



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 *Е. В. Кулачинская*

Сдано в набор 09.12.2002.
Подписано в печать 09.01.2003.
Формат 60 × 88¹/₈
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. 10,78.
Заказ 155.

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. № 2. 1—56

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 49

март—апрель

2 • 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)



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2003

СОДЕРЖАНИЕ

Дискуссия

- Касаткина Э. П.* Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства. К вопросу о целесообразности лечения зоба на стадии клинического эутиреоза 3

Обзоры

- Мейрамова А. Г.* Диабетогенные цинксвязывающие В-цитотоксические соединения. 8
- Исмаилов С. И., Яфасов К. М., Сирожиддинова Н. З.* Терапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 17
- Фадеев В. В., Лесникова С. В.* Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность. 23
- Сморщок В. Н., Кузнецов Н. С., Рожинская Л. Я., Бельцевич Д. Г.* Вторичный гиперпаратиреоз у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. 31
- Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Петеркова В. А., Полякова Е. Ю., Смориц В. Н., Залетаев Д. В.* Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 37
- Наточин Ю. В.* Вазопрессин: механизм действия и клиническая физиология 43

Клиническая эндокринология

- Антонова К. В., Недосугова Л. В., Балаболкин М. И., Коновалова Г. Г., Лисина М. О., Ланкин В. З.* Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 51

Рецензия

- Догадин С. А.* — И. И. Дедов, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. "Недостаточность надпочечников" 54

Некролог

- Памяти М. Бергера 56

CONTENTS

Discussion

- Kasatkina E. P.* Role of asymptomatic hypothyroxinemia in pregnant women with goiter in the development of mental disorders in offspring. To the expediency of goiter treatment at the stage of clinical euthyroidism 3

Reviews of Literature

- Meiramova A. G.* Diabetogenic zinc-binding B-cytotoxic compounds 8
- Ismailov S. I., Yafasov K. M., Sirozhiddinova N. Z.* Therapy for arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus 17
- Fadeyev V. V., Lesnikova S. V.* Autoimmune thyroid diseases and pregnancy 23
- Smorshchok V. N., Kuznetsov N. S., Rozhinskaya L. Ya., Beltsevich D. G.* Secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage chronic renal failure 31
- Beltsevich D. G., Kuznetsov N. S., Peterkova V. A., Polyakova Ye. Yu., Smorshchok V. N., Zaletayev D. V.* Type 2 multiple endocrine neoplasia syndrome 37
- Natochin Yu. V.* Vasopressin: mechanism of action and clinical physiology 43

Clinical Endocrinology

- Antonova K. V., Nedosugova L. V., Balabolkin M. I., Konovalova G. G., Lisina M. O., Lankin V. Z.* Impact of carbohydrate metabolism compensation on the free radical oxidation of low-density lipoproteins and the activity of the enzymatic antioxidative system in type 2 diabetes mellitus 51

Book Review

- Dogadin S. A.* — I. I. Dedov, V. V. Fadeyev, G. A. Melnichenko. Adrenal insufficiency 54

Obituary

- In memory of M. Berger 56

◆ ДИСКУССИЯ

© Э. П. КАСАТКИНА, 2003

УДК 616.899-02:616-008.921.5-008.64]-092

Э. П. Касаткина

РОЛЬ АСИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ГИПОТИРОКСИНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗОБОМ В ФОРМИРОВАНИИ МЕНТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОТОМСТВА**К вопросу о целесообразности лечения зоба на стадии клинического эутиреоза**

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Хорошо известен факт ухудшения состояния здоровья населения в регионах зобной эндемии [1, 2]. Спектр этих патологических состояний достаточно широк — это так называемые йоддефицитные заболевания (ЙДЗ). Наиболее социально значимым ЙДЗ является снижение интеллектуального потенциала населения в регионах зобной эндемии. В связи с этим представляет несомненный интерес уточнение механизмов формирования, методов профилактики и лечения ЙДЗ и прежде всего ментальных нарушений.

