимости комплексного клинико-морфобioхимического анализа при опухолях надпочечников для постановки окончательного нозологического диагноза.

with the morphological data on distal adrenal changes. The hormonal activity of adrenal tumors was morphologically determined by histochemical techniques. The study revealed true hormonally inactive tumors only in 12 cases. It is concluded that the concepts of adrenal incidentaloma and of true hormonally tumor are not equivalent and that it is necessary to make a comprehensive clinical and morphobiochemical analysis in adrenal tumors to establish a final nosological diagnosis.

В последнее время в клиническую практику внедрены и стали общедоступными различные инструментальные методы топической диагностики (УЗИ, МРТ, КТ, селективная ангиография и др.). Результатом этого явилось огромное количество публикаций о случайном выявлении опухолей надпочечников при обследовании, не связанном с патологией надпочечников. Частота обнаружения гормонально-неактивных опухолей надпочечников при абдоминальном КТ-исследовании составила, по данным разных авторов, от 0,6 до 1,3% (А. И. Негай и соавт., 1984). При изучении аутопсийного материала новообразования надпочечников встречаются в 1,4—8,7% случаев [2, 8, 11, 15].

По данным большинства авторов, "инциденталомы надпочечника" (incidentally discovered adrenal mass) — это собирательное понятие, включающее в себя случайно обнаруженные образования надпочечников, выявленные при обследовании, не направленного на обнаружение опухоли надпочечника.

Единого представления об этиологии, клинических проявлениях, тактике ведения и лечения таких пациентов в настоящее время не существует. В 1993 г. М. Gross и В. Shapiro предложили классификацию инциденталом надпочечников [10].

1. *Образования, исходящие из коры надпочечника:* аденома, узелковая гиперплазия, карцинома.

2. *Образования, исходящие из мозгового вещества надпочечника:* гормонально-неактивная феохромоцитомы, ганглионеврома, ганглионевробластома.

3. *Другие поражения надпочечников:* миелолипома, нейрофиброма, гамартома, тератома, ксантоматоз, амилоидоз, киста, гематома, гранулема, липома, шваннома, лейомиома, лейомиосаркома, ангиосаркома, гемангиома.

4. *Метастазы:* рака молочной железы, легких, меланобластомы и др.

5. *Псевдонадпочечниковые поражения:* исходящие из почек, поджелудочной железы, селезенки, сосудов и др.

Наиболее часто встречаются доброкачественные новообразования надпочечников, среди которых преобладают аденомы (36—94%). Злокачественные опухоли надпочечников встречаются значительно реже: ежегодно диагностируется 0,5—2 случая на 1 млн населения, до 25% — это карциномы, характеризующиеся высокой летальностью (до 60%) [1].

В последние годы в зарубежной литературе появились данные о связи аденом надпочечников с ожирением и сахарным диабетом [12, 13].

Материалы и методы

Нами проанализированы 123 истории болезни пациентов с первоначальным диагнозом "инциденталомы надпочечника", наблюдавшихся в ЭНЦ РАМН за последние 5 лет, из них 87 было прооперировано в хирургическом отделении центра. Все удаленные образования надпочечников подвергали морфологическому исследованию с окраской гематоксилином и эозином. Определение гормональной активности опухолей надпочечников проводили на криостатных средах с использованием окраски суданом III и с помощью гистохимических методов — фенолгидразиновой реакции и реакции по Канолкару, определяли содержание кортикостероидов [3, 4, 6]. При окраске суданом III косвенным признаком высокой синтетической активности в клетках аденомы является наличие мелких (вплоть до точечных) капелек оранжево-желтого цвета. Фенолгидразиновая реакция выявляет все кортикостероиды (желтое окрашивание). При реакции по методу Канолкара по характерному красному окрашиванию клеток можно обнаружить наличие в них глюко- и минералокортикоидов. Активность гидроксистероиддегидрогеназы выявляли тетразолиевым методом по Lojda [5].

Средний возраст оперированных больных составлял $50,5 \pm 9,4$ года (от 18 до 68 лет), размеры удаленных образований надпочечника — $4,96 \pm 1,6$ см (диаметр от 0,7 до 15 см).

Всем пациентам выполняли комплексное клиническое, биохимическое и инструментальное обследование (УЗИ, МРТ, КТ, гормональные исследования). УЗИ проводили на аппаратах "Image point" фирмы "Hewlett Packard" и "Sonos-4500" с конвексными датчиками частотой 3,5 МГц, КТ — на томографе "Tomoscan SR 7000" фирмы "Philips", ширина шага сканирования составила 5 мм. Исследовали все забрюшинное пространство, вплоть до бифуркации аорты. МРТ проводили на томографе "Siemens Magnetom" с напряженностью поля 0,2 Тл. При определении уровня кортизола и альдостерона в сыворотке крови использовали радиоиммунологический метод. При исследовании содержания катехоламинов в плазме крови применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии; активность ренина плазмы определяли радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов REN-CT2 фирмы "CIS BIO International".

Под динамическим наблюдением находилось 36 пациентов с клинически подтвержденным диагнозом гормонально-неактивной опухоли надпочеч-

ника без признаков злокачественного роста. Средний возраст пациентов составил $57,6 \pm 11,91$ года (от 16 до 74 лет), размеры выявленных опухолей у данных больных — $2,7 \pm 0,8$ см (диаметр от 0,3 до 3,3 см). Трое больных с опухолями более 3 см от операции отказались, 1 пациентке 68 лет операцию не выполняли в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Всем пациентам проводили динамическое УЗИ забрюшинного пространства через 6 мес, 1 год и 1,5 года, КТ — 1 раз в год, гормональное исследование — 1 раз в 6 мес.

Результаты и их обсуждение

При анализе 123 историй болезни установлено, что распространенность инциденталом надпочечников нарастает к 40—50 годам, достигая пика в группе больных 60—70 лет с выраженным преобладанием женщин в каждой группе. Среди 123 обследованных было 32 мужчины и 91 женщина (рис. 1).

Анализ 123 историй болезни показал, что у 81 (66%) больного инциденталом надпочечника была выявлена случайно при УЗИ брюшной полости или КТ, у 20 (16%) — в результате поиска причины артериальной гипертензии, у 22 (18%) — при жалобах на боли в поясничной области, слабость, немотивированное повышение температуры и снижение массы тела, при этом не ставилась задача выявления опухолей надпочечников (рис. 2).

При поступлении в клинику жалобы предъявляли 103 пациента, из них на кризовое течение артериальной гипертензии с повышением АД более 220/150 мм рт. ст. — 37 человек, на стабильную артериальную гипертензию (АД в пределах 160—220/90—140 мм рт. ст.) — 48 пациентов. Причиной артериальной гипертензии в 37 наблюдениях являлись разнообразные заболевания почек и пороки их развития. У 21 больного при поступлении диагностирована гипертоническая болезнь II—III стадии в сочетании с ИБС.

Изучение клинической картины у пациентов с инциденталом надпочечников выявило следующие сопутствующие заболевания: желчно-каменную болезнь, хронический холецистит (26 наблюдений), хронический панкреатит (11), язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (7), хронический гастрит и колит (16), варикозное расширение вен (7), СД типа 2 (9); у 1 больного вы-

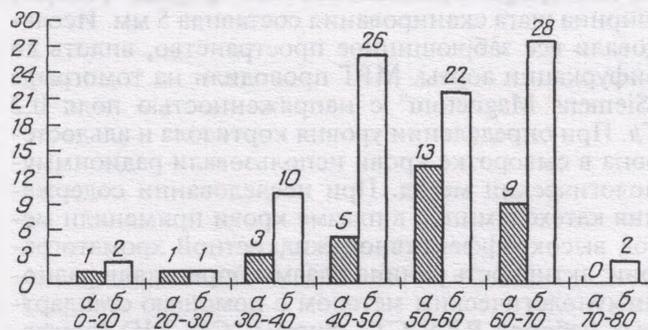


Рис. 1. Распределенность образований надпочечников в зависимости от возраста и пола (123 истории болезни).

По оси ординат — число больных; по оси абсцисс — возраст больных (в годах). а — мужчины; б — женщины.

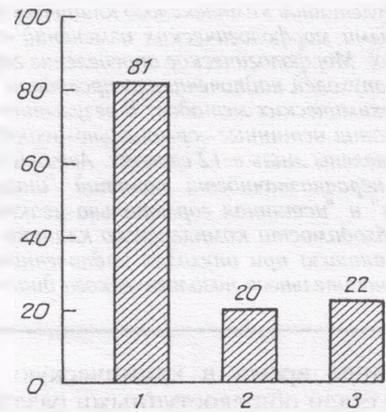


Рис. 2. Частота выявленных образований надпочечников при различных диагностических исследованиях.

По оси ординат — число больных. 1 — образование обнаружено случайно при УЗИ или КТ брюшной полости; 2 — в результате поиска причины артериальной гипертензии; 3 — при наличии жалоб на боли в поясничной области, слабость, немотивированное повышение температуры, снижение массы тела.

явлено нарушение толерантности к глюкозе, у 25 — различные заболевания щитовидной железы (в том числе хронический аутоиммунный тиреоидит, эутиреоидный, токсический, многоузловой и диффузный зоб, аденокарцинома щитовидной железы) (рис. 3).

Анализ морфологических данных 87 оперированных больных позволил выделить 5 групп новообразований надпочечников: эпителиальные и неэпителиальные опухоли надпочечников, неопухолевые процессы, псевдонадпочечниковые поражения, метастазы. Из них наибольший процент составляют эпителиальные опухоли надпочечников (69%) (табл. 1).

У 36 из 87 прооперированных пациентов диагностирована аденома: светлоклеточная — у 28, смешанноклеточная — у 7, липоаденома — у 1. При морфобиохимическом исследовании только в 3 случаях аденом коры надпочечника не обнаружено гистохимических признаков их гормональной активности, в остальных 33 случаях признаки гормональной активности определялись. При этом в 4 наблюдениях в опухоли и окружающей ткани коры надпочечника выявлены выраженные вторичные изменения — кровоизлияния, некроз, атрофия. В

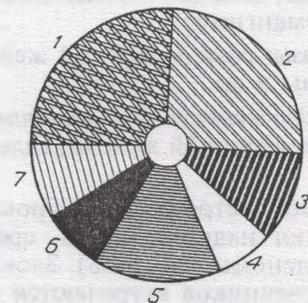


Рис. 3. Сопутствующие заболевания у 123 пациентов с инциденталом надпочечников.

1 — желчно-каменная болезнь, хронический холецистит ($n = 26$); 2 — различные заболевания щитовидной железы ($n = 25$); 3 — хронический панкреатит ($n = 11$); 4 — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ($n = 7$); 5 — хронические гастрит и колит ($n = 16$); 6 — варикозное расширение вен ($n = 7$); 7 — сахарный диабет типа 2 ($n = 10$).

Таблица 1

Новообразования надпочечников

Морфология инциденталом надпочечников			Абс.	%	
Эпителиальные опухоли и опухолеподобные процессы надпочечников	Злокачественные	Адренокортикальный рак	9	69	
		Доброкачественные	Гиперпластические процессы		11
	Аденомы		36		
	Другие аденомы (альдостеромы)		3		
	Неэпителиальные опухоли надпочечников	Злокачественные	Феохромобластома		1
Лейомиосаркома			1		
Нейробластома			1		
Доброкачественные			Феохромоцитомы	1	
			Плазмоцитомы	1	
Неопухольевые процессы			Фибролимфангиома	1	
			Лейомиофиброма	1	
			Нейрофибромы	2	
			Шваннома	1	
			Ганглионеврома	2	
Псевдонадпочечниковые поражения		Истинные кисты	8		
		Гематомы	3		
Метаастазы		Фокус гетеротопического кровотока, представленный костным мозгом	1		
		Киста хвоста поджелудочной железы	1		
		Метастаз рака аденокарциномы из желудочно-кишечного тракта	1		
		Гипернефрома правой почки с метастатическим поражением надпочечника	1	2	

32 из 36 случаев аденом коры надпочечника вторичных изменений в ткани опухоли не обнаружено. Отсутствие клинических симптомов гиперкортицизма у данных пациентов можно связать с выраженными вторичными изменениями в самих опухолях коры надпочечников; с гипофункцией контралатерального надпочечника; с нарушением процессов на уровне секреции, транспорта гормонов, их взаимодействия с рецепторами клеток-мишеней и пострецепторных взаимодействий [14, 16].

При УЗИ аденомы коры надпочечников определялись как образования округлой формы с ровными, четкими контурами, пониженной эхогенности, как правило, гомогенной структуры, без кальцинатов.

У 11 пациентов гиперпластические процессы представлены диффузно-узловой или узловой гиперплазией. Во всех 11 наблюдениях отмечались гистохимические признаки функциональной активности клеток. Вероятно, причины отсутствия симптомов гиперкортицизма те же, что при аденомах коры надпочечника [9, 14, 16]. У 3 пациентов: 2 мужчин (42 и 45 лет) и 1 женщины (34 лет) выявлены альдостеромы; при анализе клинической картины у 2 из них наблюдалась стойкая артери-

альная гипертензия (АД 160—180/100—120 мм рт. ст. с эпизодами подъемов до 260/160 мм рт. ст.). Гормональное исследование крови (альдостерон) у 2 больных изменений не выявило. У третьего пациента обнаружен повышенный уровень альдостерона — 985 пмоль/л (норма 97—830 пмоль/л) при повторном исследовании крови. Этому пациенту провели селективную флебографию и обнаружили повышенное содержание альдостерона в крови, полученной от пораженного надпочечника (уровень альдостерона 281 пг/л при норме 30—150 пг/л). У другого больного на фоне нормального уровня альдостерона обнаружен повышенный уровень кортизола — 1052 нмоль/л (норма 150—650 нмоль/л), что гистологически подтвердилось фокальной гиперплазией элементов пучковой зоны. Средний диаметр данных образований составлял $1,35 \pm 0,23$ см.

Адренокортикальный рак обнаружен у 9 пациентов, что составляет 7,3% всех обследованных по поводу образований в надпочечниках. Средний диаметр образований составил $6,0 \pm 1,0$ см.

Трое больных не предъявляли жалоб, образования были обнаружены случайно при диспансеризации. Остальные пациенты жаловались на слабость, боли в спине или в животе, потерю в массе. Четверо пациентов жаловались на повышение АД от 160 до 220/100—110 мм рт. ст. (табл. 2). В одном случае низкодифференцированный адренокортикальный рак был обнаружен вокруг капсулы эхинококка, диаметр образования составил 4,4 см. Во всех случаях адренокортикального рака гормональной активности не обнаружено, чаще встречались симптомы раковой интоксикации. Не выявлено и гистохимических признаков гормональной активности клеток опухоли при морфобиохимическом исследовании во всех 9 случаях адренокортикального рака. В 6 наблюдениях обнаружены выраженные изменения в ткани опухолей (некроз, кровоизлияния) или в окружающей опухоль ткани коры (атрофия). В остальных случаях при раке коры надпочечника отмечался выраженный клеточный атипизм опухоли, свидетельствующий о низкой степени дифференцировки опухолевых клеток, в результате чего, вероятно, были утрачены свойства гормональной активности.

Вторая группа — неэпителиальные опухоли надпочечников — представлена злокачественными опухолями — феохромобластомой, лейомиосаркомой, нейробластомой; доброкачественными образованиями: феохромоцитомой, плазмоцитомой, фибролимфангиомой, лейомиофибромой, нейрофибромой, шванномой, ганглионевромой. В этой группе заболеваний постановка диагноза представляет наибольшие трудности.

Таблица 2

Жалобы больных адренокортикальным раком

Жалобы	Число больных
Боль в спине, слабость, потеря в массе тела	6
Повышение АД от 160 до 220/100—110 мм рт. ст.	4
Жалоб не предъявляли	3
Постоянный субфебрилитет	2

В группе злокачественных образований симптомы раковой интоксикации отмечены только у 1 пациентки из 9 наблюдавшихся. Больная 45 лет с диагнозом лейомиосаркомы левого надпочечника жаловалась на слабость, потерю в массе; данные жалобы были вторичны. Основная жалоба — это повышение АД до 220/110 мм рт. ст., по поводу чего и был предпринят диагностический поиск. Ухудшение состояния отмечала в течение последних 2 лет. На КТ в проекции левого надпочечника бугристое образование размером $8,0 \times 6,0 \times 7,0$ см неоднородной структуры, тесно прилежащее к селезенке и верхнему полюсу левой почки. Также обнаружены отдаленные метастазы в легких, печени, лимфатических узлах подключичной жировой клетчатки, поясничной, затылочной, подбородочной областях. Больная с феохромобластомой жаловалась на повышение АД до 170/100 мм рт. ст. с кризами до 240/140 мм рт. ст. в течение 5 лет. На МРТ — образование округлой формы диаметром 4,4 см, с повышенным, относительно неоднородным МРТ-сигналом. Пациент с нейробластомой 27 лет жаловался на слабость и в течение 2 лет отмечал повышение АД до 200/120 мм рт. ст. При случайном обследовании была выявлена опухоль диаметром 10 см с неровной, бугристой поверхностью. Опухоль состояла из нескольких узлов от 2 до 6 см. Через 2 года после операции у больного обнаружены множественные метастазы нейробластомы в ребра и позвоночник, артериальная гипертензия кризового течения сохранилась.

Пациентку с фибролимфангиомой правого забрюшинного пространства в течение 5 лет беспокоили боли в правом боку. Кроме того, она страдала разнообразными сопутствующими хроническими заболеваниями: гастритом, холециститом, почечнокаменной болезнью, пиелонефритом. На КТ забрюшинного пространства фибролимфангиома имела вид кисты с низкоплотным содержимым и массивным скорлупообразным обызвествлением стенок.

Больная 68 лет с плазмоцитомой, помимо жалоб на повышение АД до 220/110 мм рт. ст., отмечала немотивированный подъем температуры до 39°C в течение 3 дней. В течение 1 года данное образование по данным УЗИ увеличилось в 2 раза: с $2,3 \times 2,4$ до $4,6 \times 3,8 \times 4,8$ см.

Повышение температуры до 39°C в течение 3 дней с частотой 1 раз в 2 мес на фоне болей в правом боку и спине отмечала больная с кистозной шванномой. На УЗИ данное образование имело смешанную структуру с обширными жидкостными зонами и плотным компонентом, диаметром 10,6 см. Две пациентки с нейрофибромами, 54 лет и 31 года, предъявляли жалобы на слабость, боли в спине. У первой больной обнаружена нейрофиброма забрюшинного пространства в области левого надпочечника размером $8,2 \times 7,3$ см. При КТ-исследовании выявлено, что это образование неправильно-овальной формы с неровными контурами, четкими границами, неомогенное, неоднородной структуры плотностью $+15-44$ ед. Н. У второй пациентки выявлена нейрофиброма левого надпочечника размером $4,4 \times 3,0$ см. При КТ-исследовании

она визуализировалась в виде округлого жидкостного образования с четкими, ровными контурами.

Пациент с забрюшинной внеорганической лейомиофибромой предъявлял жалобы только на высокое АД с кризами до 270/160 мм рт. ст., которые сопровождалась жаром, сильной головной болью. При гормональном исследовании крови: альдостерон в норме, активность ренина снижена — $0,31$ нг/мл/ч (норма $1,5-5,7$ нг/мл/ч). При УЗИ выявлено образование неправильной формы размером $6,6 \times 5,8 \times 3,2$ см с нечеткими контурами, пониженной экзогенности.

Ганглионевромы диаметром 5,5 и 9 см были случайно обнаружены у 2 больных в возрасте 18 лет — мужчины и женщины. Оба пациента предъявляли жалобы на слабость, повышение АД до 140/90 мм рт. ст. Ганглионевромы определялись как образования округлой формы, инкапсулированные. Отметим, что внеорганическая ганглионеврома в области правого надпочечника (диаметром 9 см) смещала правую почку и имела тенденцию к быстрому росту за 3 мес. Среди 87 больных, оперированных по поводу инциденталом надпочечников, неэпителиальные опухоли выявлены у 13,8%.

Третья группа выявленных инциденталом представляет собой образования неопухолевого генеза: истинные кисты, гематомы, фокус гетеротопического кроветворения, представленный костным мозгом.

Кисты обнаружены у 6 женщин и 2 мужчин в возрасте от 44 до 62 лет. Двое больных не предъявляли жалоб, 6 пациентов жаловались на повышение АД с максимальными цифрами от 180/100 до 260/110 мм рт. ст. У 2 пациентов имелось указание на травму поясницы в прошлом. Макроскопически кисты надпочечников представляли собой округлые образования с толстой фиброзированной или кальцинированной капсулой, с жидким прозрачным содержимым.