Современный уровень знаний об эффекте тиреоидных гормонов (ТГ) позволяет однозначно связать патогенез этих патологических состояний со снижением функциональной активности зобно-измененной щитовидной железы (ЩЖ). В то же время хорошо известно, что подавляющее большинство пациентов с зобом в течение длительного срока не имеют клинических признаков гипотиреоза. Это обстоятельство, а именно формирование ЙДЗ на фоне клинического эутиреоза, дает основание предполагать, что у многих из них на фоне ситуаций, требующих повышенного количества ТГ (пубертат, беременность, стрессы и др.), могут возникать состояния минимальной тиреоидной недостаточности, или так называемой скрытой асимптоматической гипотироксинемии. В этом случае у пациента отсутствуют клинические симптомы гипотиреоза, а при исследовании гормонов определяют "нормальный" низкий (ниже 10-й перцентили) уровень тироксина (T_4) и "нормальный" высокий (выше 98-й перцентили) уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [3]. Длительно существующий зоб также теряет способность синтезировать, особенно в условиях повышенного спроса, адекватные количества ТГ [7]. Следовательно, есть все основания полагать, что именно асимптоматическая гипотироксинемия и является причиной формирования ЙДЗ. Исходя из этого, становится очевидным, что профилактика ЙДЗ подразумевает не только комплекс мероприятий, предупреждающих развитие зоба, но и лечение зоба уже на стадии клинического эутиреоза с целью профилактики гипотироксинемических состояний.

Вопросы сроков начала и характера лечения зоба в настоящее время широко обсуждаются. В рамках дискуссии на страницах данного журнала этот вопрос является наиболее спорным. Высказываются 2 точки зрения. Сторонники одной из них считают, что зоб аутоиммунного генеза следует лечить

тиреоидными препаратами лишь на стадии манифестации явного гипотиреоза, так как в отсутствие симптомов гипотиреоза пациенты не нуждаются в заместительной гормональной терапии. Эндемический зоб, по их мнению, вообще не нуждается в лечении тиреоидными препаратами, так как причиной формирования данной формы зоба является только дефицит йода, и в этом случае систематический прием адекватных доз йодсодержащих препаратов обязательно приведет к нормализации размеров ЩЖ (Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 4, 6).

Сторонники другой точки зрения рекомендуют применение T_4 в лечении клинически эутиреоидного зоба. В первую очередь это касается пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Однако и у пациентов с эндемическим зобом при отсутствии эффекта от лечения йодсодержащими препаратами также рекомендуют лечение T_4 . Это обусловлено тем обстоятельством, что в современных условиях на фоне ухудшения экологической обстановки в стране в генезе эндемического зоба, помимо дефицита йода, безусловно, принимают участие и другие (антропогенные) струмогенные факторы. В связи с этим ликвидация дефицита йода у некоторых пациентов, особенно из регионов с выраженной антропогенной нагрузкой, не может нормализовать размеры железы и, следовательно, предупредить развитие асимптоматической гипотироксинемии. В таких случаях требуется лечение тиреоидными препаратами (Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 4; 2002. — № 3).

Цель настоящей публикации — привлечь внимание специалистов к состоянию асимптоматической гипотироксинемии, которая может иметь место у части пациентов с клинически эутиреоидным зобом, определить роль данного состояния в формировании ЙДЗ и необходимость в связи с этим лечения зоба на стадии клинического эутиреоза.

Таким образом, учитывая факт значительного влияния зобной эндемии на состояние здоровья и особенно на интеллектуальный потенциал населения, а также дискуссионный характер вопроса о целесообразности лечения T_4 клинически эутиреоидного зоба, в данной публикации будут изложены современные данные о роли асимптоматической гипотироксинемии у женщин с зобом на фоне беременности в формировании ментальных нарушений. Выбор темы в качестве примера, подтверждающего ведущую роль асимптоматической гипо-

тироксинемии в формировании ЙДЗ, продиктован тем, что асимптоматическая гипотироксинемия наиболее часто встречается именно у беременных женщин с зобом и роль этой гипотироксинемии в формировании наиболее тяжелого ЙДЗ доказана.

Роль ТГ в формировании и функционировании мозга

Многочисленные публикации последних лет, отражающие серьезные научные разработки по данному вопросу, позволяют четко определить ведущую роль ЩЖ в процессе формирования мозга и поддержания на высоком уровне его функциональной активности; уточнить роль гормонов ЩЖ матери и плода в этом процессе; уточнить механизмы влияния зобной эндемии на интеллект населения и на основании этих представлений определить пути оптимизации системы профилактических мероприятий.

В эмбриональном периоде развития ТГ обеспечивают процессы нейрогенеза, в том числе кортикального, и миграции нейроцитов, т. е. активно участвуют в формировании основных структур мозга, определяющих важнейшие церебральные функции человека. Фактически в этот период развития закладываются основы интеллектуальных возможностей человека в будущем. В эти же сроки под влиянием ТГ дифференцируется улитка, т. е. формируются слух и те церебральные структуры, которые отвечают за моторные функции человека. В силу этого выраженный дефицит ТГ в данный период внутриутробной жизни может быть причиной формирования классического варианта неврологического кретинизма, характеризующегося, помимо значительного дефекта интеллектуального развития, сенсоневральной глухотой (и немотой) и тяжелыми моторными нарушениями. Менее выраженный дефицит гормонов в этот период приводит к развитию более легких психомоторных нарушений, тугоухости и дизартрии (неврологический субкретинизм). Легкий дефицит ТГ, не вызывая серьезных ментальных нарушений, все же может помешать реализации генетического уровня интеллектуальных возможностей ребенка [3].

Хорошо известно, что ЩЖ плода начинает активно функционировать лишь со 2-й половины беременности. Из этого следует, что такой важный для человека тиреоидный эффект в 1-й половине беременности, определяющий формирование и функционирование важнейших функций мозга, целиком зависит от уровня ТГ у матери, т. е. уровня функционирования ее ЩЖ.

Первые сообщения о рождении детей с дефектами интеллектуального развития у женщин с патологией ЩЖ появились в литературе еще в начале XX столетия. На основании этих данных было сделано предположение о влиянии ТГ матери на формирование мозга плода. Однако и после этих сообщений еще в течение многих лет продолжали обсуждать вопрос о возможности трансплацентарного переноса ТГ от матери к плоду и возможности в связи с этим влияния материнской гипотироксинемии на развитие плода. И только в конце XX столетия группа авторов (G. De Escobar, M. Obregon, D. Glinioer, J. Haddow, R. Klein и др.), обобщив и

проанализировав данные литературы и собственных исследований, подвели итог этим спорам. Они представили неопровержимые данные относительно возможности трансплацентарного переноса ТГ, роли материнских гормонов в формировании мозга плода и корреляции тяжести материнской гипотироксинемии с тяжестью ментальных нарушений у потомства. По данным этих авторов, основной причиной возникновения асимптоматической гипотироксинемии у беременных женщин являются АИТ и дефицит йода (следует добавить — и высокий уровень других струмогенов) в окружающей среде [3, 5, 7—10, 12, 14].

Доказательством важной роли ТГ в формировании мозга и материнского происхождения этих гормонов в эмбриональной стадии развития плода являются следующие факты. В эксперименте на животных доказано, что в период активного нейрогенеза, когда собственная ЩЖ плода еще не функционирует, в ткани мозга эмбриона обнаруживают рецепторы к ТГ, дейодиназы и йодтиронины. В то же время ТГ не обнаруживаются в ткани эмбриотрофобласта и плаценты тех животных, у которых во время беременности была удалена ЩЖ. У тиреоидэктомированных животных и у плодов этих животных ТГ появляются лишь на том этапе развития, когда начинает функционировать фетальная ЩЖ, или в том случае, когда беременным животным вводят гормоны.

Таким образом, дефицит ТГ на этом этапе формирования плода резко ухудшает процессы дифференциации мозга, приостанавливает его развитие. Более того, мозг подвергается дегенеративным процессам, изменяется его архитектура, уменьшаются размеры [6, 13]. Эти процессы необратимы: введение адекватных доз Т₄ беременным женщинам в более поздние сроки (2-я половина гестации) не ликвидирует дефекты развития, возникшие в ранние сроки гестации по причине материнской гипотироксинемии. В то же время можно успешно предупредить развитие этих состояний своевременным назначением (не позднее I триместра, еще лучше до наступления беременности) йодсодержащих (эндемический йоддефицитный зоб) или тиреоидных (эндемический зоб смешанного генеза аутоиммунный зоб) препаратов.

Представляет интерес уточнение механизмов ухудшения интеллектуального потенциала населения в йоддефицитных регионах. Очевидно, что снижение усредненного коэффициента интеллекта населения этих регионов обусловлено не ухудшением когнитивных функций каждого человека, количеством тех людей, которые имеют ментальные нарушения. При этом снижение интеллектуального потенциала населения происходит не по причине распространенности в регионе большого классического неврологического кретинизма; подобные большие встречаются достаточно редко. Основной причиной снижения усредненного коэффициента интеллектуального развития населения в регионах умеренной тяжести зобной эндемии является рождение большого количества детей легкими психомоторными нарушениями.