Происхождение кист коры надпочечников большинство авторов рассматривают как исход очагов некроза и кровоизлияний или как пороки развития надпочечников [7, 10].

Гематомы левого надпочечника были обнаружены у 2 женщин 65 и 58 лет случайно. На КТ брюшной полости они определялись как образования неправильно-округлой формы с бугристыми неровными контурами, неоднородной структуры, диаметром 8 см, с кистозными полостями в одном случае и кальцинатами в другом. У 1 мужчины 53 лет апоплексия правого надпочечника диаметром 1 см обнаружена в результате диагностического поиска причины артериальной гипертензии. На КТ визуализировалась как мягкотканное образование округлой формы, с четкими ровными контурами, однородной структуры. Все 3 пациента жаловались на повышенное АД с максимальными цифрами от 180/100 до 300/190 мм рт. ст.

Фокус гетеротопического кроветворения, представленный костным мозгом, диаметром 4 см в удаленном надпочечнике обнаружен у мужчины 34 лет, не предъявлявшего жалоб. На КТ брюшной полости данный фокус имел вид образования округлой формы, жировой и жидкостной плотности с участками обызвествления, плотностью до 60 ед. Н.

Четвертая и пятая группы надпочечниковых поражений редко встречаются в клинической практике.

Наиболее часто в надпочечники метастазируют злокачественная меланобластома, рак молочной железы, почек, легких. Надпочечники занимают третье место по частоте метастазирования гематогенным путем после печени и почек [8, 19].

Оба больных 56 лет с метастатическим поражением надпочечников предъявляли жалобы на слабость, боли в поясничной области и животе. У больного с аденокарциномой из желудочно-кишечного тракта диаметр метастаза надпочечника составлял 6,6 см, у больного с гипернефромой правой почки — 7 см.

Псевдонадпочечниковые поражения в клинической практике встречались в 10% наблюдений, наиболее часто с левосторонней локализацией, что, может быть, обусловлено следующими причинами: диафрагмальной грыжей, расширенной нижней полой веной, увеличенными лимфатическими узлами, сальником, поджелудочной железой, забрюшинной опухолью, гематомой, кистой, добавочной селезенкой, дивертикулом желудка и двенадцатиперстной кишки [10, 13, 17, 18].

В нашем исследовании у больного 37 лет с хроническим панкреатитом в анамнезе, оперированного по поводу опухоли левого надпочечника диаметром 12 см, на операции обнаружена псевдокиста хвоста поджелудочной железы.

Таким образом, анализ историй болезней 123 пациентов с первоначальным диагнозом "инциденталомы надпочечника" показал, что частота встречаемости инциденталом надпочечников нарастает к 40—50 годам, достигая пика в группе больных 60—70 лет, с выраженным преобладанием женщин в каждой группе. Во всех случаях опухолей надпочечников, даже при наличии артериальной гипертензии, по клинико-лабораторным и гистохимическим данным гормональная активность клеток новообразований отсутствовала.

Выводы

1. Диагноз "инциденталомы надпочечника" является предварительным диагнозом для всех выявленных образований надпочечников, протекающих без характерной для гормонально-активных опухолей клинической картины.

2. Больным, находящимся под динамическим наблюдением, с подтвержденным комплексным клинико-инструментальным исследованием отсутствием гормональной активности возможно поста-

вить предварительный диагноз "гормонально-неактивное образование надпочечника".

3. Окончательный клинический диагноз можно поставить только после морфобиохимического исследования, которое позволяет выявить гистохимические признаки продукции гормонов в клетках опухоли. Истинными гормонально-неактивными опухолями надпочечников следует считать доброкачественные или злокачественные эпителиальные опухоли без признаков гистохимической активности их клеток.

4. При морфобиохимическом исследовании 36 аденом коры надпочечника только в 3 случаях не выявлено гистохимических признаков их гормональной активности, в остальных 33 случаях признаки гормональной активности определялись. Во всех 9 случаях аденокортикального рака при морфобиохимическом исследовании не выявлено гистохимических признаков гормональной активности клеток опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Синатулина В. А. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 2. — С. 42—47.
2. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Лотов А. Н. // Там же. — № 5. — С. 20—26.
3. Кононский А. И. Гистохимия. — Киев, 1976.
4. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия: Пер. с англ. — М., 1969.
5. Лойда Э., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов: Пер. с англ. — М., 1982.
6. Саркисов Д. С., Перов Ю. Л. Микроскопическая техника. — М., 1996.
7. Трофимов В. М., Калинин А. П., Краснов Л. М. // Рос. мед. журн. — 1992. — № 3. — С. 27—28.
8. Belldgrun A., Hussain S., Seltzer S. E. et al. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1986. — Vol. 163. — P. 203—208.
9. Dobbie J. W. // J. Pathol. — 1969. — Vol. 99. — P. 1—18.
10. Gross M. D., Shapiro B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 885—888.
11. Herrera M. F., Grant C. S., van Heerden J. A. et al. // Surgery. — 1991. — Vol. 110, N 6. — P. 1021—1024.
12. Kloos R. T., Shapiro B., Gross M. D. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. — 1995. — N 2. — P. 222—230.
13. Kloos R. T., Gross M. D., Francis I. R. et al. // Endocr. Rev. — 1995. — Vol. 16, N 4. — P. 460—484.
14. Mantero F., Masini A., Opocher G. et al. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 47. — P. 284—289.
15. Mitty H. A., Cohen B. A., Sprayregen S. et al. // Am. J. Roentgenol. — 1983. — Vol. 141. — P. 727—730.
16. Rosen H. N., Swartz S. L. // Am. J. Med. — 1992. — N 2. — P. 213—216.
17. Stumvoll M., Schmaulling R., Brams H. et al. // Br. J. Radiol. — 1994. — Vol. 48, N 2. — P. 102—103.
18. Thompson N. W., Cheung P. S. Y. // Sur. Clin. N. Am. — 1987. — Vol. 67. — P. 423—436.
19. Turner H. E., Moore N. R., Byrne J. V., Wass J. A. H. // End. Rel. Cancer. — 1998. — N 5. — P. 131—150.

Поступила 15.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616-092:612.661]-07:616.831.41-06:616.432]-073.756.8-073.8

А. В. Воронцов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ИСТИННЫМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ПОЛОВЫМ РАЗВИТИЕМ

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

С целью оценки распространенности различных видов органической патологии, встречающихся при преждевременном половом развитии (ППР) центрального генеза, и изучения роли МРТ в диагностике ППР было проведено МРТ-исследование 33 пациентам с клинически установленным диагнозом истинного (гонадотропинзависимого) ППР центрального генеза.

Среди обследованных детей с ППР гамартома гипоталамуса была обнаружена у 27,3% больных, у 72,7% больных не было получено МРТ-данных, указывающих на наличие патологии гипоталамо-гипофизарной области.

Гамартома гипоталамуса на МРТ-изображениях выглядела как округлое или овальное образование с четкими контурами, однородной структуры, размером от 3 до 15 мм, расположенное в проекции мамиллярных тел или ретрохиазмально.

У больных с ППР было обнаружено увеличение объема аденогипофиза преимущественно за счет вертикального размера по сравнению с группой здоровых детей того же возраста.

To evaluate the incidence of different types of organic abnormalities occurring in premature sexual development (PSD) of central genesis and to study a role of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of PSD, MRI was used in 33 patients with a clinically established diagnosis of true (gonadotropin-dependent) PSD of central genesis. Among the examined children with PSD, hypothalamic hamartoma was detected in 27.3% of the patients; there were no MRI data suggesting hypothalamopituitary abnormalities in 72.7%. On the MRI images, a hypothalamic hamartoma appeared as a round or oval mass having a well-defined outlines, a homogeneous structure, 3 to 15 mm in size, which is located in the projection of mamillary bodies or retrochiasmally. Patients with PSD were found to have an increased volume of the adenohypophysis mainly due to the vertical size as compared with a group of healthy children of the same age.

Преждевременное половое развитие (ППР) центрального генеза возникает вследствие ранней активации импульсной секреции гипоталамического пульсового генератора релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ), повышающего секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, стимулирующих половые железы. Это приводит к раннему появлению вторичных половых признаков, ускорению роста и созревания скелета. Опухоли и врожденные аномалии центральной нервной системы выявляются у 45—75% больных с церебральными формами ППР.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее информативным методом диагностики патологии гипоталамо-гипофизарной области, позволяющим с высокой точностью выявлять различные нарушения структур адено- и нейрогипофиза, а также параселлярных структур.

Целью данной работы явились оценка распространенности различных видов органической патологии, встречающихся при ППР центрального генеза, и изучение роли МРТ в диагностике ППР.

Материалы и методы

В исследование были включены 33 пациента с клинически установленным диагнозом истинного (гонадотропинзависимого) ППР центрального генеза (14 мальчиков и 19 девочек). Диагноз был поставлен на основании появления вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков до 9 лет, ускорения дифференцировки костного скелета более чем на 2 года по отношению к хронологическому возрасту, увеличения объема гонад, повышения концентрации гонадотропных гормонов до уровня, соответствующего пубертатному периоду, и наличия выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона в ответ на стимуляцию ЛГ-РГ.

Средний возраст обследованных больных составил $7,4 \pm 0,6$ года (от 1 года 5 мес до 15 лет 9 мес). Общие данные об обследованных больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Показатель	Мальчики	Девочки	Всего
Число обследованных	14	19	33
Минимальный возраст, годы	1,7	1,5	1,5
Максимальный возраст, годы	15,8	10,5	15,8
Средний возраст начала заболевания, годы	$4,9 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,3$
Средний возраст на момент обследования, годы	$9,7 \pm 0,98$	$5,5 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,6$

Таблица 2

Средние размеры гипофиза в контрольной группе (n = 61)

Пол	Вертикальный	Поперечный	Сагиттальный	Объем, мм ³
	мм			
Мальчики (n = 39)	$4,6 \pm 0,2$	$11,9 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,2$	$218,7 \pm 15,0$
Девочки (n = 22)	$4,8 \pm 0,2$	$12 \pm 0,3$	$8 \pm 0,3$	$236,9 \pm 17,9$
Всего (n = 61)	$4,7 \pm 0,1$	$11,9 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,2$	$225,3 \pm 11,5$

Таблица 3
 Результаты МРТ-исследования у больных с ППР ($n = 33$)

Результаты МРТ-исследования	Мальчики	Девочки	Всего
Гамартома гипоталамуса	3 (21,4)	6 (31,6)	9 (27,3)
Норма	11 (78,6)	13 (68,4)	24 (72,7)
Итого...	14	19	33

Примечание. В скобках — процент.

Для оценки состояния гипофиза у больных с ППР в качестве контроля были проанализированы МРТ-исследования, проведенные у детей ($n = 61$), не имеющих эндокринной патологии, возраст которых соответствовал возрасту обследованных больных: 39 мальчиков (средний возраст $9,5 \pm 0,5$ года) и 22 девочки (средний возраст $5,7 \pm 0,4$ года). Данные, полученные при анализе МР-картины в контрольной группе, приведены в табл. 2.

МРТ-исследования проводили в лаборатории МРТ ЭНЦ РАМН с помощью магнитно-резонансного томографа "Siemens Magnetom Impact" напряженностью магнитного поля 1 Тл.

Статистический анализ полученного материала проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA (Stat Soft, USA). Результаты представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение

У 9 больных (3 мальчиков и 6 девочек) была обнаружена гамартома гипоталамуса. МРТ-картина у остальных 24 больных была расценена как нормальная. Частота обнаружения гамартоты у мальчиков была несколько ниже, чем у девочек, однако это отличие оказалось статистически незначительно. Результаты МРТ-исследования приведены в табл. 3.

У больных, имевших гипоталамическую гамартоту, половое развитие манифестировало в среднем в $2,1 \pm 0,7$ года, что значимо раньше, чем у больных с ППР неопухолевого генеза ($4,5 \pm 2,5$ года), а клинические симптомы заболевания бурно прогрессировали, что нашло свое отражение в значительном повышении SDS роста и ускорении костного созревания. Характер гонадотропной секреции у этих больных соответствовал половозрелому возрасту (табл. 4).

Гамартоты ($n = 9$) имели следующие варианты локализации: ретрохиазмально — у 2, на уровне гипоталамуса в проекции мамиллярных тел — у 7 больных. Форма гамартоты в 6 случаях была оваль-

ной, а в 3 — имела правильную округлую форму. При этом контуры гамартоты были четкими у всех 9 больных. Структура их была однородной, а МР-сигнал — изоинтенсивным и на T1-, и на T2-взвешенных изображениях (см. рисунок).

Размеры гамартоты были переменными: максимальный размер составлял от 3 до 15 мм. Средний объем образования составил $338,6 \pm 13,5$ мм³. Средние размеры гамартот приведены в табл. 5.

Контрастирование проводили у 3 больных с гамартотой. На постконтрастных T1-взвешенных изображениях не отмечено накопления контрастного препарата тканью гамартоты.

Анализ состояния гипофиза у 33 больных с гамартотой и без патологии гипоталамо-гипофизарной области показал, что форма, размеры гипофиза, положение воронки, состояние верхнего контура гипофиза у больных с гамартотой не отличаются от таковых у детей, у которых МРТ не выявила патологии гипоталамо-гипофизарной области.

При анализе размеров гипофиза обнаружено, что вертикальный и поперечный размеры, а также объем гипофиза у больных с ППР статистически значимо превышают таковые в контрольной группе (табл. 6).

Использование методов лучевой диагностики в настоящее время является одним из ключевых элементов в диагностике нарушений полового развития. Истинное ППР как у мальчиков, так и у девочек требует своевременной диагностики и назначения адекватного лечения в зависимости от этиологии заболевания.

МРТ является наиболее информативным методом визуализации, позволяющим выявить структурные изменения гипоталамо-гипофизарной области. В последние годы в литературе появился ряд работ, посвященных анализу данных МРТ при этом виде патологии, однако многие авторы описывают отдельные клинические случаи. Результаты некоторых исследований, проведенных у разных групп больных, существенно различаются. Так, если S. Robben и соавт. [8] из 30 больных с ППР гамартоты была обнаружена только в 10% случаев, то в работе V. De Sanctis и соавт. доля больных с гамартотами достигает 33% [2].

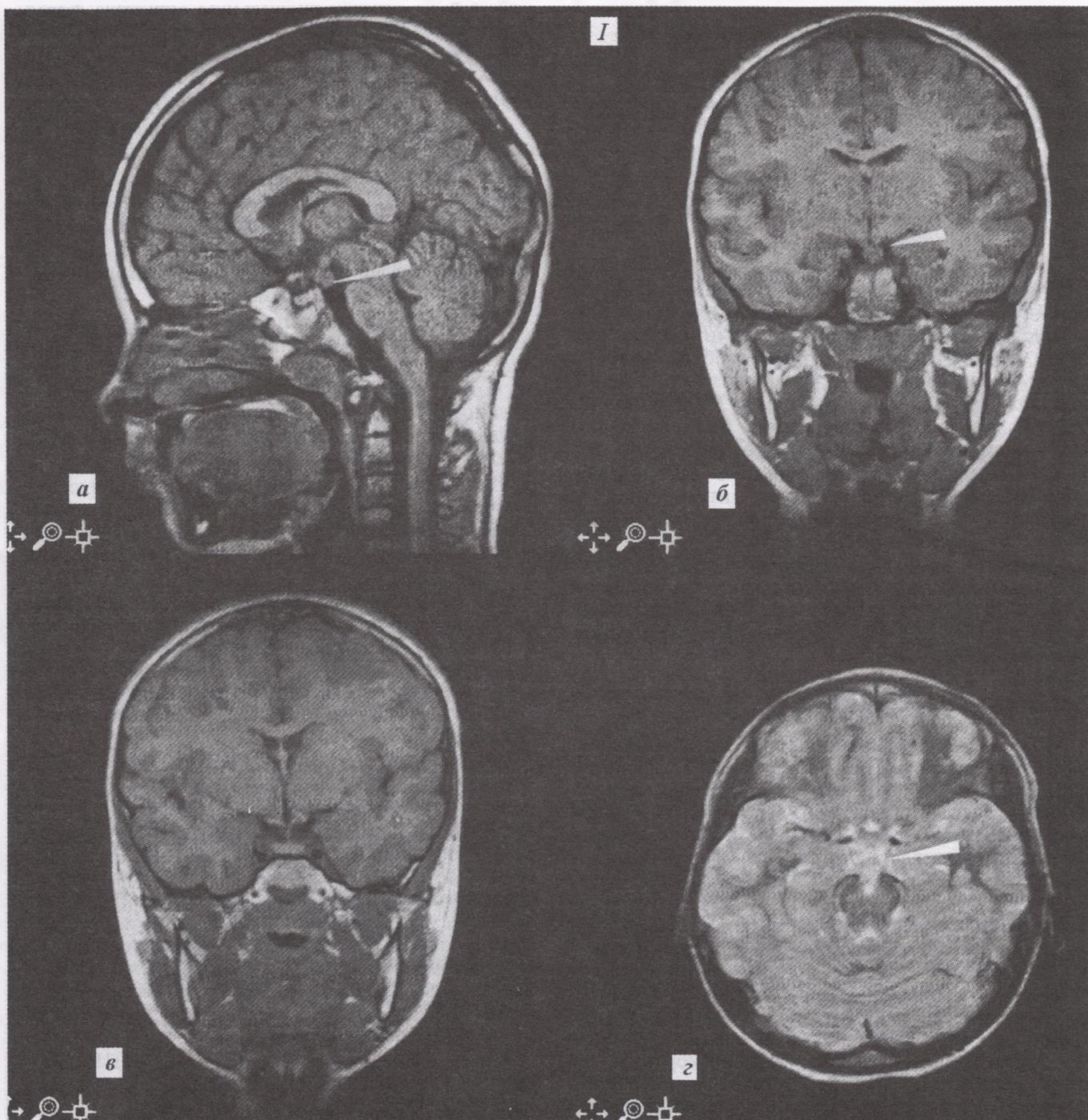
Среди обследованных нами детей с ППР гамартоты гипоталамуса была обнаружена у 27,3% больных. У 72,7% больных не было получено МРТ-данных, указывающих на наличие патологии головного мозга. Столь высокий процент больных, не имеющих структурных изменений гипоталамо-гипофизарной области, отчасти согласуется с результатами некоторых исследований [3].

Таблица 4

Клиническая и гормональная характеристика детей с ППР различной этиологии

Форма заболевания	Возраст начала заболевания, годы	SDS роста	Ускорение КВ (КВ/ХВ)	Базальный уровень ЛГ, еД/л	Пик ЛГ на ЛГ-РГ, еД/л
Церебральное ППР неопухолевого генеза	$4,5 \pm 2,5$	$2,3 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,9$	$31,6 \pm 6,9$
Гипоталамическая гамартота	$2,1 \pm 0,7^*$	$4,6 \pm 1,5^*$	$2,7 \pm 0,2^*$	$4,2 \pm 1,5$	$41,9 \pm 3,1^{**}$

Примечание. * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,05$. КВ — костный возраст, ХВ — хронологический возраст.



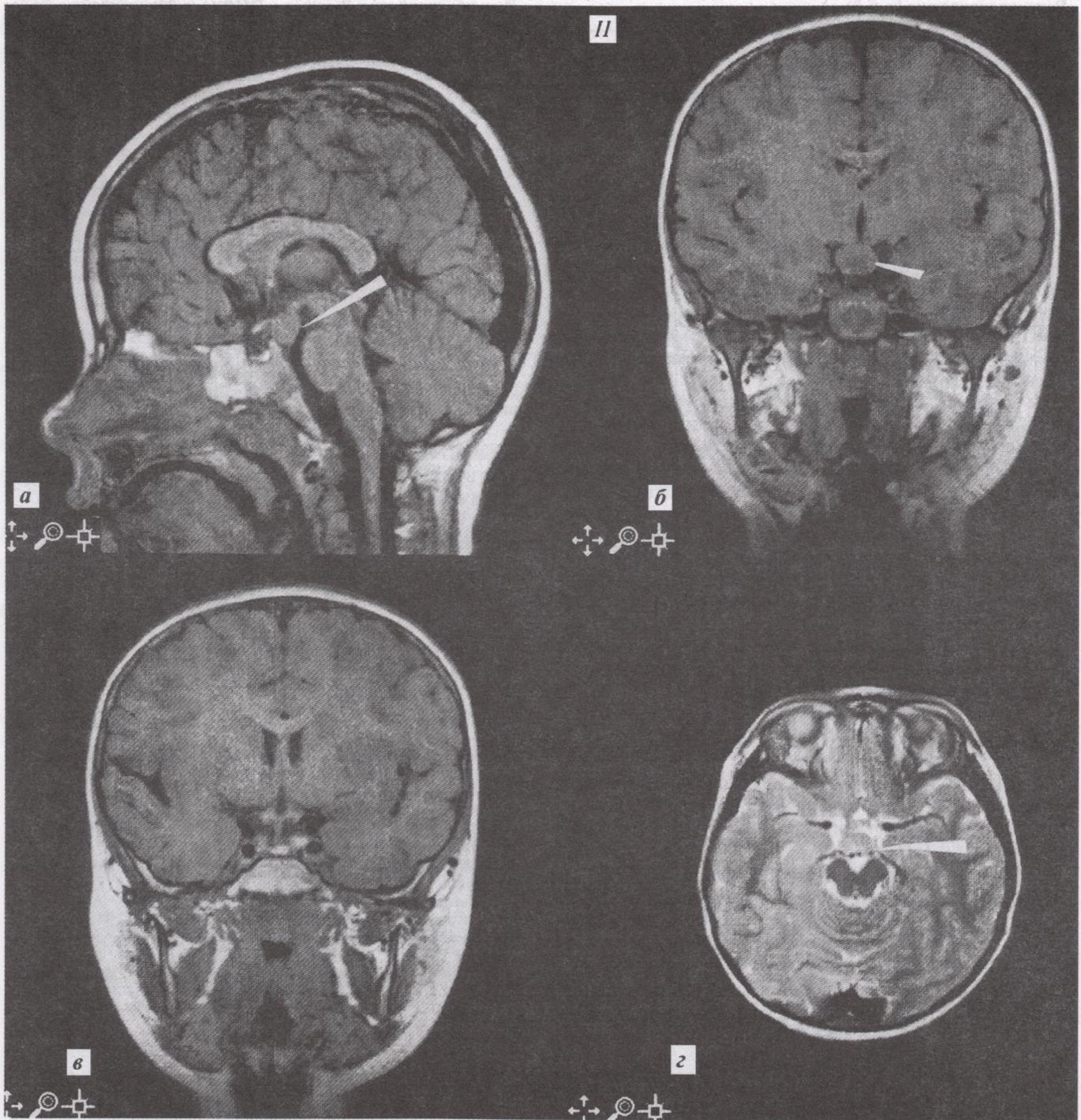
Гамартома гипоталамуса.

a — T1-взвешенные изображения, сагиттальный срез; *б, в* — T1-взвешенные изображения, фронтальные срезы; *г* — T2-взвешенные изображения, аксиальный срез. На уровне гипоталамуса, в проекции мамиллярных тел определяются образования (показаны стрелками) размерами 10 × 11 × 11 мм (*а*) и 15 × 18 × 12 мм (*б*), изонятенсивные на T1-взвешенных изображениях (*а*) и умеренно гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях (гамартома).

Гамартома гипоталамуса представляет собой врожденную эктопию гипоталамической ткани, расположенной чаще всего на уровне мамиллярных тел и способной секретировать люлиберин в импульсном режиме, что приводит к ППР. В нашем исследовании из 9 гамартом 77,8% располагались на уровне гипоталамуса в проекции мамиллярных тел, а 22,2% — на уровне воронки гипофиза позади нее. Все они имели округлую или овальную форму, четкие контуры и однородную структуру.

МР-сигнал от всех гамартом был изоинтенсивным ткани мозга и на T1-, и на T2-взвешенных изображениях, что согласуется с данными других авторов [1, 7]. В то же время изредка могут встречаться гамартумы, имеющие нетипичный сигнал (гиперинтенсивный на T1-взвешенных изображениях) за счет наличия наряду с нейроэктодермальными элементами мезенхимальных компонентов [10].

Размеры гамартом, по нашим данным, были относительно небольшими: максимальный размер



составлял от 3 до 15 мм. Средний объем образования составил $338,6 \pm 13,5 \text{ мм}^3$. Ни в одном случае не отмечено объемного воздействия гамартомы на окружающие структуры.

У детей, имевших гипоталамическую гамартому, половое развитие манифестировало чрезвычайно рано, клинические симптомы заболевания бурно прогрессировали, что нашло отражение в значительном повышении SDS роста и ускорении костного созревания. Характер гонадотропной секре-

ции у этих больных соответствовал половозрелому возрасту.

Относительно редкой находкой при преждевременном половом созревании у мальчиков являются интракраниальные герминомы [2]. Они, как правило, имеют пинеальную или супраселлярную локализацию и вызывают ППР не за счет активации гипоталамо-гипофизарной системы, а посредством автономной секреции хорионического гонадотропина, оказывающего ЛГ-подобное действие [11].

Таблица 5

Размеры гомартомы (n = 9)

Показатель	Вертикальный	Поперечный	Сагиттальный	Объем, мм ³
	мм			
Среднее	7,8 ± 1,2	8,2 ± 1,3	7,3 ± 0,9	338,6 ± 13,5
Минимум	3	3	3	13,5
Максимум	15	15	12	1170

Анализ состояния гипофиза у больных с ППР не выявил различий между больными с гомартомой и больными без патологии гипоталамо-гипофизарной области. В то же время сравнение размеров гипофиза у 33 обследованных больных с данными контрольной группы выявило значимое увеличение вертикального и поперечного размеров, а также объема гипофиза у больных с ППР. Эти данные согласуются с результатами многих публикаций [4, 9]. В то же время некоторые авторы приводят данные, в соответствии с которыми объем гипофиза у больных с гомартомой меньше такового у детей с ППР без гомартомы [6]. Наши результаты не подтверждают этот вывод. Увеличение размеров передней доли гипофиза преимущественно за счет вертикального размера у здоровых детей в пубертатный период отмечается многими исследователями и обусловлено гиперсекрецией гонадотропных гормонов аденогипофизом [5, 12]. Отмеченное нами увеличение размеров гипофиза у больных с ППР, таким образом, можно считать следствием его преждевременной активизации.

Выводы

1. МРТ головного мозга является высокоинформативным методом лучевой диагностики патологии гипоталамо-гипофизарной области и показана всем детям с ППР.

2. Среди обследованных нами детей с ППР гомартома гипоталамуса была обнаружена у 27,3% больных, у 72,7% больных не получено МРТ-данных, указывающих на наличие патологии гипоталамо-гипофизарной области.

3. Гомартома гипоталамуса на МРТ-изображениях выглядит как округлое или овальное образо-

Таблица 6

Размеры гипофиза у больных с ППР (n = 33)

Пол	Вертикальный	Поперечный	Сагиттальный	Объем, мм ³
	мм			
Мальчики (n = 14)	5,7 ± 0,4	12,7 ± 0,4	8,9 ± 0,4*	329,1 ± 35,0***
Девочки (n = 19)	5,9 ± 0,2**	12,5 ± 0,3	8,1 ± 0,3	312,6 ± 27,5*
Всего (n = 33)	5,8 ± 0,2***	12,6 ± 0,3*	8,5 ± 0,3	320,1 ± 21,6***

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

вание с четкими контурами, однородной структуры, размером от 3 до 15 мм, расположенное в проекции мамиллярных тел или ретрохиазмально.

4. У больных с ППР имеет место увеличение объема аденогипофиза преимущественно за счет вертикального размера по сравнению с группой здоровых детей того же возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyko O. B., Curnes J. T., Oakes W. J. // Am. J. Roentgenol. — 1991. — Vol. 156. — P. 1053—1058.
2. De Sanctis V., Corrias A., Rizzo V. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13. — Suppl. 1. — P. 687—693.
3. Cisternino M., Arrigo T., Pasquino A. M. // Ibid. — P. 695—701.
4. Gupta R., Ammini A. C. // Pediatr. Radiol. — 1996. — Vol. 26, N 6. — P. 418—420.
5. Hayakawa M., Konishi Y., Matsuda T. // Radiology. — 1989. — Vol. 172. — P. 171—177.
6. Kao S. C., Cook J. S., Hansen J. R. // Pediatr. Radiol. — 1992. — Vol. 22, N 7. — P. 481—484.
7. Kornreich L., Horev G., Blaser S. // Ibid. — 1995. — Vol. 25, N 1. — P. 7—11.
8. Robben S. G., Oostdijk W., Drop S. L. // Br. J. Radiol. — 1995. — Vol. 68. — P. 34—38.
9. Sharafuddin M. J., Luisiri A., Garibaldi L. R. // Am. J. Roentgenol. — 1994. — Vol. 162, N 5. — P. 1167—1173.
10. Sharma M. C., Gaikwad S., Mahapatra A. K. // Am. J. Surg. Pathol. — 1998. — Vol. 22, N 12. — P. 1538—1541.
11. Sumida M., Uozumi T., Kiya K. // Neuroradiology. — 1995. — Vol. 37. — P. 32—37.
12. Suzuki M., Takashima T., Kadoya M. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1990. — Vol. 14. — P. 36—39.

Поступила 29.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616-008.921.5-008.64-084

М. Симиц, М. Банишевич, З. Анджейкович, Г. Живич, Л. Жикич, Д. Белоглав, Д. Симиц,
Г. А. Герасимов, Б. Мищенко

ПОЛНАЯ ЛИКВИДАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ДЕФИЦИТОМ ЙОДА, В РЕСПУБЛИКЕ СЕРБИЯ ПУТЕМ ВСЕОБЩЕГО ЙОДИРОВАНИЯ СОЛИ¹

Сербский институт охраны здоровья, Сербский институт охраны здоровья матери и ребенка,
Военно-медицинская академия, Детская клиника медицинского факультета, Белград; Международный совет
по контролю за йоддефицитными заболеваниями, лаборатория клинической биохимии
Эндокринологического научного центра РАМН, Москва

Территория Сербии исторически являлась зоной йодного дефицита. Исследования, проведенные в последние 50 лет, показали, что йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) в прошлом варьировали от зоба небольшого размера до явного кретинизма. Йодная профилактика в Сербии проводится с 1951 г., при этом концентрация йода (в форме йодида калия) в соли постепенно повышалась и в настоящее время составляет 20 мг на 1 кг соли. Уже в середине 1960-х годов йодная профилактика привела к полному исчезновению новых случаев кретинизма и зобов большого размера.

Задачей настоящего исследования было определение текущего состояния обеспечения населения йодом в Сербии. Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ и ЮНИСЕФ и включало в себя 4598 школьников (в возрасте от 7 до 15 лет) из городов и сел всех 44 муниципалитетов Центральной Сербии и Воеводины. Распространенность увеличения щитовидной железы (по данным ультразвукового исследования) среди всех обследованных школьников составляла 2,35%, а медиана концентрации йода в моче — 158 мкг/л. Полученные данные свидетельствуют о полной ликвидации йодного дефицита в Сербии благодаря эффективно функционирующей программе всеобщего йодирования всей пищевой поваренной соли.

The territory of Serbia has been long known to be an iodine deficiency area. The surveys conducted in the past 50 years have shown that iodine deficiency disorders ranged from small goiters to endemic cretinism. The iodine deficiency control program has been implemented in Serbia since 1951, in so doing, the salt concentration of iodine (as potassium iodide) has been gradually increased and at present it is 20 mg/kg. Just in the mid-1960s, iodine prophylaxis led to cessation of new cases of cretinism and large goiters.

This survey was undertaken to determine the iodine provision in Serbia. The survey was conducted in accordance with the WHO, UNICEF, and ICCIDD guidelines and it covered 4598 schoolchildren aged 7 to 15 years from the urban and rural areas of 44 municipalities of Central Serbia and Vojvodina. Among all the examinees, the detection rate of the enlarged thyroid was 2.35% (as evidenced by ultrasound study) and the median urinary iodine concentration was 158 µg/l. The findings suggest that iodine deficiency has been completely eliminated in Serbia due to the effective program of the overall dietary salt iodination.

Подобно многим другим европейским странам в Сербии существует природный йодный дефицит [9]. До введения йодной профилактики йоддефицитные заболевания — ЙДЗ (от зоба небольших размеров до кретинизма) во многих частях Сербии поражали значительную часть детского и взрослого населения. По данным детального обследования, проведенного в начале 1950-х годов, в Сербии насчитывалось около 650 тыс. больных эндемическим зобом [4, 10]. Эндемический зоб был широко распространен в 147 районах страны. Например, распространенность зоба у школьников в районе Бадовинчи в 1951 г. достигала 88,3%, а в районе Нови Пазар в 1952 г. превышала 84% [9, 10].

В 1951 г. в Сербии была введена профилактика с помощью йодированной соли, содержащей 5 мг йодида калия на 1 кг соли. Начиная с 1953 г. обязательное йодирование всей пищевой поваренной соли в количестве 10 мг йодида калия на 1 кг соли было введено на всей территории Сербии [11].

В последующие годы были приняты существенные меры для обеспечения всего населения Сербии качественной йодированной солью. Повторное эпидемиологическое обследование, проведенное через 10 лет после введения всеобщего йодирования соли (ВЙС), показало, что распространенность зоба у школьников снизилась почти в 4 раза: в районе Бадовинчи до 22,3%, а в районе Нови Пазар — до 25,6% [6, 13–16].

Для проведения успешной программы йодной профилактики в Сербии были приняты необходимые законодательные акты, которые предусматривали обязательную продажу только йодированной пищевой соли в розничной торговле, а также поставку исключительно йодированной соли для пищевой промышленности и животноводства. Практически вся соль в Сербии импортируется из Беларуси, Словакии, Румынии, Греции, Боснии и ряда других стран. Годовая потребность Союзной Республики Югославия (СРЮ), в которую наряду с Сербией входит Черногория, составляет 80 тыс. т для розничной торговли, 20 тыс. т для пищевой промышленности и 30 тыс. т для животноводства. Вся импортируемая соль проходит обязательный контроль, импорт нейодированной соли запрещен. Значительная часть йодированной соли производится и упаковывается непосредственно в Сербии путем обогащения йодом импортируемой нейодированной соли.

¹Авторы благодарят представительство ЮНИСЕФ в Югославии и международную благотворительную организацию "Киванис Интернэшнл" за финансовую и организационную поддержку настоящего исследования. Мы также хотели специально отметить огромный личный вклад и помощь сотрудника представительства ЮНИСЕФ д-ра Драгослава Поповича и директора Эндокринологического научного центра РАМН акад. И. И. Дедова.

Начиная с 1980-х годов эндемический зоб в Сербии считался полностью ликвидированным и не представлял более серьезной медицинской проблемы. Вместе с тем ряд исследований показал наличие случаев пальпируемого зоба среди школьников как следствие легкого дефицита йода. В связи с этим с 1993 г. содержание йода в соли было увеличено до 20 мг йодида калия на 1 кг соли [11].

Мировое сообщество поставило цель полностью ликвидировать заболевания, вызванные дефицитом йода, к концу 2000 г. Для оценки состояния проблемы во многих странах были проведены национальные обследования для выявления текущей распространенности ЙДЗ. В Сербии в 1999—2000 гг. с помощью Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) также было проведено национальное обследование распространенности ЙДЗ и потребления йодированной соли населением, результаты которого публикуются в настоящей статье.

Материалы и методы

Согласно рекомендациям ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD, в обследование были включены школьники в возрасте от 7 до 15 лет. В качестве индикаторов обеспеченности йодом были избраны объем щитовидной железы, определенный с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), и концентрация йода в моче. Первоначально предполагалось обследование всей территории СРЮ, однако из-за вооруженного конфликта и политической ситуации обследование было ограничено только территорией Сербии (Центральная Сербия и Воеводина). Полевые обследования проводили с 22 сентября 1998 г. до марта 1999 г., когда они были прерваны бомбардировками НАТО. Таким образом, исследование не было полностью завершено.

В ходе работы бригада исследователей посещала намеченные школы и обследовала школьников непосредственно на месте. В бригаду входили 2 врача и помощник, которые привозили с собой портативный ультразвуковой аппарат, ростомер и весы, а также посуду для сбора и хранения образцов мочи.

В соответствии с рекомендациям ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD был определен необходимый объем выборки для обследования на основании предполагаемой частоты ЙДЗ, относительной точности определения, а также общего числа детей школьного возраста в структуре населения [16]. Выбор школ проводили кластерным методом пропорционально численности детей школьного возраста в структуре населения. В качестве основной географической единицы был избран муниципалитет. В каждом случайно выбранном муниципалитете в обследование включали 2 школы — 1 в достаточно крупном городе и 1 в деревне. Всего было обследовано 4598 детей, из них 2313 мальчиков и 2285 девочек в возрасте от 7 до 15 лет.

Определение концентрации йода в моче было проведено у 1515 детей (856 мальчиков и 659 девочек). Образцы мочи собирали в пластиковые сосуды вместимостью 10 мл и хранили замороженными до лабораторного определения. Концентрацию йода в моче определяли церий-арсенитовым методом после влажного озоления образцов мочи перхлор-

ной кислотой [3]. Концентрацию йода в моче выражали в микрограммах на 1 л. Лабораторное определение содержания йода в моче было выполнено в лаборатории клинической биохимии Эндокринологического научного центра РАМН (Москва).

УЗИ щитовидной железы проводили 3 врача, которые имели значительный опыт подобного рода исследований. Перед исследованием было проведено перекрестное слепое тестирование результатов УЗИ щитовидной железы этими специалистами. Результаты тестирования показали полное совпадение результатов определения объема щитовидной железы. УЗИ проводили с помощью портативного аппарата "Aloka SSD-500" с линейным датчиком 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле [14] и выражали в миллиметрах. У всех детей проводили антропометрическое определение роста и массы тела; площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ППТ} = M^{0,425} \cdot P^{0,725} \cdot 71,84 \cdot 10^{-4},$$

где М — масса тела (в кг), Р — рост (в см) [1, 2].

Исследование количества семей (домашних хозяйств), потребляющих йодированную соль, в рамках Multi-Indicator Cluster Survey (многоиндикаторного кластерного обследования — МИКО) было проведено на всей территории СРЮ в 2000 г. Была обследована 5731 случайно выбранная семья (3270 в городе и 2461 в сельской местности) на всей территории страны (за исключением Косово). В образцах соли из домашних хозяйств определяли наличие йода с помощью полевых экспресс-тестов (фирмы MBI, Индия) для йодида и йодата калия.

Статистическая обработка включала в себя средний показатель, стандартное отклонение, медиану (P50), верхний предел для объема щитовидной железы (P97). Концентрация йода в моче была представлена в виде медианы (P50) для обследованных групп.

Результаты и их обсуждение

В исследование было включено 4598 школьников в возрасте 7—15 лет, проживающих в 44 муниципалитетах Центральной Сибири и Воеводины. В Белграде насчитывается 10 муниципалитетов, и он был расценен как специальная территориальная подгруппа. Из числа обследованных детей 2482 (53,98%) проживали в городах и 2116 (46,02%) — в сельской местности.

В табл. 1 представлены показатели медианы (P50) и верхней границы нормы (P97) у школьников в зависимости от возраста и пола. Оба показателя значительно возрастали с увеличением возраста.

В целом полученные данные для верхней границы нормы (P97) совпадают с нормативными данными, предложенными ВОЗ и ICCIDD, однако в некоторых возрастных группах показатели объема железы у обследованных нами школьников ниже, чем нормативные показатели ВОЗ (рис. 1, 2) [2].

При сопоставлении данных, полученных в настоящем исследовании, с нормативными величинами для объема щитовидной железы ВОЗ в зави-

Таблица 1

Показатели медианы (P50) и верхней границы нормы (P97) объема щитовидной железы в зависимости от пола и возраста школьников

Возраст, годы	P50			P97		
	мальчики	девочки	оба пола	мальчики	девочки	оба пола
7	3,52	3,56	3,55	5,55	6,11	5,74
8	3,70	3,80	3,73	5,93	7,07	6,36
9	4,03	4,22	4,11	7,25	7,40	7,29
10	4,32	4,58	4,43	7,83	8,44	7,82
11	5,08	5,12	5,11	8,28	9,27	8,70
12	5,47	5,97	5,66	9,45	9,94	9,89
13	5,67	6,04	5,85	11,36	12,16	11,38
14	6,65	6,90	6,76	12,61	14,52	13,40
15	6,93	7,34	7,10	14,16	15,20	14,63

симости от пола и возраста установлено, что увеличение щитовидной железы свыше нормы ВОЗ было выявлено только у 108 (1,35%) детей.

В табл. 2 приведены данные верхней границы нормы (P97) в зависимости от величины ППТ у обследованных детей. Увеличение объема щитовидной железы по сравнению с нормативными показателями, предложенными ВОЗ [2], было обнаружено у 130 (2,83%) детей.