Впервые термин "гипотироксинемия беременных" был использован Е. Мап и соавт. в серии

рошо известных пионерских работ (1959—1972 гг.) под общим названием "Тиреоидная функция у беременных женщин". По данным этих авторов, у 3% беременных женщин (особенно в ранние сроки гестации) имело место снижение функциональной активности ЩЖ без клинических и нередко даже без типичных биохимических признаков гипотиреоза. Единственным биохимическим признаком неблагополучия в ЩЖ такой женщины было снижение уровня циркулирующего в крови свободного T_4 ниже 10-й перцентили нормального уровня для здоровых беременных. В таких случаях иногда употребляют термин "низкий нормальный уровень тироксина". Уровни ТТГ и свободного трийодтиронина (T_3) у этих женщин могут быть нормальными. Расценить эти биохимические признаки как признаки легкой гипотироксинемии позволяют следующие факты. Во-первых, именно у женщин с низким уровнем T_4 чаще рождаются дети с легкими психомоторными нарушениями. По данным авторов, у 35% детей этих женщин в возрасте 7 лет уровень IQ был в 2—3 раза ниже этого показателя у детей контрольной группы. Во-вторых, именно у этих женщин имел место высокий индекс осложнений беременности, характерных для гипотиреоза: спонтанные аборт, преждевременные роды, перинатальная смертность, врожденные пороки развития, осложнения в родах [7].

Требуется осмысления и другой факт, а именно сочетание у пациента низкого уровня свободного T_4 с нормальным (а не повышенным) уровнем ТТГ и нормальным или даже повышенным (!) уровнем T_3 . Вероятнее всего, повышенный или нормальный уровень T_3 в данной ситуации можно объяснить компенсаторной реакцией ЩЖ в ответ на ухудшение тиреоидного статуса беременной женщины. В тех случаях, когда увеличение размеров ЩЖ не нормализует тиреоидный статус, включается еще один компенсаторный механизм — синтез более активного гормона. Компенсаторное повышение при этом уровня T_3 нормализует уровень ТТГ [3]. Подобный эффект компенсаторных реакций в тиреоидологии хорошо известен. Это обстоятельство значительно усложняет диагностику доклинических форм гипотиреоза.

Требуется объяснения и факт формирования у детей этих женщин психомоторных нарушений и врожденных пороков развития на фоне нормального уровня свободного T_3 в крови беременных женщин. И этому факту есть объяснение. Известно, что мозг и другие ткани плода пополняют клеточные запасы T_3 путем дейодирования T_4 , циркулирующего в крови матери, так как только T_4 способен экспрессировать ферментные системы в плаценте — дейодиназы. Следовательно, только нормальная концентрация циркулирующего в крови матери T_4 может обеспечить нормальное содержание тканевого T_3 у плода. В связи с этим следует напомнить, что система ферментов, осуществляющая дейодирование T_4 и тем самым регулируя поступление T_3 в ткани плода, является главным механизмом, оберегающим ребенка от избыточного или недостаточного поступления материнских гор-

монов во время беременности. И все же эти защитные механизмы не всегда способны оградить плод на ранних стадиях его развития от материнской гипотироксинемии [3].

Возможность более частого формирования гипотиреоидного состояния на фоне зоба именно у беременных женщин вполне объяснима. С первых недель беременности к ЩЖ женщины предъявляются достаточно высокие требования. Это обусловлено тем, что ЩЖ у эмбриона в период, когда происходят активные процессы эмбриогенеза и в связи с этим потребность в ТГ очень высока, еще не функционирует. Следовательно, мать будущего ребенка вынуждена снабжать его адекватным количеством собственных гормонов. Кроме того, и сама женщина в связи с высоким уровнем обменных процессов в период беременности нуждается в дополнительных количествах ТГ. В то же время возможности ЩЖ даже у здоровых женщин с нормальной ее функцией, а тем более у женщин с зобом в этот период достаточно ограничены. Это обусловлено тем, что во время беременности, во-первых, усиливается экскреция йода с мочой и ЩЖ испытывает недостаток йода; во-вторых, значительно увеличивается уровень тироксинсвязывающего глобулина и в ответ на это повышается уровень общего T_4 (связанного, гормонально-неактивного) и снижается уровень свободного (гормонально-активного) T_4 . При этом даже у здоровых женщин с хорошими компенсаторными возможностями ЩЖ и проживающих в регионах с достаточным содержанием йода может формироваться физиологическая транзиторная гестационная гипотироксинемия. Увеличение объема железы (в пределах нормальных размеров), которое возникает в ответ на снижение уровня T_4 , быстро нормализует тиреоидный статус здоровой беременной женщины. Однако у женщин с длительно существующим зобом, когда компенсаторные возможности железы снижены, увеличение объема зоба не в состоянии нормализовать тиреоидный статус, и асимптоматическая гипотироксинемия, как правило, сохраняется на протяжении всей беременности.

Во 2-й половине беременности и в ранние сроки неонатального периода также происходят очень важные для развития мозга процессы — синаптогенез и миелинизация нервных волокон. Именно эти процессы позволяют сформировать проводящую систему ЦНС, ассоциативные связи и у человека — способность к абстрактному мышлению. Миелинизация нервных волокон также происходит при обязательном и активном участии ТГ. Однако в этот период внутриутробной жизни фетальная ЩЖ уже способна синтезировать адекватные количества ТГ. Следовательно, процесс миелинизации происходит под контролем собственных гормонов плода. Снижение функциональной активности ЩЖ плода, т. е. дефицит ТГ на этом этапе развития (врожденный гипотиреоз), приведет к нарушению процесса миелинизации. Однако благодаря тому, что миелинизация продолжается и в неонатальном периоде жизни, своевременное выявление и лечение врожденного гипотиреоза (первые недели постнатальной жизни) полностью восстанавливают этот процесс.

В то же время обращает на себя внимание тот факт, что примерно 10—15% детей с врожденным гипотиреозом, получающих адекватную терапию с первых дней постнатальной жизни, все же имеют задержку психического развития. Можно предположить, что в данном случае наряду с врожденным гипотиреозом на эмбриональной стадии развития имела место материнская гипотироксинемия и в силу этого был нарушен процесс кортикального нейрогенеза. Возможно, что дефицит ТГ у беременной женщины на этапе эмбриогенеза не только нарушает процесс нейрогенеза, но и может препятствовать нормальному формированию ЩЖ плода, что в данном случае и является причиной врожденного гипотиреоза [2, 6].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что материнские ТГ и во 2-й половине беременности способны преодолевать плацентарный барьер. В этот период внутриутробной жизни около 20% общего пула гормонов плода имеют материнское происхождение. В тех случаях, когда ЩЖ плода сформирована правильно и синтезирует адекватное количество гормонов, материнская гипотироксинемия на этом этапе развития не может ухудшить интеллектуальный прогноз ребенка. Однако в случае снижения функциональной активности фетальной ЩЖ материнские ТГ дают протекторный эффект. Следовательно, высокая функциональная активность ЩЖ женщины на всем протяжении беременности является гарантией нормального интеллектуального развития ее ребенка [11].

На протяжении всей последующей постнатальной жизни ТГ продолжают оказывать существенное влияние на функцию мозга. Повышая уровень обменных процессов, усиливая энергетический обмен, прессорный катехоламиновый эффект, ТГ активизируют функциональную активность ЦНС, интеллектуальную работоспособность человека, способность к обучению. В связи с этим роль ТГ в детском возрасте особенно важна, так как, повышая способность к обучению, интеллектуальную работоспособность, они во многом определяют уровень интеллекта взрослого человека. Безусловно, снижение уровня ТГ в постнатальном периоде жизни значительно снижает интеллектуальные возможности человека, но при этом адекватная заместительная гормональная терапия, если концентрация ТГ в период внутриутробной жизни была достаточной, всегда очень эффективна, уровень интеллекта восстанавливается полностью. В регионах зобной эндемии некоторое снижение интеллектуальной работоспособности (асимптоматическая гипотироксинемия на фоне зоба) у большого числа лиц, проживающих в этих регионах, может также отрицательно влиять на интеллектуальный потенциал населения.