Концентрация йода в моче была определена у 1515 детей (каждого третьего обследованного школьника), среди которых было примерно поровну мальчиков и девочек. Уровень йода в моче варьировал от 0,2 до 803 мкг/л. Медиана концентрации йода в моче для всей обследованной группы составляла 158 мкг/л, т. е. указывала на оптимальную величину потребления йода с пищей. Из общего числа образцов мочи только в 1,6% концентрация йода была ниже 19 мкг/л, а в 2,84% уровень йода составлял от 20 до 49 мкг/л. Эти данные также указывают на то, что подавляющее большинство школьников в Сербии защищены от дефицита йода (табл. 3).

Дополнительно в 2000 г. в рамках МИКО было изучено количество семей (домашних хозяйств) в

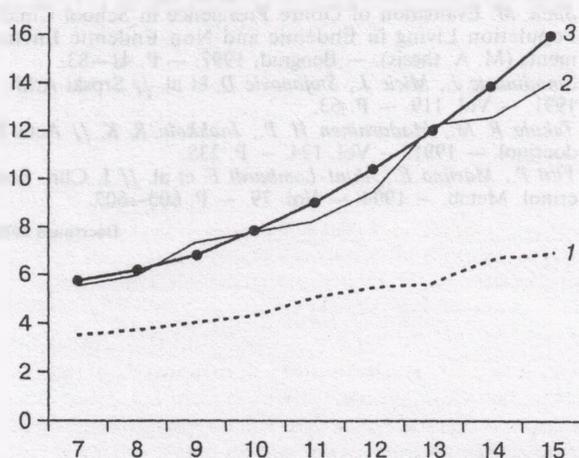


Рис. 1. Объем щитовидной железы у мальчиков в зависимости от пола и возраста школьников в Сербии и нормативные данные ВОЗ (P50, P97).

Здесь и на рис. 2: 1 — P50; 2 — P97; 3 — P97*.

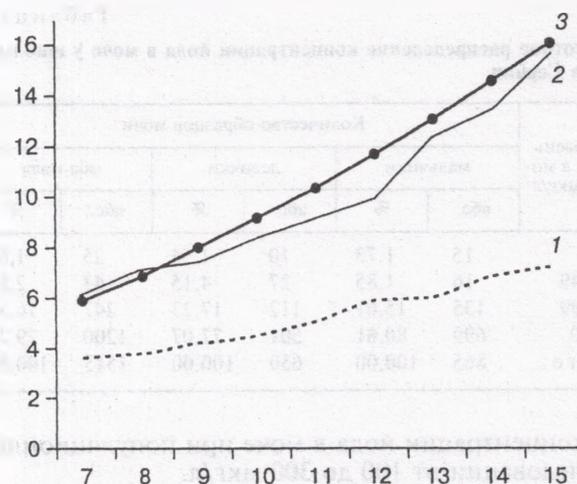


Рис. 2. Объем щитовидной железы у девочек в зависимости от пола и возраста школьников в Сербии и нормативные данные ВОЗ (P50, P97).

СРЮ, потребляющих йодированную соль. В рамках этого проекта была обследована 5731 семья в Центральной Сербии, Воеводине и Черногории. В образцах соли, используемой для приготовления пищи, с помощью экспресс-теста полуколичественно определяли содержание йода. Установлено, что в целом по СРЮ 73,2% образцов соли содержали более 15 мг йода/кг.

Основной целью проведенного обследования было определение характера обеспеченности йодом населения Сербии и эффективности проводимой в Сербии программы профилактики, основанной на ВИС. Для этого использовали 2 индикатора, рекомендованных ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD, а именно объем щитовидной железы по данным УЗИ и концентрация йода в моче. Кроме того, в отдельном исследовании определяли процентное соотношение семей, потребляющих качественно йодированную соль.

ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD определили критерии, в соответствии с которыми страна (или ее отдельный регион) могут считаться свободными от дефицита йода [5]: доля семей (домашних хозяйств), потребляющих качественно йодированную соль, более 90%; доля школьников, имеющих увеличение щитовидной железы, менее 5%; медиана

Таблица 2

Показатели верхней границы нормы (P97) объема щитовидной железы у школьников в Сербии в зависимости от величины ППТ

ППТ, м²	Мальчики	Девочки	Оба пола
0,8	5,49	4,89	5,07
0,9	5,53	6,22	5,91
1,0	6,72	7,44	7,07
1,1	7,75	8,01	7,80
1,2	7,65	8,26	8,00
1,3	9,34	9,46	9,35
1,4	9,49	10,21	9,79
1,5	10,45	13,55	11,84
1,6	12,68	15,32	13,26
1,7	14,34	16,03	14,99

Таблица 3

Частотное распределение концентрации йода в моче у школьников в Сербии

Уровень йода в моче, мкг/л	Количество образцов мочи					
	мальчики		девочки		оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 20	15	1,73	10	1,54	25	1,65
20—49	16	1,85	27	4,15	43	2,84
50—99	135	15,61	112	17,23	247	16,30
> 100	699	80,81	501	77,07	1200	79,21
Всего...	865	100,00	650	100,00	1515	100,00

на концентрации йода в моче при популяционном обследовании от 100 до 300 мкг/л.

Очевидно, что, исходя из данных критериев, йодный дефицит в Сербии практически ликвидирован: распространенность увеличения щитовидной железы (по данным УЗИ) составляет от 1,35% (при расчете в зависимости от пола и возраста) до 2,83% (при расчете в зависимости от ППТ). Хотя доля семей, потребляющих йодированную соль, была меньше 90%, следует иметь в виду, что общее число семей, использующих йодированную соль, превышало 90%: при этом 73% семей потребляли соль с содержанием йода более 15 мг/кг. Медиана концентрации йода в моче (158 мкг/л) указывает на почти идеальную величину потребления йода в популяции.

Таким образом, ВИС, проводимое в Сербии на протяжении 45 лет, зарекомендовало себя как надежный, эффективный, безопасный и экономичный метод ликвидации ИДЗ.

Следует также отметить, что полученные данные по объему щитовидной железы у школьников в Сербии представляют собой значительный самостоятельный интерес. В последнее время было опубликовано значительное число исследований по определению нормативных показателей объема щитовидной железы у школьников, имеющих адекватное обеспечение йодом, — P. Vitti и соавт. [18] в Италии, S. Kurtoglu и соавт. [8] в Турции, G. Klima и соавт. [7] в Австрии (для детей в возрасте 7—11 лет), R. Tekalo и соавт. [17] в Финляндии (дети в возрасте 13 лет), F. Delange и соавт. [2] в ряде стран Европы и др. Следует отметить, что в последнее время нормативные результаты, предложенные ВОЗ, ставятся под сомнение в связи с систематической ошибкой при проведении УЗИ. Поэтому полученные нами нормативные результаты могут быть использованы в качестве справочных при

проведении эпидемиологических обследований в других европейских странах, в которых проводится эффективная программа йодной профилактики.

Выводы

1. В результате проведения эффективной программы профилактики путем ВИС к концу 2000 г. ИДЗ в Сербии полностью ликвидированы.

2. Полученные в результате эпидемиологического обследования нормативные данные объема щитовидной железы могут быть использованы в качестве справочных при проведении подобных исследований в других регионах Европы, в которых проводятся программы ликвидации ИДЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brunn J., Blocjk U., Ruf J. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 1981. — Bd 106. — S. 1338—1340.
2. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180—187.
3. Dunn T. J., Crutchfield H. E., Gutenkust R., Dunn A. D. Methods for Measuring Iodine in Urine. International Council of Iodine Deficiency Disorders. — 1993. — P. 18—27.
4. Fifty Years of Epidemiological and Social Medicine Service and 130 Years of Preventive Medicine in the Republic of Serbia, Zavod za zdravstvenu zastitu SR Srbije. — 1969. — P. 165—176.
5. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodination, WHO/NUT/94.6., 8—9; 28; 38—40.
6. Kicic M., Djordjevic S., Janjic M. et al. // V Jugoslovenski Simpozijum o Stitnj Zlezdi. — Zlatibor, 1985. — P. 1—17.
7. Klima G., Lind P., Koeltringer P., Eber O. // Acta Med. Austriaca. — 1986. — Vol. 13. — P. 1—4.
8. Kurtoglu S., Covut I. E., Kendirci M. et al. // IDD Newsletter. — 1995. — Vol. 11. — P. 41—42.
9. Medicinska Enciklopedija. — Zagreb, 1968. — Vol. 3. — P. 65—74.
10. Ramzin S. // Prvi Jugoslovenski Simpozijum o Endemskoj Gusavosti. — Zagreb, 1959. — P. 27—60.
11. Ramzin S., Kicic M., Djordjevic S. // Drugi Jugoslovenski Simpozijum o Endemskoj Gusavosti. — Zagreb, 1961. — P. 15—24.
12. Regulations on Kitchen Salt and Food Industry Salt Quality. Sluzbeni list FRY N 7, 1993.
13. Simic M., Mihajlovic M., Andjelkovic Z., Milutinovic D. // XXVII Dani Privatne Medicine. — Nis, 1994. — P. 75.
14. Simic M., Mihajlovic M., Andjelkovic Z., Milutinovic D. // VII Kongres Privatne Medicine. — Beograd, 1995. — P. 112—113.
15. Simic M. Evaluation of Goitre Prevalence in School Children Population Living in Endemic and Non-Endemic Environments (M. A. thesis). — Beograd, 1997. — P. 41—83.
16. Sinadinovic J., Micic J., Stojanovic D. et al. // Srpski Arhiv. — 1991. — Vol. 119. — P. 63.
17. Tekalo R. M., Madarainen H. P., Jaakkola R. K. // Acta Endocrinol. — 1991. — Vol. 124. — P. 238.
18. Vitti P., Martino E., Ahini-Lombardi F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 600—603.

Поступила 23.03.01

© С. В. ШИРШЕВ, О. Г. ЛЯЛИНА, 2003

УДК 612.112.94/95:612.649.018].083

С. В. Ширшев, О. Г. Лялина

РЕГУЛЯЦИЯ ХОРИОНИЧЕСКИМ ГОНАДОТРОПИНОМ УРОВНЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО КАЛИЯ В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТКАХ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА; РОЛЬ ФАЗ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Лаборатория экологической генетики микроорганизмов (зав. — проф. С. В. Ширшев) Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, Пермь

Исследовано влияние хорионического гонадотропина (ХГ) на внутриклеточное содержание ионов калия ($[K^+]_i$) в иммунокомпетентных клетках периферической крови человека с учетом фаз менструального цикла. ХГ использовался в дозах 10, 50 и 100 МЕ/мл. Уровень $[K^+]_i$ определяли методом пламенной фотометрии во фракционированных моноцитах и лимфоцитах периферической крови мужчин, а также женщин, находящихся в поздней фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла. Установлено, что ХГ в дозе 100 МЕ/мл снижает уровень $[K^+]_i$ в моноцитах и лимфоцитах мужчин, а в дозе 50 МЕ/мл — и в лимфоцитах женщин, находящихся в лютеиновой фазе менструального цикла. Под действием высоких доз гормона уровень $[K^+]_i$ стабилизируется в обоих типах клеток женщин, находящихся в фолликулярной фазе. Сделан вывод, что ХГ способен модулировать уровень $[K^+]_i$ в иммунокомпетентных клетках периферической крови человека, а направленность его эффектов зависит от типа гормонакцептирующих клеток и определяется фазой менструального цикла.

The effect of chorionic gonadotropin (CG) on intracellular potassium ion ($[K^+]_i$) levels in human blood immunocompetent cells was studied by taking into account the phases of a menstrual cycle. CG was used in doses of 10, 50, and 100 IU/ml. Plasma photometry was used to measure the level of $[K^+]_i$ in the fractionated peripheral monocytes and lymphocytes from males, as well as from females in the late follicular and luteal phases of a menstrual cycle. CG used in a dose of 100 IU/ml was found to lower $[K^+]_i$ in the monocytes and lymphocytes of males and in a dose of 50 IU in the lymphocytes of females in the luteal phase of a menstrual cycle. The hormone used in large doses stabilized the level of $[K^+]_i$ in both types of cell of female in the follicular phase. It is concluded that CG can modulate the level of $[K^+]_i$ in human peripheral blood immunocompetent cells, and the directionality of its effects depends on a type of hormone-accepting cells and it is determined by a menstrual phase.

Во время беременности, помимо гормональных перестроек, в организме матери происходят существенные изменения иммунной системы [6]. В связи с тем что клетки плода экспрессируют на своей поверхности антигены отцовского гаплотипа, они как генетически чужеродные одновременно являются потенциальной мишенью для цитотоксического ответа со стороны иммунной системы матери. Однако этого не происходит отчасти благодаря синтезу ряда плацентарных гормонов [1]. Наиболее важным гормоном, определяющим развитие беременности и контролирующим синтез половых стероидов, является хорионический гонадотропин (ХГ). Этот гликопротеин продуцируется главным образом синцитиотрофобластом плаценты и обладает широким спектром действия как на репродуктивные ткани [9], так и на клетки иммунной системы [1, 5]. Ранее показано, что молекулярные механизмы внутриклеточной трансдукции гормонального сигнала на уровне иммунокомпетентных клеток реализуются через сАМР- и Ca^{2+} -зависимые пути [5]. Известно, что эти системы участвуют и в регуляции K^+ -гомеостаза клетки, который является ключевым фактором активации и пролиферации лейкоцитов [8, 12]. Функционирование различных K^+ -каналов, определяющих уровень внутриклеточного содержания K^+ ($[K^+]_i$), подвержено влиянию половых стероидных гормонов [10], которые способны регулировать иммуномодулирующие эффекты ХГ [5]. Уровни половых стероидов в крови различаются в течение менструального цикла: эстрогены преобладают в фолликулярной (эстрогендо-

минантной) фазе, прогестины — в лютеиновой (прогестерондоминантной) фазе. Поскольку известно, что направленность иммуномодулирующих эффектов ХГ определяется половыми стероидами и типом гормонакцептирующих клеток [5], необходимо учитывать обе эти составляющие.

Целью данной работы была оценка влияния ХГ на уровень $[K^+]_i$ в различных по функциональной значимости иммунокомпетентных клетках периферической крови человека с учетом фаз менструального цикла.

Материалы и методы

В работе использовали клетки периферической крови здоровых доноров: женщин, находящихся в поздней фолликулярной (эстрогендоминантной) и поздней лютеиновой (прогестерондоминантной) фазах менструального цикла, и мужчин (контрольная группа). Мононуклеары выделяли на градиенте плотности фиколла—верографина (1,077 г/мл), после чего моноциты и лимфоциты подвергали фракционированию. Для этого суспензию после двойной отмывки питательной средой 199 ("Биомед", Россия) помещали на стеклянные чашки Петри ("Anumbra") с 5% эмбриональной телячьей сывороткой ("Sigma", США) и инкубировали 45 мин при 37°C. Затем фракцию, обогащенную лимфоцитами, сливали, а прилипшие моноциты снимали с помощью резинового шпателя. Фракционированные клетки двукратно отмывали в среде 199 и инкубировали 45 мин при 4°C для стабилизации мембранных структур. Чистота выделения моноцитов по

оценке иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител к CD14 (Primary Anti-Human CD14; clone 2C-15C, ICN, США) составляла 78—85%. Чистота выделения лимфоцитов оценивалась при подсчете мазков, окрашенных азуром и эозином, и составляла 85—90%. Сепарированные таким образом моноциты и лимфоциты в концентрации $2 \cdot 10^6$ в 1 мл преинкубировали с ХГ ("Profasi Serono", Италия) в течение 10, 30 и 60 мин при 37°C. Гормон использовали в концентрациях 10, 50 и 100 МЕ/мл, соответствующих его физиологическим уровням в крови во время беременности [2]. Затем для определения уровня $[K^+]_i$ клетки отмывали в инкубационной среде 199 и холодном изотоническом растворе $MgCl_2$ (95 мМ), пермеабелизировали 1% тритоном X-100 ("Serva", США) и осаждали центрифугированием [13]. Уровень $[K^+]_i$ в клеточных супернатантах определяли на пламенном фотометре ФПЛ-1 (Россия), результаты выражали в микромолях на 10^6 клеток. Жизнеспособность фракционированных клеток, которую оценивали на каждом этапе эксперимента в тесте с эозином, составляла 95—98%. Статистическую обработку результатов после предварительной оценки распределения проводили с использованием критерия U Манна—Уитни — пакет Statistica (Stat Soft, США, 1999). За статистически значимые принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В динамике 60-минутного культивирования интактных моноцитов выявлено статистически значимое снижение уровня $[K^+]_i$ в клетках женщин, находящихся в фолликулярной фазе менструального цикла, тогда как в клетках женщин, находящихся в лютеиновой фазе, и в клетках мужчин уровень

$[K^+]_i$ существенно не изменялся (табл. 1). Таким образом, уровень $[K^+]_i$ в интактных клетках, по-видимому, в определенной степени зависит от уровня половых стероидных гормонов.

При внесении ХГ в культуру моноцитов мужчин эффект вызывает только высокая доза гормона (100 МЕ/мл), которая индуцирует значимое снижение уровня $[K^+]_i$ к 30-й минуте культивирования по отношению к 10-й минуте, а также относительно дозы 50 МЕ/мл. В клетках женщин, находящихся в фолликулярной фазе менструального цикла, высокие дозы гормона не вызывают подобного эффекта, но стабилизируют уровень $[K^+]_i$ относительно контроля в динамике культивирования. При инкубации с ХГ моноцитов женщин, находящихся в лютеиновой фазе цикла, гормон не оказывает модулирующего влияния на уровень $[K^+]_i$ (см. табл. 1).

Известно, что при рецепции ХГ клетками Лейдига повышается уровень внутриклеточного Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) и включаются Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы, что приводит к выходу K^+ из клетки [7]. Также при увеличении уровня $[Ca^{2+}]_i$ в человеческих макрофагах активируются Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы, определяющие выход ионов K^+ [11]. Возможно, подобный механизм действия ХГ реализуется и в моноцитах периферической крови мужчин. Поскольку функциональная активность моноцитов во многом зависит от деятельности Ca^{2+} -активируемых, потенциалзависимых и АТФ-чувствительных K^+ -каналов, определяющих уровень $[K^+]_i$ в клетках [3], его снижение под воздействием ХГ может служить одним из механизмов, с помощью которого гормон регулирует активность фагоцитов. Разнонаправленность действия ХГ на уровень $[K^+]_i$ в женских клетках в зависимости от фазы менстру-

Таблица 1

Влияние ХГ на уровень $[K^+]_i$ (в мкМ на 10^6 клеток) в моноцитах периферической крови человека ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	Группа обследованных	Продолжительность инкубации, мин		
		10	30	60
Растворитель гормона (контроль)	Мужчины ($n = 12$)	$7,69 \pm 0,971$	$6,12 \pm 0,971$	$6,66 \pm 1,013$
Доза ХГ, МЕ/мл:				
10		$8,51 \pm 1,115$	$6,37 \pm 1,223$	$7,62 \pm 1,741$
50		$9,16 \pm 1,245$	$8,22 \pm 1,450$	$4,66 \pm 0,333$
100		$8,49 \pm 1,246$	$4,16 \pm 0,166^{a, b}$	$4,76 \pm 0,766$
Растворитель гормона (контроль)	Женщины, фолликулярная фаза цикла ($n = 12$)	$12,15 \pm 1,187$	$8,51 \pm 1,055$	$7,66 \pm 0,932^a$
Доза ХГ, МЕ/мл:				
10		$15,20 \pm 1,202^a$	$12,16 \pm 1,578$	$8,66 \pm 1,404^a$
50		$13,12 \pm 1,641$	$9,80 \pm 1,396$	$10,00 \pm 0,666$
100		$12,25 \pm 1,344$	$10,66 \pm 1,715$	$10,62 \pm 1,308$
Растворитель гормона (контроль)	Женщины, лютеиновая фаза цикла ($n = 12$)	$5,40 \pm 0,375$	$7,54 \pm 1,568$	$8,41 \pm 1,819$
Доза ХГ, МЕ/мл:				
10		$6,50 \pm 1,151$	$9,58 \pm 1,959$	$7,52 \pm 1,702$
50		$7,81 \pm 1,628$	$7,23 \pm 1,554$	$7,92 \pm 1,422$
100		$7,66 \pm 1,666$	$6,53 \pm 0,757$	$7,28 \pm 0,750$

Примечание. Здесь и в табл. 2: n — число исследований; значимые различия: a — по сравнению с 10-й минутой инкубации; b — по сравнению с предыдущей дозой ХГ; v — по сравнению с соответствующим контролем.

ального цикла скорее всего связана с уровнем половых стероидов, доминирующих в каждой фазе. По-видимому, в моноцитах женщин поздней фолликулярной фазы цикла эстрогены и фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ) способствуют стабилизации уровня $[K^+]_i$ под действием ХГ, тогда как в моноцитах лютеиновой фазы под действием прогестерона эффекты ХГ трансформируются.

В условиях 60-минутного культивирования интактных лимфоцитов уровень $[K^+]_i$ значительно снижается в клетках женщин, находящихся в фолликулярной фазе овариального цикла, тогда как в лимфоцитах женщин, находящихся в лютеиновой фазе, и в клетках мужчин уровень $[K^+]_i$ остается неизменным (табл. 2). Таким образом, изменения уровня $[K^+]_i$ в лимфоцитах периферической крови имеют тот же характер, что и в моноцитах, и также подвержены влиянию половых стероидных гормонов.

В лимфоцитах мужчин, как и в моноцитах, эффект вызывает только высокая доза ХГ (100 МЕ/мл), под действием которой уровень $[K^+]_i$ статистически значимо снижается к концу 60-минутной инкубации по отношению к 10-й минуте. В лимфоцитах женщин, находящихся в фолликулярной фазе овариального цикла, гормон стабилизирует уровень $[K^+]_i$ в динамике культивирования только в дозе 50 МЕ/мл. При этом, хотя динамика изменений уровня $[K^+]_i$ под действием дозы 10 МЕ/мл не отличалась от таковой в группе сравнения, этот показатель на 60-й минуте культивирования был значимо выше контрольного (см. табл. 2). В культуре лимфоцитов женщин, находящихся в лютеиновой фазе цикла, на 30-й минуте культивирования ХГ в дозе 50 МЕ/мл статистически значимо снижает уровень $[K^+]_i$ относительно контроля. К концу инкубации данный эффект не наблюдается, но фиксируются

статистически значимые различия уровней $[K^+]_i$ при исследованных дозах гормона (см. табл. 2).

Таким образом, способность ХГ снижать уровень $[K^+]_i$, как в моноцитах, так и в лимфоцитах мужчин можно с определенной долей вероятности интерпретировать как самостоятельный, не зависящий от женских половых стероидных гормонов эффект ХГ. Ранее показано, что ХГ в высокой дозе способен угнетать функциональную активность Т-лимфоцитов, повышая внутриклеточные концентрации сАМР [4] и Ca^{2+} [4, 5]. Известно, что увеличение уровня сАМР способно активировать некоторые потенциалзависимые [15] и сАМР-чувствительные K^+ -каналы [14], а повышение уровня $[Ca^{2+}]_i$ — Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы, что в совокупности и может обусловить снижение уровня $[K^+]_i$ в лимфоцитах мужчин под действием высокой дозы ХГ.

В лимфоцитах женщин, находящихся в эстрогендоминантной фазе овариального цикла, как и в моноцитах, K^+ -потенцирующий эффект гормона, по-видимому, обусловлен влиянием эстрогенов и ФСГ. Однако в лимфоцитах лютеиновой фазы в отличие от моноцитов эндокринный фон способствует ХГ-зависимому понижению уровня $[K^+]_i$.

Из литературы [10] известно, что прогестерон, доминирующий в лютеиновой фазе, обладает высокой аффинностью к Ca^{2+} -активируемым и потенциал-чувствительным K^+ -каналам Т-лимфоцитов и способен прямо и обратимо их блокировать, приводя к стабилизации уровня $[K^+]_i$. По-видимому, ХГ ослабляет K^+ -блокирующий эффект прогестерона, в результате чего уровень $[K^+]_i$ в лимфоцитах, оставаясь стабильным в динамике, снижается относительно контрольного уровня. Таким образом, ХГ и прогестерон выступают антагонистами на уровне системы K^+ -транспорта, поэтому в лю-

Таблица 2

Влияние ХГ на уровень $[K^+]_i$ (в мкМ на 10^6 клеток) в лимфоцитах периферической крови человека ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	Группа обследованных	Продолжительность инкубации, мин		
		10	30	60
Растворитель гормона (контроль)	Мужчины ($n = 9$)	11,64 ± 0,933	8,25 ± 1,359	8,00 ± 1,341
Доза ХГ, МЕ/мл:				
10		10,66 ± 0,495	9,85 ± 1,334	7,66 ± 1,801
50		11,08 ± 0,548	8,82 ± 1,141	8,50 ± 2,125
100		12,10 ± 0,674	7,06 ± 1,234 ^a	6,00 ± 1,264 ^a
Растворитель гормона (контроль)	Женщины, фолликулярная фаза цикла ($n = 12$)	10,70 ± 1,033	10,80 ± 1,103	7,41 ± 0,679 ^{a, г}
Доза ХГ, МЕ/мл:				
10		11,16 ± 1,556	14,50 ± 1,463	10,25 ± 0,954 ^{a, б}
50		10,20 ± 0,918	12,30 ± 1,577	9,50 ± 1,011
100		12,83 ± 1,278	11,40 ± 0,881	8,71 ± 1,060 ^{a, г}
Растворитель гормона (контроль)	Женщины, лютеиновая фаза цикла ($n = 9$)	7,28 ± 1,637	10,20 ± 2,148	7,02 ± 1,204
Доза ХГ, МЕ/мл:				
10		8,26 ± 1,634	9,40 ± 1,833	7,40 ± 1,985
50		8,73 ± 2,130	4,80 ± 0,200 ^a	4,16 ± 0,166 ^б
100		7,66 ± 1,666	6,32 ± 0,492	7,62 ± 1,522 ^б

Примечание. г — различия по сравнению с 30-й минутой инкубации.

теиновой фазе ХГ не реализует свое собственное действие и препятствует проявлению эффекта половых стероидов.

Во время беременности ХГ угнетает иммунные реакции матери, направленные на отторжение полуаллогенного плода [1]. Поскольку трансдукция гормонального сигнала осуществляется с помощью аденилатциклазной и Ca^{2+} -зависимой систем вторичных мессенджеров [4, 5], связанных с K^+ -транспортом клеток [14], модуляция ХГ уровня $[K^+]_i$ в иммуноцитах, по-видимому, может быть еще одним механизмом реализации эффектов гормона. Половые стероиды, в частности прогестерон, преобладающий при беременности, наряду с регуляцией других эффектов ХГ [5] — способны оказывать влияние и на K^+ -модулирующее действие гормона. Таким образом, регуляция ХГ уровня $[K^+]_i$ в иммунокомпетентных клетках может быть включена в спектр механизмов, обеспечивающих нормальное протекание беременности.

Выводы

1. ХГ способен модулировать уровень $[K^+]_i$ в митохондриальных клетках периферической крови человека только в высоких концентрациях (50–100 МЕ/мл) в зависимости от пола и фазы менструального цикла.

2. В моноцитах и лимфоцитах женщин, находящихся в фолликулярной фазе овариального цикла, ХГ в высоких концентрациях приводит к стабилизации уровня $[K^+]_i$ в динамике 60-минутного культивирования.

3. Инкубация *in vitro* лимфоцитов женщин, находящихся в лютеиновой фазе менструального

цикла, с ХГ (50 МЕ/мл) на 30-й минуте приводит к снижению уровня внутриклеточного K^+ .

4. В моноцитах и лимфоцитах мужчин высокая доза ХГ (100 МЕ/мл) снижает уровень $[K^+]_i$ в динамике 60-минутной инкубации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета / Кеворков Н. Н., Шилов Ю. И., Ширшев С. В., Черешнев В. А. — Екатеринбург, 1993.
2. Димитров Д. Я. Хориальный гонадотропин человека. — М., 1979.
3. Крутецкая З. И., Лебедев О. Е. Роль тирозинового фосфорилирования в регуляции активности ионных каналов клеточных мембран. — СПб., 1998.
4. Ширшев С. В. // Биохимия. — 1997. — Т. 62, № 5. — С. 514–522.
5. Ширшев С. В. // Успехи соврем. биол. — 1998. — Т. 118, № 1. — С. 69–85.
6. Ширшев С. В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. — Екатеринбург, 1999.
7. Carnio E. C., Varanda W. A. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 1995. — Vol. 28, N 7. — P. 813–824.
8. Chandy K. G., DeCoursey T. E., Cahalan M. D. et al. // J. Exp. Med. — 1984. — Vol. 160. — P. 369–385.
9. Dufau M. L., Catt K. J. // Vitam. Horm. — 1978. — Vol. 36. — P. 461–470.
10. Ehring G. R., Kerschbaum H. H., Eder C. et al. // J. Exp. Med. — 1998. — Vol. 188. — P. 1593–1602.
11. Gallin E. K. // Am. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257, N 1, Pt 1. — P. 77–85.
12. Jensen B. S., Odum N., Jorgensen N. K. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 10917–10921.
13. Marakhova I. I., Vereninov A. A., Toropova F. V., Vinogradova T. A. // Biochim. Biophys. Acta. — 1997. — Vol. 1368. — P. 61–72.
14. Oleson D. R., deFelice L. J., Quinn M. F., Donahoe R. M. // J. Immunol. — 1996. — Vol. 157, N 3. — P. 1080–1086.
15. Pahapill P. A., Schlihter L. C. // J. Physiol. — 1992. — Vol. 445. — P. 407–430.

Поступила 31.01.02

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616-006.488-07-08

И. И. Дедов, Н. С. Кузнецов, Д. Г. Бельцевич, Л. В. Куратев

40-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ХРОМАФФИННОЙ ТКАНИ

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

Сосредоточение в рамках одного лечебного учреждения большого количества пациентов с опухолями хромаффинной ткани является большой редкостью. Это вызвано отсутствием узкоспециализированных хирургических отделений с возможностью концентрации данной категории больных. Наибольшее количество пациентов в изучаемых группах, за исключением современных межклинических исследований, колеблется от 150 до 200 [4, 11–13]. В Эндокринологическом научном центре РАМН с 1957 по 2000 г. было оперировано 512 больных с хромаффинными опухолями. На осно-

вании этого беспрецедентного опыта мы посчитали возможным предложить общему вниманию результаты данного исследования.

Феохромоцитомы — опухоль, исходящая из хромаффинных клеток и секретирующая катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин). Популяционная распространенность заболевания составляет 1 на 200 тыс. населения, заболеваемость, по разным данным, — 1 случай на 1,5–2 млн населения в год [1, 2, 7].

Большинство анатомических структур, из которых происходит указанная опухоль, представлено

хромоаффинной тканью, в связи с чем независимо от локализации справедливо было бы принять название "хромоаффинома". Однако описаны опухоли симпатoadреналовой системы из нехромоаффинной ткани, производящие катехоламины. По мнению некоторых исследователей, наиболее правильным для обозначения феохромоцитомой любой локализации является термин "параганглиома" [5, 6]. Однако более чем в 90% наблюдений опухоль обнаруживают в мозговом слое надпочечников, в связи с чем, отдавая дань клиническим традициям, катехоламинпродуцирующие образования надпочечниковой локализации называют феохромоцитомами.

По нашим данным, вненадпочечниковая локализация катехоламинсекретирующих опухолей была отмечена у 34 (6,6%) из 512 оперированных больных. Из них у 7 больных опухоль располагалась в органе Цуккеркандля, у 4 — в воротах почки, у 2 — в брыжейке тонкой кишки, у 1 — в перикарде, у 1 — в мочевом пузыре, у 2 — в заднем средостении; у 3 больных были удалены хемотектомы: в области *gl. carotis* — у 1, в области паравертебральных ганглиев — у 2; у 14 пациентов опухоли располагались в проекции брюшных парааортальных ганглиев.

Феохромоцитомы встречаются примерно с равной частотой у лиц обоего пола. По нашим данным, соотношение мужчин и женщин составило соответственно 41 и 59%. В возрасте до 16 лет это соотношение инвертируется в обратную сторону и составляет соответственно 63 и 37% (рис. 1).

Заболевание может проявляться в любом возрасте, но с максимальной частотой оно обнаруживается у людей 30—50 лет (53% наших наблюдений). Среди наблюдавшихся в ЭНЦ РАМН пациентов в возрасте до 16 лет было 48 (9,5%) человек.

По данным литературы, наиболее часто, примерно в 90% случаев, при надпочечниковой локализации опухоль располагается в одном из надпочечников [5, 14, 20]. У 10% взрослых пациентов и у 20% детей отмечается двусторонняя локализация феохромоцитом [1, 17]. По нашим данным, солитарная опухоль отмечена у 87,5% пациентов, у 12,5% (64 человека) выявлено двустороннее поражение. У детей частота билатерального поражения достигает практически 1/3 наблюдений — 15 из 48 (рис. 2).

У 23 (4,5%) больных феохромоцитомы сочетались с кожным нейрофиброматозом при болезни

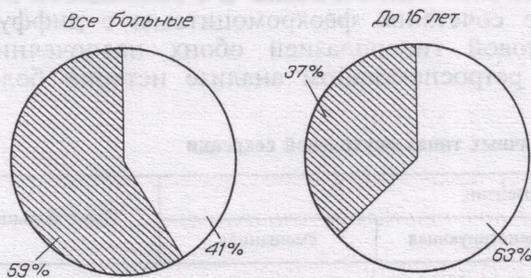


Рис. 1. Распределение больных (в %) по полу в зависимости от возраста.

Заштрихованные участки — женщины, светлые — мужчины.

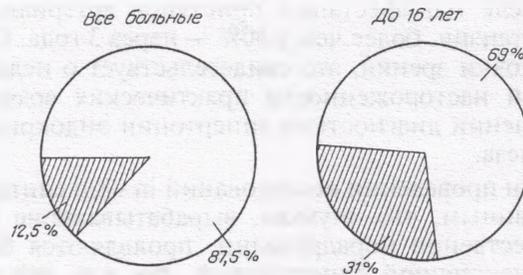


Рис. 2. Частота (в %) двустороннего поражения в зависимости от возраста больных.

Заштрихованные участки — двустороннее поражение, светлые — одностороннее поражение.

Реклингхаузена, у 16 (3,1%) — с гемангиоматозом при болезни Хиппеля—Линдау.

Феохромоцитомы являются одним из компонентов синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) IIa типа (синдром Сиппла) и могут обнаруживаться в сочетании с медулярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) и гиперплазией и(или) аденомами околощитовидных желез [8, 10, 14, 16, 19]. При синдроме МЭН IIb типа (синдром Горлина) выявляется сочетание МРЩЖ и феохромоцитомы без изменений околощитовидных желез.

Феохромоцитомы при МЭН II типа обычно развиваются в возрасте от 15 до 30 лет. Отмечается высокая частота билатеральных поражений — по разным данным, от 51 до 80% [13, 20]. В литературе высказывается мнение, что частота билатерального поражения достигала бы у этой категории больных 100%, если бы они не умирали от развития медулярного рака щитовидной железы, который в качестве причины смерти при МЭН II типа имеет наибольший удельный вес.

Статистический анализ частоты встречаемости синдрома МЭН II у больных с феохромоцитомами в нашем исследовании осложнен тем, что мы анализируем большой промежуток времени — с 1957 г. Необходимо учитывать, что синдром описан в 1961 г. [19], а его генетическая природа установлена R. Schimke и соавт. [18] в 1965 г. В связи с этим мы решили выделить группу больных с 1973 г., когда в ЭНЦ РАМН впервые было диагностировано это заболевание. Таким образом, из 330 больных с хромоаффинными опухолями, пролеченных в ЭНЦ РАМН с 1973 г., у 10 пациентов выявлен синдром МЭН IIa, у 2 пациентов — синдром МЭН IIb (всего 12 больных, или 3,6%). У 6 пациентов с синдромом Сиппла и у 1 больного с синдромом Горлина отмечено двустороннее поражение надпочечников (всего у 7 из 12 больных, или у 58,3%).

Из всех клинических форм течения феохромоцитомы в нашем исследовании с наибольшей частотой встретилась пароксизмальная форма, реже — персистирующая, а также смешанная форма, когда на фоне стойкого повышения артериального давления (АД) отмечались периодически повторяющиеся приступы еще большего подъема давления. Наиболее редкой оказалась бессимптомная форма течения болезни. Необходимо отметить, что у подавляющего большинства больных (более 90%) диагноз феохромоцитомы был установлен через 2 го-

да после манифестации приступов артериальной гипертензии, более чем у 50% — через 3 года. С нашей точки зрения, это свидетельствует о недостаточной настороженности практических врачей в отношении диагностики гипертензии эндокринного генеза.

При проведении исследований *in vitro* считается доказанным, что опухоли, вырабатывающие преимущественно норадреналин, проявляются более злокачественной гипертензией, так как действие гормонов в основном направлено на вазоконстрикцию (отсутствует вазодилатирующая β_2 -стимуляция). Опухоли, при которых подъемы АД не достигают столь высоких цифр или преобладает нормальное АД, по общему мнению, производят в основном адреналин. Нами было изучено влияние спектра синтезируемых опухолями гормонов на тип артериальной гипертензии (см. таблицу). Отобрано 156 историй болезни пациентов с изученным уровнем катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) в крови на фоне приступа и (или) в 3-часовой пробе мочи после приступа. С учетом преобладания уровня одного из гормонов больные были разделены на группы по адреналиновому и норадреналиновому типу.

Как видно из таблицы, мы не выявили существенных различий, доказывающих влияние преимущественного типа гормональной секреции на распределение клинических форм артериальной гипертензии при хромаффинных опухолях. Очевидно, что существующее расхождение между полученными нами данными и данными изучения действия гормонов *in vitro* объясняются более сложным механизмом гормонального взаимодействия в патофизиологических условиях. Упрощенный подход к этой проблеме вряд ли можно считать оправданным.

Нами не выявлено корреляций между размером опухоли и интенсивностью катехоламинаминовой секреции. В представленной нами группе из 16 больных с бессимптомной формой болезни у 9 (56,3%) пациентов клинически и лабораторно гормонально-неактивные опухоли при гистологическом исследовании оказались феохромобластомами диаметром более 5 см.

С учетом разнообразия адренергического рецепторного аппарата, большого количества органов, в которых он представлен, возможности смешанной опухолевой секреции и полигормональной продукции становится понятным, что клинические проявления заболевания, определяющиеся столь множественными и разнообразными патофизиологическими механизмами, трудно ввести в рамки определенной упрощенной схемы.

Нами была исследована частота симптомов и синдромов, после выявления которых была заподозрена феохромоцитома, и затем проведено соответствующее обследование. Исходя из результатов проведенного анализа, мы рекомендуем считать основанием для обязательного обследования больных на предмет опухоли из хромаффинной ткани следующие симптомы (одиночные или в любой комбинации): гипертензивные кризы с высокими цифрами АД (систолическое > 220 мм рт. ст.) и тенденцией к самостоятельному снижению АД до нормальных показателей; повышение АД у лиц детского возраста; наличие в анамнезе определенных факторов, провоцирующих кризовое повышение АД, случайное выявление опухоли надпочечника любым методом топической диагностики; множественные ганглионейромы слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, нейрофиброматоз кожи, гемангиоматоз сетчатки; наличие у прямых родственников катехоламинсекретирующих опухолей или наследственных синдромов, ассоциированных с феохромоцитомой; наличие в анамнезе у пациента операции по поводу феохромоцитомы.

Выше было отмечено, что при опухолях хромаффинной ткани, как и при других APUDомах, встречается полигормональная продукция. В связи с этим перечень клинических масок феохромоцитом должен быть дополнен синдромом Кушинга, болезнью Иценко—Кушинга при АКГГ-продукции, вирусным синдромом, синдромом диареи неясного генеза, что встречается при секреции вазоинтестинального пептида и т. д. Так, в изученных нами историях болезни мы отметили 5 наблюдений с сочетанием феохромоцитомы и выраженной гиперпродукции глюкокортикостероидов. В качестве основного предоперационного диагноза у всех больных фигурировал синдром Иценко—Кушинга. В 3 наблюдениях было трудно объяснить злокачественный характер гипертензии (АД более 220 мм рт. ст., не поддающееся обычной антигипертензивной терапии). Удаленная опухоль в этих наблюдениях оказалась феохромоцитомой. В корковом слое надпочечника отмечались выраженные атрофические изменения. В 1 наблюдении также при классической картине синдрома Кушинга без клинических проявлений злокачественной гипертензии опухоль больших размеров (12 см) оказалась феохромобластомой, в ее толще имелись массивные прослойки гиперплазированных участков коркового слоя надпочечника. В 1 наблюдении имело место сочетание феохромоцитомы с диффузно-узелковой гиперплазией обоих надпочечников. При ретроспективном анализе истории болезни

Распространенность клинических форм артериальной гипертензии при различных типах опухолевой секреции

Преобладающий тип секреции	Форма течения гипертензии				Итого больных
	бессимптомная	пароксизмальная	персистирующая	смешанная	
Адреналиновый	2 (1,9%)	22 (40,7%)	16 (29,6%)	14 (25,9%)	54 (100%)
Норадреналиновый	—	44 (43,1%)	30 (29,4%)	28 (27,5%)	102 (100%)
Всего больных...	16 (3,1%)	211 (41,2%)	159 (31,1%)	126 (24,6%)	512 (100%)

обращают на себя внимание выраженная трудно-корректируемая гипокалиемия и смуглость кожных покровов, в связи с чем было сделано предположение об эктопированной АКТГ-продукции мульти-секреторной опухолью надпочечника (иммуногистохимическое исследование не проводилось). Как показывает даже небольшое количество собственных наблюдений, сочетание повышенной продукции кортикостероидов с хромоафинной опухолью имеет неоднородную патогенетическую основу.