Итак, резюмируя вышесказанное, целесообразно выделить те положения, которые имеют принципиальное значение для решения важнейшего вопроса практического здравоохранения — определения характера профилактических мероприятий, способных предупредить дальнейшее снижение интеллекта населения.

1. В настоящее время уточнена роль ТГ беременной женщины в формировании психоневрологиче-

ского статуса ее будущего ребенка. Доказано, что материнские ТГ обнаруживаются у плода уже на эмбриональной стадии развития, т. е. на том этапе внутриутробной жизни, когда собственная ЩЖ еще не функционирует (I триместр). Доказано, что дефицит материнских ТГ на этом этапе развития приводит к снижению интеллекта и слуха у будущего ребенка и формирует моторные нарушения. Известно, что психонейромоторные нарушения, возникшие на этом этапе развития мозга, устранить невозможно, но их можно предупредить.

2. Доказаны высокая вероятность развития у беременных женщин с зобом асимптоматической гипотироксинемии и роль этой гипотироксинемии в формировании психомоторных нарушений у потомства. Следовательно, чем большее количество женщин в данном регионе будут иметь гипотироксинемию в ранние сроки беременности, тем большее количество их детей не смогут достичь генетически заложенного уровня интеллектуального развития и тем ниже будет уровень интеллектуального потенциала населения этого региона. Прослеживается четкая связь тяжести зобной эндемии в регионе и уровня интеллектуального потенциала населения.

Учитывая вышесказанное, во многих странах мира осуществляются попытки организации скрининга беременных женщин на максимально ранних сроках гестации (не позднее I триместра) с целью своевременного выявления и при необходимости лечения выявленных нарушений тиреоидного статуса женщины. По мнению большинства исследователей, эта процедура является единственно возможной мерой предупреждения дальнейшего снижения интеллекта населения [6, 15]. С сожалением приходится констатировать, что беременные женщины впервые обращаются в медицинские учреждения достаточно поздно, как правило, после 12-й недели, т. е. в те сроки беременности, когда процесс кортикального нейрогенеза в основном уже закончен. Профилактические мероприятия, проводимые после этого срока, не могут улучшить интеллектуальные возможности ребенка.

Данное обстоятельство диктует необходимость коррекции системы профилактических мероприятий в регионах зобной эндемии. Все мероприятия по профилактике гипотироксинемии на фоне беременности должны проводиться до наступления беременности, т. е. у женщин фертильного возраста, в первую очередь у женщин, планирующих беременность. Только в этом случае можно быть уверенным в том, что женщине во время беременности не грозит гипотироксинемия, а ребенок сумеет полностью реализовать свои генетические возможности интеллектуального развития.

С этой целью женщины фертильного возраста должны быть отнесены к группе повышенного риска по формированию ИДЗ и в связи с этим следует рекомендовать им активную йодную профилактику. Применение только йодированной соли не всегда в состоянии восполнить дефицит йода; необходим дополнительный прием дозированных йодсодержащих препаратов [4].

Женщины, планирующие беременность, обязательно должны быть осмотрены эндокринологом,

при необходимости им следует определить объем и функциональную активность ЩЖ, исключить АИТ. В случае обнаружения зоба у лиц, проводящих длительно адекватную йодную профилактику, целесообразен переход на лечение тиреоидными препаратами.

Во время беременности у женщин, проводящих лечение T_4 , доза препарата должна быть увеличена в среднем на 50%, и во 2-й половине беременности с целью поддержания нормальной функциональной активности ЩЖ плода необходим прием йодсодержащих препаратов.

Значительная роль в создании и реализации программы по улучшению тиреоидного статуса беременных женщин должна быть отведена совместным усилиям гинекологов и эндокринологов. При этом следует помнить, что на пути реализации этой программы существуют реальные серьезные трудности. Прежде всего женщины фертильного возраста, как правило, до наступления беременности не озабочены вопросами профилактики патологии новорожденных и к врачам не обращаются. Они не осведомлены о том, что любая патология ЩЖ, даже "безобидный" зоб, может привести к нарушению репродуктивной функции и рождению ребенка с ментальными нарушениями. Из этого следует, что очень важным звеном этой программы должно быть создание условий для значительного повышения уровня информированности населения по данному вопросу. Обеспечить высокую степень информированности населения можно через программу полового воспитания школьников, включив в эту программу раздел по влиянию тиреоидной функции на состояние репродуктивной системы женщины и когнитивную функцию ребенка, а также через средства массовой информации.