Обнаружение феохромоцитомы в первой половине беременности служит показанием к ее прерыванию. Во второй половине беременности лечение проводят α - и β -адреноблокаторами. Необходимо учитывать, что терапия β -адреноблокаторами в предоперационном периоде и интраоперационно увеличивает риск развития гипотонического маточного кровотечения, в связи с чем широко применять их не рекомендуется. Наличие феохромоцитомы является абсолютным показанием к проведению кесарева сечения, так как этот способ родоразрешения сопровождается наименьшими перепадами АД и более низкой материнской смертностью. В последнем триместре беременности необходимо обеспечить адекватный контроль за симптомами феохромоцитомы с целью достижения максимальной зрелости плода и лишь затем проводить удаление опухоли одновременно с кесаревым сечением [12].

Наиболее часто диагностические ошибки встречаются при феохромоцитомах у детей. Из основных симптомов, преобладающих у детей по сравнению со взрослыми пациентами, необходимо отметить постоянную тахикардию, более выраженную потливость, чаще наблюдаются разнообразные неврологические проявления заболевания — головная боль, судороги, эпилептиформные припадки, потеря сознания.

Помимо основных симптомов гипертонического криза, проявляющихся в наиболее острой форме, у больных с феохромоцитомами наблюдается новое качественное состояние, получившее название "неуправляемая гемодинамика". По данным различных авторов, это состояние развивается примерно у 10% больных, причем у детей несколько чаще, чем у взрослых [2, 3, 9, 15]. Состояние характеризуется частой и беспорядочной сменой эпизодов повышенного и пониженного АД, не корректируемых какой-либо медикаментозной терапией, основным признаком состояния "неуправляемой гемодинамики" является тенденция к прогрессирующей гипотонии. Наиболее тяжелым осложнением клинического течения феохромоцитомы, усугубляющим состояние "неуправляемой гемодинамики", является катехоламинный шок, который проявляется устойчивой гипотонией. Катехоламинный шок служит грозным предвестником летального исхода, и, как правило, гипотензия уже не корректируется введением вазопрессоров, стероидов, кардиальных средств или использованием других противошоковых мероприятий. Развитие катехоламинового шока связано, с одной стороны, с внезапным изменением чувствительности адренорецепторов, а с другой — с изменением механизмов инактивации и метаболизма катехоламинов.

Несмотря на развитие методов топической диагностики, позволяющих выявить опухоль в проекции надпочечника в сочетании с типичной картиной артериальной гипертензии, этап лабораторной диагностики мы считаем необходимым. В проанализированном материале с 1996 по 2000 г. мы можем привести 4 наблюдения с недостаточно четко проведенной дифференциальной диагностикой, когда вместо ожидаемой феохромоцитомы удаленная опухоль в 2 случаях была представлена аденомой коры надпочечника, в 1 наблюдении — раком коры и в 1 — гемангиомой.

До последнего времени наибольшей чувствительностью (87%, по данным ЭНЦ РАМН) отличалось исследование катехоламинов и их метаболитов в моче, собранной в течение 3 ч после приступа. Тем не менее истинная диагностическая ценность этого метода зависит от многих факторов, в частности, от того, сколько времени больной не мочился, от приема медикаментов (алкалоидов раувольфии, метилдофы), приема пищи с высоким содержанием ванилина, особенно при наличии почечной недостаточности, предшествующей физической и эмоциональной нагрузки, что на практике почти никогда не учитывается. Все это делает метод малоспецифичным. Значительно уступает в чувствительности определение уровня суточных катехоламинов в моче у больных с феохромоцитомой. Данный метод исследования информативен в основном у больных со смешанной и персистирующими формами гипертензии (по нашим данным, чувствительность метода составляет 34%). Для исследования свободных катехоламинов плазмы крови необходимо брать в момент интенсивного опухолевого выброса. Это связано с быстрым разрушением и выведением свободных катехоламинов из плазмы, и потому надежность данного метода крайне мала. Более перспективным методом лабораторной диагностики гиперкатехоламинемии, с нашей точки зрения, является определение свободных метанефринов в плазме и конъюгированных метанефринов в моче. При отсутствии феохромоцитомы в физиологических условиях эти вещества образуются в результате инактивации (метилирования) норадrenalина в синаптической щели ферментом катехоламин-О-метилтрансферазой. При наличии феохромоцитомы этот фермент в больших концентрациях вырабатывается клетками опухоли (что, возможно, является адапторным механизмом, объясняющим внутриопухольную инактивацию катехоламинов). Таким образом, при феохромоцитоме метанефрины в большом количестве синтезируются непосредственно в опухоли и затем выбрасываются в кровь. Даже при невысоком уровне катехоламинемии уровень свободных метанефринов в крови при феохромоцитоме всегда повышен, что служит главным дифференциально-диагностическим признаком при феохромоцитоме. Фракция метанефринов является устойчивой, поэтому ее определение не связано по времени с момента выброса гормонов опухолью. Уровень метанефринов служит интегративным показателем опухолевой активности за 24 ч. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, по некоторым сообщениям — 98%, и, с нашей точки зрения,

именно он должен быть использован в качестве рутинной процедуры для первичной диагностики в группе больных, состав которой был сформулирован нами ранее.

Чувствительность УЗИ в выявлении феохромоцитом составила 86%, при КТ — 96%. В нашем исследовании МРТ выявила все хромоаффинные опухоли, при этом на Т2-взвешенных изображениях отмечается высокая интенсивность сигнала, что, с нашей точки зрения, является самостоятельным диагностическим признаком феохромоцитомы. В настоящее время подтверждение локализации опухоли двумя визуализирующими методиками мы считаем достаточным для диагностики феохромоцитомы.

Для топической диагностики наибольшие трудности представляют случаи вненадпочечникового расположения хромоаффином или рецидивы в месте первичной операции. Обязательными исследованиями при неясной локализации хромоаффиномы является УЗИ сердца (перикарда), мочевого пузыря, МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон на аксиальных срезах. Дополнительным способом установления локализации опухоли служит сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином. Это соединение концентрируется в клетках хромоаффинной ткани и участвует в процессе синтеза катехоламинов. Метод применен у 14 больных, в 7 наблюдениях (в том числе при двух рецидивах опухолей) получен правильный диагностический результат (чувствительность метода составила 50%).

Самым эффективным и радикальным методом лечения катехоламинпродуцирующих опухолей является хирургический — показано удаление опухоли с адреналэктомией пораженного надпочечника. Возможность менее радикального объема операции (удаление опухоли с оставлением надпочечника, резекция надпочечника) в последние десятилетия большинство клиницистов, основываясь на анализе отдаленных результатов, отрицают в связи с высокой частотой рецидивирования опухоли [5, 14, 21]. Исключение составляют наблюдения с двусторонним поражением надпочечников при синдромах МЭН, но и эта точка зрения в настоящий момент дискутируется.

По нашему мнению, проведение предоперационной подготовки блокаторами α -адренергических рецепторов абсолютно показано в группе больных с тяжелой формой феохромоцитомы, которая характеризуется частыми гипертензивными кризами, выраженными гиповолемическими расстройствами, наличием осложнений на момент поступления со стороны сердечно-сосудистой, цереброваскулярной систем или азотовыделительной функции. Критериями адекватности и продолжительности предоперационной подготовки являются урежение гипертензивных приступов, уменьшение разности систолического АД при ортостатической пробе, положительная динамика состояния миокарда по данным ЭКГ и ЭхоКГ.

Для предоперационной α -адренергической блокады мы применяем кардуру (доксазозин) — пролонгированный α -блокатор широкого спектра действия для перорального приема с периодом полураспада до 22 ч, с выходом на эффективную дозу

через 2—3 ч; назначается в дозе 1—16 мг в день на 1—2 приема с начальной дозы 2 мг в сутки, дозируется по гипотензивному эффекту и исчезновению гиповолемических проявлений. Особенно важным свойством этого препарата является отсутствие выраженной гипотензии в межприступном периоде.

Имеются данные об успешном применении α -метилпаратирозина — вещества, блокирующего гидроксिलирование тирозина, а следовательно, синтез катехоламинов. Из других мероприятий предоперационного периода следует подчеркнуть необходимость создания щадящего постельного режима для профилактики пароксизмальных гипертонических кризов и ортостатических коллаптоидных состояний, обеспечения психического покоя и нормализации сна с помощью седативных и снотворных препаратов. Сахарный диабет у больных феохромоцитомой, как правило, преходящий, и уровень сахара корректируется соответствующей диетой. Удаление феохромоцитомы относится к одному из наиболее сложных аспектов эндокринной хирургии. Техника удаления образования в целом не отличается от традиционной адреналэктомии, однако требует большей аккуратности в манипуляциях в связи с высокой катехоламинемией на этапе выделения опухоли. Необходимым является быстрое "отключение" опухоли от центрального кровотока (имеется в виду пережатие центральной вены надпочечника), что снижает вероятность возникновения катехоламинового шока.

Существуют две тактики лечения состояния "неуправляемой гемодинамики": медикаментозная, включающая прежде всего α -адреноблокаторы, и хирургическая — адреналэктомия вместе с опухолью по жизненным показаниям. К последней прибегают, если самое энергичное медикаментозное лечение в течение 3—4 ч на фоне "неуправляемой гемодинамики" не приводит к желаемому результату. Исходя из анализа собственного клинического материала, а также опираясь на данные, полученные сотрудниками отделения хирургии эндокринных органов ЭНЦ РАМН при работе на выездных консультациях и операциях, мы считаем необходимым отметить, что желание купировать клинические проявления "неуправляемой гемодинамики" для того, чтобы производить операцию в "холодном" периоде, неизбежно приводит к развитию катехоламинового шока. Так, в межклиническом материале, проанализированном К. Н. Казеевым, В. И. Керцманом и Л. В. Куратевым и включающем 16 больных, у 7 пациентов была предпринята выжидательная тактика (терапия α -адреноблокаторами, вазопрессорами и т. д.), при этом ни один из них не выжил, смерть наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности в результате катехоламинового шока. В случае, когда была предпринята активная хирургическая тактика — пациенты были экстренно оперированы, несмотря на нестабильные гемодинамические показатели, выжили 7 из 9 больных.

В проанализированных нами наблюдениях состоянии "неуправляемой гемодинамики" отмечено у 54 (10,5%) пациентов. При этом по экстренным показаниям операция произведена 17 (31,5%) боль-

ным. У 34 пациентов это состояние развилось интраоперационно, у 3 — в послеоперационном периоде на фоне нерадикального хирургического вмешательства. Из 17 экстренно оперированных пациентов умерли 2 больных. Необходимо учесть, что оперативное вмешательство у данной категории пациентов часто производилось в условиях недостаточной диагностики, что вело к ряду отрицательных моментов: длительности интраоперационной ревизии, возможности нерадикальной операции при двустороннем поражении или при вненадпочечниковой локализации опухоли.

При плановой операции пролонгированные α -адреноблокаторы должны быть отменены накануне. На операционном столе в современных условиях обязательными являются катетеризация центральной вены, мониторинг, включающий в себя пульсоксиметрию, ЭКГ, капнографию, инвазивное измерение артериального и центрального венозного давления, контроль диуреза. При отсутствии необходимой аппаратуры АД обычным способом должно измеряться не реже чем через 2 мин.

При выборе препаратов для проведения анестезии во время операции следует руководствоваться их влиянием на симпатoadреналовую систему. В настоящее время применяются современные ингаляционные анестетики: энфлюран, изофлюран, севофлюран. Обладая мощными анестезирующими свойствами, они практически лишены аритмогенного эффекта.

В ЭНЦ РАМН интраоперационно АД регулируется введением α -блокаторов (режитин по 5 мг болюсно до эффекта). С этой же целью возможно применение периферических вазодилататоров (нитропруссид натрия), нитроглицерина. Использование ганглиоблокаторов во время операции нецелесообразно, поскольку при развитии криза их применение неэффективно.

При перевязке центральной надпочечниковой вены происходит отключение опухоли от сосудистого русла, и здесь начинается новый, не менее ответственный и опасный этап операции. Концентрация катехоламинов в крови быстро начинает снижаться и, несмотря на то что их уровень остается еще значительно выше нормальных значений, происходит дилатация артериол. Это в свою очередь ведет к резкому увеличению объема сосудистого русла при прежнем объеме циркулирующей крови. АД при этом снижается вплоть до неопределяемых значений. При снижении концентрация гормонов после удаления опухоли для восстановления адекватной функции клетки происходит синтез новых рецепторов, что требует некоторого времени. Это проявляется наличием латентного периода в ответе на действие катехоламинов. В связи с этим становится понятной бесперспективность попыток добиться стабилизации гемодинамики только упорным применением вазопрессоров без коррекции объема циркулирующей крови.

Инфузионная терапия занимает одно из главных мест в анестезиологическом пособии при удалении феохромоцитомы. В нашей практике до отключения опухоли мы, как правило, переливаем 300—500 мл полиионных растворов. После перевязки центральной надпочечниковой вены резко

увеличиваем скорость инфузии под контролем центрального венозного давления. При незначительной кровопотере переливание эритроцитной массы определяется исходными показателями гемоглобина и эритроцитов. По нашим данным, за всю операцию вводится от 700 до 1800 мл жидкости, в среднем около 1000 мл.

При двусторонних феохромоцитомах, длительной и травматичной операции по поводу множественных опухолей или при повторных операциях на другом надпочечнике необходима заместительная терапия глюкокортикоидами. Инфузионная терапия продолжается и в ближайшем послеоперационном периоде, для которого также характерна нестабильность гемодинамики. За первые сутки в реанимационной палате обычно требуется перелить не менее 2000 мл жидкости.

При невозможности радикального удаления опухоли или ее гормонально-активных метастазов в послеоперационном периоде сохраняется опасность развития гипертензивных кризов, которые могут явиться причиной смерти.

Вопрос о границе между злокачественным и доброкачественным поражением при феохромоцитомах вызывает неутихающие споры в медицинском мире. Часть исследователей считают, что к этому вопросу необходимо подходить с учетом критериев ядерного и клеточного полиморфизма и атипизма, наличия сосудистой и капсулярной инвазии и т. д. [4, 11]. Этой точки зрения придерживаются и сотрудники патоморфологического отделения ЭНЦ РАМН. Так, по нашим данным, количество феохромоцитом составило 37,1%, а феохромобластом — 62,9%. Частота злокачественного поражения в исследованных нами группах максимальна при вненадпочечниковой локализации опухолей (75%), минимальна у детей (56%) и незначительно отличается от общей группы при двустороннем поражении (68%). При сопоставлении же размеров опухолей нами получены следующие данные: при колебании размера от 2 до 5 см злокачественное поражение составляет 1/4 всех опухолей, при колебании от 5 до 10 см соотношение сравнивается. При размерах опухолей более 10 см преобладают злокачественные опухоли в соотношении 4:1. Размер опухолей варьировал от 2 до 26 см.

В течение 5 лет после операции по поводу феохромоцитом выживает обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%. По нашим данным, отмечено 47 (9,2%) рецидивов. Понятие "рецидив" принято нами условно, так как имеется в виду рецидив симптомов гиперкатехоламинемии. Большую часть структуры рецидивов составили выявленные в отдаленные сроки после операции контралатеральные опухоли или вненадпочечниковые поражения (33 наблюдения, или 70,2%), у 8 (17%) пациентов рецидив был результатом продолженного роста метастазов, у 6 (12,8%) — истинный рецидив опухоли на месте операции. Наиболее часто рецидив феохромоцитомы наблюдается у больных, ранее оперированных по поводу множественных, эктопированных опухолей, а также при феохромоцитоме, диаметр которой превышает 10 см при семейной форме заболевания.

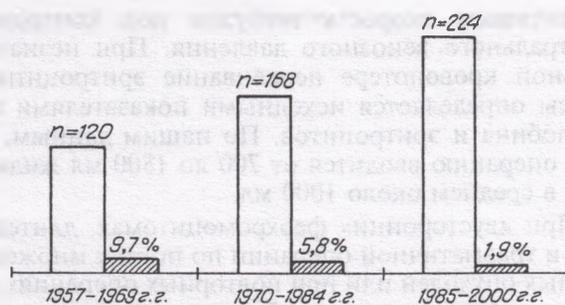


Рис. 3. Динамика показателей смертности (в %) при оперативном лечении феохромоцитом в ЭНЦ РАМН с 1957 по 2000 г. (512 больных).

Светлые столбики — количество оперированных больных, заштрихованные — смертность.

Из 512 пролеченных больных умерли 24 пациента (общая смертность 4,7%). При распределении умерших пациентов на приблизительно равные промежутки времени становится очевидным различие в структуре смертности, которая составила 9,7% в период с 1957 по 1969 г., 5,8% с 1970 по 1984 г., а с 1984 по 2000 г. снизилась до 1,9% (рис. 3). В то же время количество операций при этом заболевании значительно возрастает, оперативная активность первого и последнего временного промежутка отличается почти в 2 раза. Основной причиной смертности до 1984 г. являлась резидуальная опухолевая ткань, как правило, при двустороннем поражении (12 из 20 умерших больных), что мы связываем с несовершенством топической диагностики того времени. У ряда больных причиной смерти явились осложнения, развившиеся в результате попытки консервативными мероприятиями справиться с неуправляемой гемодинамикой (6 больных), в 2 наблюдениях в танатогенезе основную роль сыграло интраоперационное кровотечение. С 1985 по 2000 г. у 4 умерших больных причиной смерти явились острый обширный инфаркт миокарда на 4-е сутки после операции (1 пациент), обострение хронических заболеваний в более отдаленные сроки после операции (у 2 пациентов — развившаяся острая почечная недостаточность на фоне существовавшей хронической, у 1 — отек мозга на фоне базального архаидита).

Резюмируя изложенное выше, можно сделать вывод, что радикально выполненное оперативное вмешательство в современных условиях приводит у большинства больных к практически полному выздоровлению. Исключение составляют наблюдения с развитием вторичных изменений органов и систем на фоне длительно существовавшей гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов А. С., Комиссаренко И. В., Скробонская Н. А. Неотложная эндокринология. — М., 1982.
2. Зографски С. Эндокринная хирургия. — София, 1977.
3. Казеев К. Н. Доброкачественные и злокачественные катехоламинпродуцирующие опухоли хромаффинной ткани: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1974.
4. Кузнецов Н. С. Эндокринные гипертензии надпочечникового генеза (диагностика, хирургическое лечение, прогноз): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.
5. Надпочечниковые и венонадпочечниковые феохромоцитомы: Учебное пособие / Калинин А. П., Казанцева И. А., Полякова Г. А. и др. — М., 1998.
6. Неймарк М. И., Калинин А. П. Анестезия и интенсивная терапия в эндокринной хирургии. — Барнаул, 1995.
7. Потемкин В. В. Неотложные состояния в клинике эндокринных болезней. — М., 1984.
8. Райхлин Н. Т., Кветной И. М., Осадчук М. А. APUD-система. — Обнинск, 1993.
9. Феохромоцитома / Николаев О. В., Меншиков В. В., Калинин А. П. и др. — М., 1965.
10. Anderson R. J., Lynch H. T. // Curr. Opin. Oncol. — 1993. — Vol. 5. — P. 75—84.
11. Bravo E. L., Gifford R. W. // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 311. — P. 1298—1303.
12. Fudge T. L., McKinnon W. M., Geary W. L. // Arch. Surg. — 1980. — Vol. 115. — P. 1224—1225.
13. Goldfien A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 10. — P. 607—630.
14. Manger W. M., Gifford R. W. Pheochromocytoma. — New York, 1977.
15. Pacak K., Linehan W. M., Eisenhofer G. et al. // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 315—329.
16. Pears A. G. E. // Proc. Roy. Soc. Biol. — 1968. — P. 170—171.
17. Revillon Y., Daher P., Jan D. et al. // J. Pediatr. Surg. — 1992. — Vol. 27. — P. 910—911.
18. Schimke R. N., Hartman W. H. // Ann. Intern. Med. — 1965. — Vol. 63. — P. 1027—1039.
19. Sipple J. H. // Am. J. Med. — 1961. — Vol. 31. — P. 163.
20. Sisson J. C., Frager M. S., Valk T. W. et al. // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305. — P. 12—17.
21. Sutton M. G., Sheps S. G., Lie J. T. // Mayo Clin. Proc. — 1981. — Vol. 56. — P. 354—360.

Поступила 14.08.01

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© А. А. МОКРУШИН, В. Г. ШАЛЯПИНА, 2003

УДК 612.825.266.06:612.018:577.175.325].08

А. А. Мокрушин, В. Г. Шаляпина

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ФАКТОРА В ПЕРЕЖИВАЮЩИХ СРЕЗАХ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ЗОНЫ КОРЫ МОЗГА КРЫС

Институт физиологии им. И. П. Павлова (дир. — проф. Д. П. Дворецкий) РАН, Санкт-Петербург

Апликация кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ) в концентрациях 10^{-9} , 10^{-8} М на переживающие срезы мозга вызывала активацию пре- и постсинаптических возбуждающих компонентов фокальных потенциалов, регистрируемых в срезах. Амплитуда и длительность АМПА- и НМДА-компонентов ВПСР при действии КРФ возрастали, тогда как амплитуда ГАМК_B-опосредуемого ТПСР_и уменьшалась. При большей концентрации КРФ (10^{-8} М) в клетках срезов регистрировались эпилептоподобные разряды. Эффекты КРФ были обратимы и при его отмывании устранялись. Длительное действие КРФ (90 мин) индуцировало в клетках срезов явления, аналогичные долговременной посттетанической потенциации. Полученные данные свидетельствуют о том, что КРФ обладает выраженными активирующими свойствами и оказывает влияние на глутамат- и ГАМКергические системы.

Application of corticotrophin-releasing factor (CRF) in concentrations of 10^{-9} – 10^{-8} M on the rat olfactory cortex slices induced activation of the pre- and postsynaptic excitatory components of the focal potentials recorded in the slices. The amplitude and duration of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic and N-methyl-D-aspartate components of postsynaptic evoking potentials increased upon exposure to CRF, while the amplitude of GABA_B-mediated inhibitory postsynaptic potentials was suppressed. At higher concentrations of CRF (10^{-8} M) epileptiform charges were recorded in the cells. CRF effects were reversible and eliminated after washing. A long (90 min) exposure induced the phenomena similar to long-term posttetanic potentiation. The findings suggest that CRF has pronounced activating properties and affects the glutamatergic and GABAergic systems.

Кортикотропин-релизинг-фактор (КРФ) и КРФ-подобные эндогенные гипоталамические нейропептиды играют ключевую роль в реакции организма на разнообразные стрессы [8, 13]. В организацию стрессовых реакций активно вовлекается экстрагипоталамическая КРФ-система [12]. Она образована популяциями нейронов различных структур мозга, продуцирующих КРФ [17], а также специфическими рецепторами. К настоящему времени выделено 2 типа рецепторов: КРФ-1 и КРФ-2 [7, 15], причем КРФ-1-рецепторы, через которые опосредует свои эффекты КРФ, локализованы в коре, амигдале, обонятельной луковице и других структурах мозга [5, 16].

Экзогенное введение КРФ в мозговые структуры индуцирует разнообразный спектр поведенческих реакций, проявление которых зависит от исходного функционального состояния животных и дозы гормона. В таких исследованиях можно выявить закономерность, согласно которой КРФ дозозависимо усиливает поведенческие реакции [2, 8, 13]. Этот активирующий вектор действия КРФ на поведение означает наличие у него отчетливых нейротропных свойств. Внутрижелудочковое введение или микроапликация КРФ в отдельные области мозга, действительно, индуцирует в них возбуждающие эффекты, что проявляется в увеличении частоты спонтанных разрядов нейронов [3, 6, 9, 10, 18, 19]. Электрофизиологический механизм активирующего действия КРФ на экстрагипоталамические нейроны заключается, по-видимому, в деполаризации их цитоплазматической мембраны [3].

Несмотря на достигнутый прогресс в исследовании нейротропных эффектов КРФ, остаются неизвестными молекулярно-клеточные механизмы его взаимодействия с глутаматергической системой, широко представленной в мозге и являющейся одной из ключевых в развитии как нормальных, так и патологических процессов.

В данной работе представлены результаты исследований влияния экзогенного КРФ на электрофизиологические характеристики переживающих срезов обонятельной коры мозга крыс. Отметим, что в нижнем этаже этой сенсорной системы — обонятельной луковице — выявлены нейроны, продуцирующие КРФ, а также рецепторы типа КРФ-1 [5, 16, 17]. В обонятельной коре также обнаружено 2 подтипа глутаматных ионотропных рецепторов: α -амино-3-гидрокси-5-метил-изоксазол-4-пропионовые (АМПА) и N-метил-D-аспаратные (НМДА) [1]. Изучить влияние КРФ на эти рецепторные системы, учитывая, что глутамат является основным возбуждающим медиатором в мозге,

на ГАМК-тормозные системы, а также на длительную посттетаническую потенциацию, рассматриваемую как модель обучения и формирования энграммы памяти, было целью наших исследований.

Материалы и методы

Работа проведена на тангенциальных переживающих срезах обонятельной коры мозга крыс толщиной 400–500 мкм (рис. 1, а). Состав инкубационной среды (в мМ): NaCl — 124; KCl — 5; CaCl₂ — 2,6; KН₂РO₄ — 1,24; MgSO₄ — 1,2; NaHCO₃ — 3; глюкоза — 10; трис-НСl — 23. Раствор тщательно насыщали кислородом, температуру поддерживали на уровне 37°C. рН 7,2–7,3. Срез перфузировали со скоростью 2 мл/мин. Эффекты КРФ ("Sigma") исследовали в концентрации $5 \cdot 10^{-8}$ и $5 \cdot 10^{-9}$ М.

До начала тестирования в срезах регистрировали контрольные фокальные потенциалы (ФП) на одиночные ортодромные

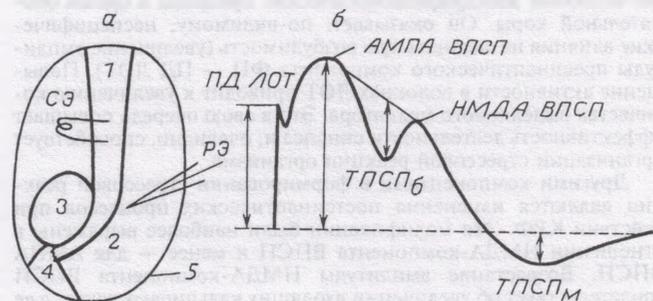


Рис. 1. Схема среза обонятельной коры мозга крыс (а) и схема ФП, регистрируемого в нем (б).

а — структуры мозга, входящие в срез, вид с пильной поверхности: 1 — латеральный обонятельный тракт; 2 — периформальная кора; 3 — обонятельный бугорок; 4 — часть кортикального амигдаларного ядра; 5 — граница среза; локализации стимулирующего (СЭ) и регистрирующего (РЭ) электродов; б — схема ФП с указанием соответствующих компонентов. Пунктир — изолиния. Стрелки — измерения амплитуд компонентов ФП. Полярность колебаний: негативность — вверх, позитивность — вниз от изолинии.

раздражения латерального обонятельного тракта (ЛОТ) с интервалом 5 мин. Затем перфузия переключалась на среду с КРФ в одной из концентраций. Длительность тестирования составляла 20 мин. В течение этого времени с интервалом 5 мин регистрировались ФП в ответ на одиночные раздражения ЛОТ. Вслед за этим в течение 15 мин проводили отмывание срезов контрольной средой.

Анализировали амплитуды возбуждающих и тормозных потенциалов, имеющих различную рецепторную организацию и ионные механизмы генеза (рис. 1, б). Возбуждающие потенциалы — пресинаптический компонент (ПД ЛОТ) — свидетельствуют о прохождении возбуждения по волокнам ЛОТ. Постсинаптические возбуждающие потенциалы (ВПСП) опосредованы неN-метил-D-аспаратом (неНМДА) и НМДА-компонентами ВПСП. Первый из них связан с активацией АМПА-рецепторов, второй — с НМДА-рецепторами. Среди тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП) регистрировали и анализировали медленный ТПСП (ТПСП_м) (см. рис. 1, б). Генерация этого потенциала связана с активацией ГАМК_B-рецепторов и сопряженных с ними хлорных токов. Быстрый ТПСП (ТПСП_б) в данной работе не анализировали, поскольку его возникновение было нестабильным. Способы измерения амплитуд соответствующих компонентов ФП указаны стрелками на рис. 1, б.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением методов непараметрической статистики, а также с использованием *t*-критерия.

Результаты и их обсуждение

Как показали проведенные исследования, КРФ в концентрации 10^{-8} М вызывал активацию пре- и постсинаптических возбуждающих компонентов ФП. Эффекты возникали быстро и были отчетливо выражены через 1—1,5 мин. Увеличивались амплитуды пресинаптического компонента ФП — ПД ЛОТ, но особенно постсинаптических — АМПА и НМДА ВПСП. При этом длительность НМДА-компонента ВПСП существенно возрастала. Тормозной компонент — ТПСП_м — прогрессивно угнетался и, начиная с 5-й минуты, был полностью блокирован (рис. 2, а, б). Наблюдаемые явления, индуцируемые КРФ, были устойчивы и сохранялись в течение 20 мин (время наблюдения) (см. рис. 2, а, б).

Эффекты КРФ были обратимыми, поскольку при отмывании срезов они почти полностью устранялись (см. рис. 2, а, б).

Применение меньшей концентрации КРФ (10^{-9} М) давало аналогичные эффекты, но менее выраженные. Это свидетельствует о дозозависимом характере действия КРФ на электрогенез отдельных компонентов ФП в переживающих срезах обонятельной коры мыши.

Следует отметить, что перфузия срезов с КРФ в концентрации $5 \cdot 10^{-8}$ М приводила в некоторых срезах ($n = 3$) к повышению спонтанной электрической активности и появлению аperiodических спонтанно возникающих эпилептогенных разрядов. Последние часто усиливались при электрической низкой частотной (1/с) стимуляции срезов и выражались в значительном возрастании амплитуды суммарного ВПСП и появлении на нем быстрых высокоамплитудных волн.

Эти данные свидетельствуют о том, что КРФ обладает нейротропным свойством и способен длительно модифицировать все базисные электрофизиологические процессы в срезах обонятельной коры. Он оказывает, по-видимому, неспецифические влияния на аксональную возбудимость (увеличение амплитуды пресинаптического компонента ФП — ПД ЛОТ). Повышение активности в волокнах ЛОТ приводит к увеличению количества выделяемого медиатора. Это в свою очередь повышает эффективность деятельности синапса и, очевидно, способствует организации стрессовой реакции организма.

Другими компонентами в формировании стрессовой реакции являются изменения постсинаптических процессов при действии КРФ. Эти модификации были наиболее выражены в отношении НМДА-компонента ВПСП и менее — для АМПА ВПСП. Возрастание амплитуды НМДА-компонента ВПСП свидетельствует об увеличении входящих кальциевых токов, а ее удлинение указывает на увеличение времени открытого состояния этих каналов. Это приводит к повышению возбудимости нервных клеток и способствует формированию стрессовой реакции. Такой вывод подтверждается экспериментальными данными об увеличении внутриклеточной концентрации кальция при появлении нейrogормона в экстраклеточной среде [4].

КРФ оказывал также значительное потенцирующее влияние на АМПА-генерируемые процессы. Как известно, их активация сопряжена с усилением входящих натриевых токов, КРФ бла-

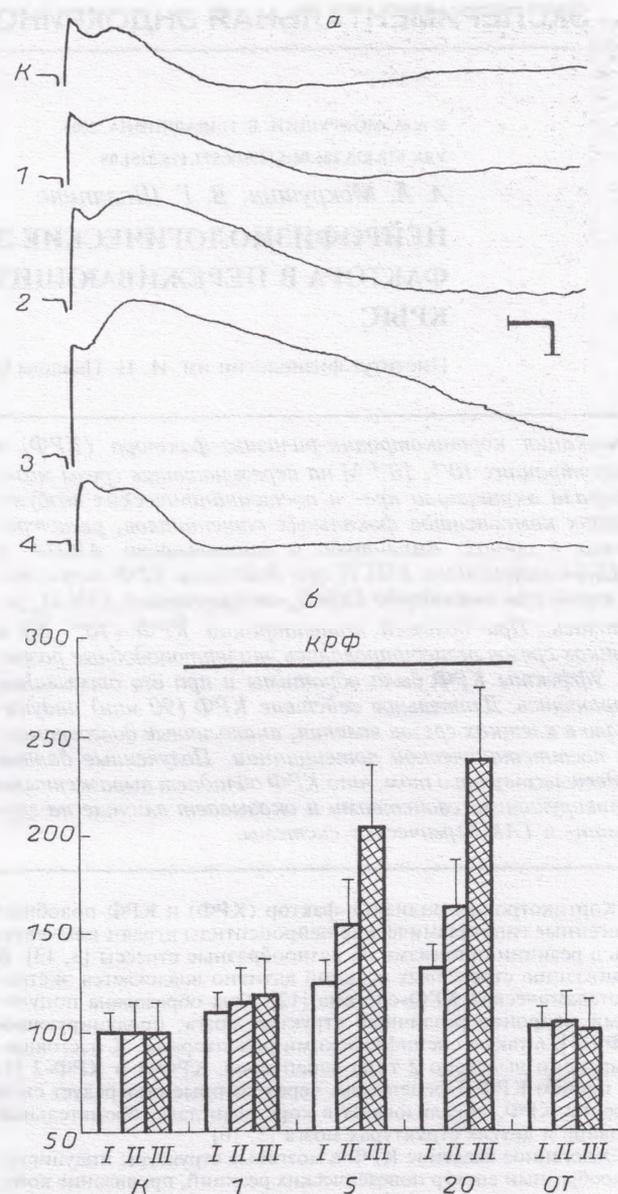


Рис. 2. Изменения профилей ФП в срезах обонятельной коры мозга крыс при перфузии средой с КРФ в концентрации 10^{-8} М.

а: К — контроль; 1, 2, 3 — ФП через 1, 5, 20 мин от начала перфузии с КРФ; 4 — отмывание среза через 15 мин. Калибровка: 0,1 мВ; 10 мс; б: суммарные данные изменений амплитуд отдельных компонентов ФП при действии КРФ в концентрации 10^{-8} М. Здесь и на рис. 3: по оси ординат — амплитуда (в % к контролю); по оси абсцисс — время (в мин). К — контроль; ОТ — отмывание через 15 мин ($n = 7$). I — ПД ЛОТ; II — АМПА; III — НМДА.

гоприятствовал этим процессам и также способствовал общему повышению возбудимости нервных клеток.

Что касается тормозных процессов, то они под действием КРФ прогрессивно угнетались и блокировались. Это выразилось в уменьшении амплитуды ТПСП_м и, следовательно, КРФ действовал на ГАМК_B-рецепторы угнетающим образом и также способствовал повышению возбудимости нервных клеток. Снижение тормозящего и увеличение возбуждающего компонента в балансе процессов возбуждения и торможения в нервной системе под действием КРФ сопровождалось в наших экспериментах возникновением эпилептогенных разрядов. Подобные явления также обнаружены *in vivo* [10, 14] и *in vitro* на срезах гиппокампа [3]. Полагают, что возникновение судорожных разрядов опосредуется действием КРФ на КРФ-1-рецепторы.

Представленные данные о действии КРФ как ключевого гормона стресса на электрогенез в переживающих срезах мозга обонятельной коры мозга крыс следует, на наш взгляд, рассмат-

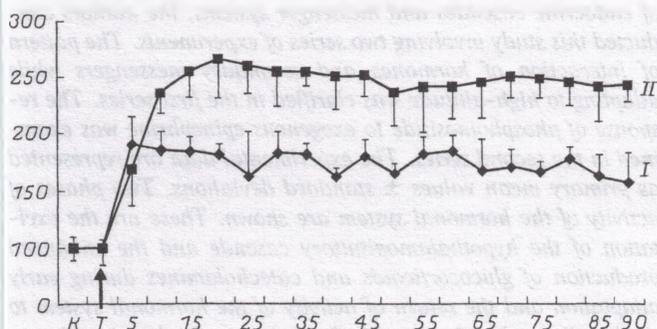


Рис. 3. ДПП, индуцируемая электрической тетанизацией латерального обонятельного тракта и аппликацией КРФ (10^{-8} М) в течение 90 мин.

По оси абсцисс: К — контроль, Т и стрелка — тетанизация латерального обонятельного тракта и введение КРФ соответственно. I — тетанизация ($n = 19$); II — КРФ ($n = 7$).

ривать как электрофизиологическую основу тех процессов, которые разворачиваются в мозге при стрессовых ситуациях. Можно полагать, что КРФ, способствуя формированию стрессовой реакции организма, может стимулировать развитие некоторых пластических изменений в ЦНС, тем более что известно модулирующее влияние КРФ на некоторые процессы поведенческого обучения и памяти [11]. Кроме того, КРФ активировал АМПА- и НМДА-компоненты ВПСП в наших опытах и вызывал повышение уровня внутриклеточного кальция [4].

Для того, чтобы проверить это предположение, срезы мозга перфузировали с КРФ в течение 90 мин. Возбуждающий эффект КРФ проявлялся через 1—1,5 мин, достигал своего максимума через 15—20 мин и сохранялся в течение 90 мин (время наблюдения), причем величина декремента амплитуды НМДА ВПСП составляла к концу наблюдения примерно 20% (рис. 3). Эти данные свидетельствуют о том, что КРФ самостоятельно индуцировал в клетках срезов мозга явление, аналогичное долговременной посттетанической потенциации (ДПП). Ход ее развития несколько отличался от электрически-вызванной ДПП (см. рис. 3). Эти отличия проявлялись в фазе индукции тем, что КРФ-вызванная ДПП развивалась более медленно, но в фазу сохранения была более устойчивой. Это еще раз доказывает, что эндогенные пептиды принимают активное участие в развитии пластических процессов в мозге, способствуя трансформации кратковременных базисных процессов возбудимости в длительно сохраняющиеся [1].

Полученные данные раскрывают основные нейрофизиологические механизмы вовлечения возбуждающей (глутаматергической) и тормозной (ГАМКергической) систем мозга в ответ на действие КРФ, секреция которого при стрессе быстро возрастает не только в гипоталамусе, но и во многих структурах мозга. Длительная активация возбуждающих процессов при синхронном подавлении тормозных в нервных клетках, возникновение в них явления устойчивого возбуждения, аналогичного ДПП, индукция спорадических эпилептогенных разрядов — вот те

электрофизиологические механизмы, которые, по всей вероятности, лежат в основе реакций мозга на разнообразные стрессы.

Выводы

1. Перфузия переживающих срезов обонятельной коры мозга крыс срезой с КРФ (10^{-9} , 10^{-8} М) вызывала увеличение амплитуды и длительности АМПА- и НМДА-компонентов ВПСП. Напротив, амплитуда ТПСР_д угнеталась.

2. При действии КРФ в большей концентрации (10^{-8} М) в срезах возникали эпилептоподобные разряды.

3. Длительная (90 мин) перфузия срезов раствором с КРФ индуцировала в них процессы, аналогичные электрически-вызванной долговременной посттетанической потенциации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрушин А. А. Пептид-зависимые механизмы нейрональной пластичности в обонятельной коре: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — СПб., 1997. — С. 3—42.
2. Шалыпина В. Г., Рыбникова Е. А., Ракицкая В. В. // Рос. физиол. журн. — 1998. — Т. 84, № 10. — С. 1146—1151.
3. Aldenhoff J. B., Gruol D. L., Rivier J. et al. // Science. — 1983. — Vol. 221, N 4613. — P. 875—877.
4. Aldenhoff J. B. // Psychoendocrinology. — 1986. — Vol. 11, N 2. — P. 231—236.
5. Chaimers D. T., Lovenberg T. W., De Souza E. B. // J. Neurosci. — 1995. — Vol. 15. — P. 6340—6350.
6. Curtis A. L., Lechner S. M., Pavcovich L. A. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1997. — Vol. 281. — P. 163—172.
7. De Souza E. B. // J. Neurosci. — 1987. — Vol. 7. — P. 88—100.
8. Dunn A. J., Berridge C. W. // Brain Res. Rev. — 1990. — Vol. 15, N 2. — P. 71—100.
9. Eberly L. B., Dudley C. A., Moss R. L. // Peptides. — 1983. — Vol. 4. — P. 837—841.
10. Ehlers C. L., Henriksen S. J., Wang M. et al. // Brain Res. — 1983. — Vol. 278. — P. 332—336.
11. Koob G. F., Bloom F. E. // Fed. Proc. — 1985. — Vol. 44. — P. 259—263.
12. Koob G. F., Markou A., Weiss F. // Semin. Neurosci. — 1993. — Vol. 5. — P. 351—358.
13. Koob G. F., Heinrichs S. C. // Brain Res. — 1999. — Vol. 848, N 1—2. — P. 141—152.
14. Marrosu F., Mereu G., Fratta W. // Ibid. — 1987. — Vol. 408. — P. 394—398.
15. Perrin M., Donaldson C., Chen R. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 3058—3061.
16. Perrin M., Donaldson C., Chen R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 2969—2973.
17. Swanson L. W., Sawchenko P. E., Rivier J. et al. // Neuroendocrinology. — 1983. — Vol. 36. — P. 165—186.
18. Valentino R. J., Foote S. L., Aston-Lones G. // Brain Res. — 1983. — Vol. 270, N 2. — P. 363—367.
19. Valentino R. J., Foote S. L. // Neuroendocrinology. — 1987. — Vol. 45. — P. 28—36.

Поступила 16.01.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 612.275.1.014.49.018.084

А. А. Вишневский, Д. З. Закиров, В. М. Яковлев, Л. Ы. Жолдубаева, Г. А. Захаров

ЭНДОКРИННЫЕ И МЕССЕНДЖЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ВЫСОКОГОРЬЯ

Лаборатория молекулярных механизмов адаптации и лаборатория нейроэндокринных механизмов адаптации Института физиологии и экспериментальной патологии высокогорья НАН Кыргызской Республики, Бишкек

Снижение активности гормональной системы во второй фазе адаптации к условиям высокогорья (3200 м) является переходом на новую ступень регуляции, обусловленную изменением чувствительности клеток-мишеней. Эта чувствительность определяется динамическим балансом активности двух основных систем вторичных мессенджеров —

Decreased hormonal activities in the second phase of adaptation to high-altitude (3200 m) is show transition to a new regulation stage caused by a change in the sensitivity of target cells. This sensitivity is determined by the dynamic balance of the activities of two major systems of secondary messengers — phosphoinositide and adenylate cyclase ones. To elucidate the pattern of interaction

фосфоинозитидной и аденилатциклазной. С целью выяснения характера взаимодействия эндокринных каскадов и мессенджерных систем выполнено исследование, включавшее две серии экспериментов. В первой серии выясняли характер взаимодействия гормонов и вторичных мессенджеров при адаптации к высокогорью. Во второй серии исследовали фосфоинозитидный ответ при экзогенном введении норадреналина. Экспериментальные данные представлены как средние первичные значения \pm стандартные отклонения. Продемонстрированы две фазы активности гормональной системы: возбуждение гипоталамо-гипофизарного каскада и усиленная продукция глюкокортикоидов и катехоламинов в раннем периоде адаптации, возврат активности гормональной системы к исходному уровню к 14-м суткам адаптации. К этому сроку перестройки в фосфоинозитидной мессенджерной системе заключались в повышении доли полифосфоинозитидов (poly-PI) в общей мембранной фракции инозитолсодержащих фосфолипидов, причем у адреналэктомированных животных — в большей степени. Указанные события ведут к возникновению новых координационных отношений между гормонами и системами вторичных мессенджеров. Сделан вывод об участии фосфоинозитидной мессенджерной системы в формировании защитных механизмов, снижающих деструктивные эффекты избыточного количества норадреналина.

При действии на клетку-мишень гормональных и нейромедиаторных стимулов наблюдается активация либо ингибирование всех клеточных процессов — от энергетических до деления и дифференцировки [5, 8]. Основной механизм сопряжения во многих случаях являются низкомолекулярные вторичные мессенджеры, образование которых индуцируется в клетке при воздействии внешних, т. е. гормональных, стимулов [11].

Нейроэндокринные механизмы активно участвуют в адаптации организма к физическим факторам гор — высотной гипоксии и холоду [2, 8]. При этом в динамике адаптационного процесса можно выделить две фазы изменения уровня гормонов в организме. В начальном периоде адаптации происходит активация гормональной системы, которая сопровождается повышением количества вырабатываемых гормонов. По достижении адаптации наступает вторая фаза, которая характеризуется снижением активности гормональной системы до исходного и даже более низкого уровня. Это снижение не связано с истощением желез внутренней секреции, так как при действии другого адаптирующего фактора их активность вновь возрастает [8].

Причина такого возврата к исходному уровню остается невыясненной. Вероятно, это изменение активности связано с соответствующей перестройкой чувствительности клеток-мишеней, что в случае повышения их чувствительности должно закономерно вести к возврату активности гормональной системы к исходному уровню. При этом необходимо иметь в виду, что чувствительность клеток-мишеней определяется динамическим балансом активности двух основных систем вторичных мессенджеров — фосфоинозитидной и аденилатциклазной [9]. Вот почему наблюдаемое в позднем периоде адаптации снижение активности гормональной системы — это не возврат к старым координационным отношениям между гормонами и клетками-мишенями, а своеобразный переход на новую ступень регуляции, обусловленную соответствующими перестройкам в системах вторичных мессенджеров. С целью проверки этих логических построений была выполнена настоящая работа.

Материалы и методы

Первая серия экспериментов была посвящена выяснению характера взаимодействия гормонов и вторичных мессенджеров при адаптации к условиям высокогорья. Крысы находились в горах (3200 м) в течение 30 дней. Для провокации нарушений гормональных элементов резистентности животных одной группы предварительно адреналэктомировали путем удаления правого надпочечника [10]. Во второй серии опытов исследовали фосфоинозитидный ответ при экзогенном введении норадреналина.

В плазме крови крыс определяли содержание адреналина и норадреналина с помощью флюорометрического метода на спектрофлуориметре "Хитачи" MPF-4. В качестве стандартов использованы препараты фирмы "Реанал" (Венгрия). Уровни

of endocrine cascades and messenger systems, the authors conducted this study involving two series of experiments. The pattern of interaction of hormones and secondary messengers while adapting to high-altitude was clarified in the first series. The response of phosphoinositide to exogenous epinephrine was examined in the second series. The experimental data are represented as primary mean values \pm standard deviations. Two phases of activity of the hormonal system are shown. These are the excitation of the hypothalamopituitary cascade and the enhanced production of glucocorticoids and catecholamines during early adaptation and the return of activity of the hormonal system to the baseline values by day 14 of adaptation. By that time the rearrangements in the phosphoinositide messenger system consists in increasing the proportion of polyphosphoinositides in the total membranous fraction of inositol-containing phospholipids, in adrenalectomized animals to a greater extent. The above events give rise to new coordination relations between hormones and secondary messengers. It is concluded that the phosphoinositide messenger system is involved in the formation of defense mechanisms the reduce the destructive effects of large amounts of epinephrine.

адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортикостерона и тироксина — радиоиммунологическим методом [2].

Фосфоинозитиды — фосфатидилинозитол (PI); фосфатидилинозитол-4-фосфат (PIP) и фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP₂) выделяли из полушарий мозга крыс и разделяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol UV-254 (Чехия). Идентифицировали фракции с помощью стандартных свидетелей "Sigma" (США). Количественное определение проводили по содержанию инозитидного фосфора (в микрограммах фосфора на 1 г ткани) [3]. Циклический аденозинмонофосфат (сАМР) в гомогенате мозга определяли после осаждения белков 6% трихлоруксусной кислотой с применением ТСХ и идентификации радиоиммунологическими наборами "Institute for research, production and applications" (Чехия) [6]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность ферментов антиоксидантной защиты определяли по общепринятым методикам [3]. Данные для конкретных экспериментальных точек в каждом независимом определении проводили в 5-кратной повторности. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью критерия *t* Стьюдента. Экспериментальные данные представлены как $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

Наиболее важными физиологическими механизмами адаптации к физическим факторам гор, как известно, являются возбуждение гипоталамо-гипофизарной системы и усиленная продукция глюкокортикоидов и катехоламинов [8]. Полученные результаты продемонстрировали подтверждение этой модели: в течение первых 3 сут адаптации к высокогорью в плазме крови крыс уровни кортикостерона и адреналина повышались в 2,6—2,9 раза (рис. 1), содержание норадреналина повысилось на 7-е сутки. Отмечено достоверное увеличение концентрации АКТГ на 3-и сутки ($p < 0,02$).

Помимо указанных эндокринных каскадов, физические факторы гор в ранние сроки (до 3 сут) вызывали выраженный секреторный ответ щитовидной железы. Содержание тироксина в этот период превышало контрольный уровень в 1,3—1,5 раза.

Гормональный ответ адреналэктомированных крыс был однотипным с реакциями интактных животных, однако уступал последним по амплитуде на 22—29% ($p < 0,05$). У животных этой группы в отличие от интактных крыс на 7-е сутки наблюдалось компенсаторное увеличение массы оставшегося надпочечника с $12,2 \pm 0,4$ до $18,3 \pm 0,8$ мг.

Поскольку важнейшие эффекты гормонов и катехоламинов опосредуются системами вторичных мессенджеров, на следующем этапе реализации гормонального сигнала в клетке начинается образование сАМР и инозитолфосфатов [9, 11]. При этом не обнаружено пропорциональной зависимости образования сАМР от концентрации агониста. В течение исследуемого периода содержание сАМР в полушариях мозга колебалось от 107 до 122%. Вероятно, обратные связи в системах вторичных мес-

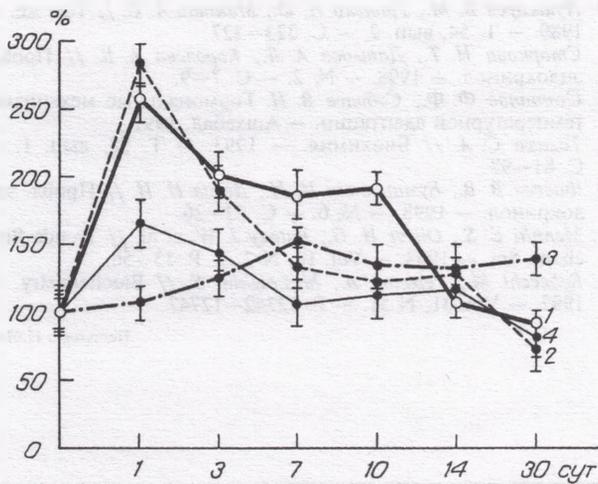


Рис. 1. Уровень гормонов в плазме крови крыс при 30-дневной адаптации к условиям высокогорья (3200 м).

По оси абсцисс — срок адаптации, дни; по оси ординат — содержание гормонов (в % от контроля). 1 — кортикостерон, 2 — адреналин, 3 — норадреналин, 4 — АКТГ.

сенджеров приводят к тому, что аденилатциклазный каскад стремится вернуться к начальному стационарному состоянию при отклонениях от него, возможны также временные переходы на новые устойчивые уровни [9]. Исходя из этих соображений, говорить о дозозависимом эффекте здесь следует с большей осторожностью (если вообще следует).

Перестройки в фосфоинозитидной мессенджерной системе заключались в повышении доли полифосфоинозитидов (poly-PI) PIP и PIP₂ в общей мембранной фракции инозитолсодержащих фосфолипидов, причем у адреналэктомированных животных — в несколько большей степени (см. таблицу). Сдвиг от PI к poly-PI развивался во времени и достигал максимума к 14-м суткам, когда активность эндокринных систем снижалась и наступала вторая фаза в динамике адаптационного процесса. Известно, что именно poly-PI являются основными источниками вторичных мессенджеров — диацилглицерола и инозитолфосфатов [12]. Это значит, что повышение чувствительности мембран в процессе адаптации может обеспечиваться за счет возникновения других количественных соотношений между PI и poly-PI. Кроме того, не исключается возможность адаптивных перестроек на рецепторном уровне [9]. Синергические процессы в этих звеньях передачи гормонального сигнала способны изменить масштаб чувствительности клеток-мишеней. Следовательно, указанные события ведут к переходу на новую ступень регуляции, обусловленную изменением характера взаимодействия между эндокринными и мессенджерными системами.

Что произойдет на участке сопряжения эндокринных сигналов, если гормональная активность будет не снижаться, а нарастать? Для ответа на этот вопрос применили модель с поддержанием высокого уровня норадреналина путем инъекций в возрастающих дозах. Препарат вводили в течение 14 дней (общая

Содержание полифосфоинозитидов (в мкг Р на 1 г ткани мозга) в полушариях мозга интактных и адреналэктомированных крыс (n = 5) при 30-дневной адаптации к условиям высокогорья (3200 м)

Срок адаптации, дни	Интактные животные		Адреналэктомированные животные	
	PIP	PIP ₂	PIP	PIP ₂
Контроль	9,4 ± 1,8	21,3 ± 2,6	9,6 ± 2,2	20,2 ± 1,7
1	9,1 ± 2,0	21,2 ± 2,7	9,2 ± 1,6	24,4 ± 2,5
7	9,3 ± 1,5	23,8 ± 2,6	13,5 ± 2,1*	22,1 ± 2,2
14	9,8 ± 1,5	23,0 ± 2,2	10,2 ± 2,2	26,7 ± 2,7*
30	10,5 ± 1,3	23,7 ± 2,0	10,5 ± 1,7	24,0 ± 2,3

Примечание. Звездочка — p < 0,05.

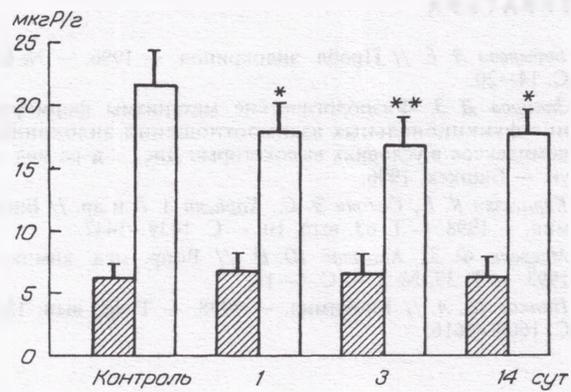


Рис. 2. Содержание полифосфоинозитидов в полушариях мозга крыс при 14-дневном введении норадреналина.

По оси абсцисс — дни инъекций, по оси ординат — концентрация инозитидного фосфора (в мкг Р на 1 г ткани мозга). Суммарная доза 35 мг/кг. Заштрихованные столбики — PIP, столбики без штриховки — PIP₂. Одна звездочка — p < 0,05, две — p < 0,02 по сравнению с контролем.

доза 35 мг/кг). К концу этого периода содержание норадреналина в крови повышалось в 4–6 раз.

Как и следовало ожидать [1, 4], эффект подобных нагрузок норадреналином выразился в инициации свободнорадикальных процессов и в повреждении миокарда. После 7 дней введения отмечались полнокровие и спазм сосудов, отек стромы, наблюдали очаги гипертрофированных кардиомиоцитов с частичной ишемией и некрозом. Содержание продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов и оснований Шиффа повысилось на 36–55% (p < 0,02). Однако к 14-м суткам, несмотря на продолжение введения препарата в возрастающих дозах, отмечены нормализация уровня продуктов ПОЛ и усиление активности ферментов антиоксидантной защиты, особенно супероксиддисмутазы — на 25–32% (p < 0,02).

Высокий уровень норадреналина в крови привел к снижению содержания мембранного PIP₂ на 3-и сутки с 21,8 ± 2,4 мкг Р на 1 г ткани мозга (в контроле) до 16,8 ± 2,0 мкг Р/г (p < 0,02). Эта динамика сохранялась до конца эксперимента (рис. 2). Уровень PIP существенно не изменялся.

Наблюдавшаяся для свободнорадикальных процессов тенденция к восстановлению исходной интенсивности свидетельствовала о включении защитных систем, причем динамика содержания poly-PI наводила на мысль об участии фосфоинозитидов в формировании этих лимитирующих механизмов, снижающих деструктивные эффекты повреждающего агента — норадреналина. При этом, кроме функциональной регуляции в виде активации ферментов антиоксидантной защиты [1], отрицательное действие фактора, несмотря на его нарастание, могло блокироваться на участке проведения сигнала в клетку за счет снижения доли poly-PI.

Пока еще не дифференцированы пороговые диапазоны концентраций гормонов и нейромедиаторов, при которых происходит адаптивное повышение или снижение содержания poly-PI, изменяющее чувствительность клеточных мембран. В то же время ясно, что фосфоинозитидная мессенджерная система может функционировать в различных "режимах". Находясь в одном из них, система обеспечивает определенную степень регуляции, адекватную силе гормонального сигнала. Если этот сигнал становится больше некоторой пороговой величины, то в системе (очевидно, благодаря механизмам обратной связи) формируется новый стационарный уровень, изменяющий чувствительность клеточных мембран.

Выводы

1. Снижение активности эндокринных каскадов во второй фазе адаптации к высокогорью сопровождается увеличением доли полифосфоинозитидов в мембранах, что определяет возникновение новых координационных отношений между гормонами и вторичными мессенджерами.

2. Деструктивные эффекты норадреналина при его введении в возрастающих дозах могут снижаться в результате активации ферментов антиоксидантной защиты и блокады сигналов в клетку, обусловленной снижением содержания фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бобырева Л. Е.* // Пробл. эндокринол. — 1996. — № 6. — С. 14—20.
2. *Закиров Д. З.* Физиологические механизмы формирования функциональных взаимоотношений эндокринных комплексов в условиях высокогорья: Дис. ... д-ра мед. наук. — Бишкек, 1996.
3. *Карагезян К. Г., Секоян Э. С., Караган А. Г. и др.* // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 10. — С. 1439—1447.
4. *Меерсон Ф. З., Копылов Ю. Н.* // Вопр. мед. химии. — 1993. — Т. 39, № 3. — С. 6—13.
5. *Панков Ю. А.* // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 12. — С. 1600—1616.
6. *Пушкарев В. М., Тронько Н. О., Микоша А. С.* // Там же. — 1989. — Т. 54, вып. 2. — С. 323—327.
7. *Старкова Н. Т., Давыдов А. Л., Королева А. В.* // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 2. — С. 7—9.
8. *Султанов Ф. Ф., Соболев В. И.* Гормональные механизмы температурной адаптации. — Ашхабад, 1991.
9. *Талако С. А.* // Биохимия. — 1993. — Т. 58, вып. 1. — С. 81—97.
10. *Фадеев В. В., Бузиаишвили И. И., Дедов И. И.* // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 6. — С. 22—26.
11. *Menniti E. S., Oliver H. G., Putney J. W. et al.* // Trends Biochem. Sci. — 1993. — Vol. 18, N 2. — P. 53—56.
12. *Rebecchi M., Peterson A., McLaughlin S.* // Biochemistry. — 1992. — Vol. 31, N 51. — P. 12742—12747.

Поступила 17.07.01

◆ НЕКРОЛОГ

УДК 616.43:92 Грановская-Цветкова

ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРЫ МИХАЙЛОВНЫ ГРАНОВСКОЙ-ЦВЕТКОВОЙ



Безвременно ушла из жизни наша любимая коллега, друг, учитель — доцент кафедры эндокринологии и диабетологии Грановская-Цветкова Александра Михайловна.

Александра Михайловна окончила в 1956 г. II ММИ им. Н. И. Пирогова. Обучалась в ординатуре на кафедре эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей с 1956 по 1959 г., в 1962—1965 гг. выполнила и успешно защитила кандидатскую диссертацию "Функциональное состояние почек при сахарном диабете у детей" на базе ВЭНЦ.

С 1965 г. работала ассистентом, а с 1971 г. до последних дней — доцентом на кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО). Александра Михайловна была талантливым педагогом, воспитавшим за 36 лет педагогической деятельности не одно поколение врачей-эндокринологов и преподавателей высшей школы, блестящим врачом, обладавшим громадным клиническим опытом и интуицией.

В течение многих лет Александра Михайловна Грановская-Цветкова являлась членом специализированного ученого совета РМАПО.

А. М. Грановская-Цветкова — автор 6 монографий и более 160 научных работ, опубликованных в отечественных и зарубежных изданиях. Она активно участвовала в международных конгрессах, конференциях, съездах.

Сотрудники кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО, ученики и коллеги понесли невосполнимую утрату, лишившись чуткого, отзывчивого, жизнелюбивого человека, всегда готового прийти на помощь.

Память об Александре Михайловне Грановской-Цветковой навсегда останется в наших сердцах.