Хорошо информированная женщина фертильного возраста, планирующая беременность, будет озабочена тем, что наличие у нее зоба и(или) недостаточное потребление ею йода может привести к нарушению репродуктивной функции и рождению нездорового ребенка. Она будет знать, что на фоне беременности и кормления ребенка грудным молоком потребность в йоде значительно повышается и что в этот период жизни наряду с йодированной солью следует дополнительно принимать дозированные препараты калия йодида. Эти сведения будут активно мотивировать женщину на обследование тиреоидной функции, систематическое проведение профилактических мероприятий и при выявлении тиреоидной недостаточности — лечение тиреоидными препаратами.

Известно, что наиболее часто зоб формируется на фоне пубертатного периода и чаще у лиц женского пола. Следовательно, девочки с увеличенной ЩЖ в отсутствие системы своевременного выявления и лечения зоба у детей пополняют ряды женщин фертильного возраста с достаточно длительно существующим зобом, компенсаторные возможности которого весьма ограничены. В силу этих причин девочки с зобом должны рассматриваться как пациентки группы риска по формированию у них гипотироксинемии на фоне беременности в будущем, и вопросы лечения зоба у девочек-подростков должны быть признаны приоритетным направлением в тиреоидо-

логии. Высокий уровень информированности населения по вопросу влияния тиреоидного статуса беременной женщины на состояние интеллектуального развития ребенка будет мотивировать этих девочек (их родителей) на своевременное обращение к эндокринологу с целью своевременного выявления и лечения у них возможной тиреоидной патологии. Это позволит значительно уменьшить распространенность зоба среди женщин фертильного возраста и, следовательно, риск рождения детей с низким уровнем интеллектуального развития. Безусловно, для успешного решения этого важного вопроса необходимо улучшить качество диспансеризации подростков. С этой целью участие в команде, проводящей диспансеризацию школьников, детского эндокринолога следует признать обязательным.

Таким образом, асимптоматическая гипотироксинемия, которая может иметь место у пациентов с клинически эутиреоидным зобом, является основной причиной формирования разнообразных патологических состояний, в том числе ментальных нарушений (ИДЗ). Частота и тяжесть тиреоидной недостаточности на фоне зоба зависят от многих причин: тяжести йодного дефицита и антропогенной нагрузки в регионе, длительности существования зоба, нозологического варианта зоба (АИТ или эндемический зоб), генетических возможностей ЩЖ к компенсаторным реакциям и др. Следовательно, профилактика ИДЗ должна предусматривать организацию системы мероприятий, которая будет способна предотвратить развитие зоба (йодная профилактика, улучшение экологической обстановки), а также обеспечить лечение зоба на стадии клинического эутиреоза и в первую очередь у женщин фертильного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина И. Л., Седов В. Ю., Бишарова Г. И. // Реф. сб. Клини. эндокринология. — 2002. — № 5. — С. 1—5.
2. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526—534.
3. De Escobar G. M., Odregon M. J., Escobar del Rey F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3975—3987.
4. Delange F., Van Onderbergen A., Shabana W. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. 180—196.
5. Delange F. // Postgrad. Med. J. — 2001. — Vol. 77, N 906. — P. 127—220.
6. Dussault J. H. // The Thyroid and Age: Merck European Thyroid Symposium. — Italy, 1998. — P. 29—35.
7. Glinioer D. // The Thyroid and Environment: Merck European Thyroid Symposium. — Budapest, 2000. — P. 121—133.
8. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341, N 8. — P. 549—555.
9. Klein R. Z., Mitchell M. L. // Hormone Res. — 1999. — Vol. 52. — P. 55—59.
10. Klein R. Z., Sargent J. D., Larsen P. R. et al. // J. Med. Screen. — 2001. — Vol. 8, N 1. — P. 18—20.
11. Mirabella G. M., Feig D., Astzalos E. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13, N 2. — P. 191—194.
12. Obregon M. J., Calvo R. M., Escobar del Rey F., De Escobar H. M. // The Thyroid and Age: Merck European Thyroid Symposium. — Italy, 1998. — P. 49—73.
13. Sampson D., Pickard M. R., Sinha A. K. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 167, N 3. — P. 439—445.
14. Vilsma T., De Vijlder J. J. M. // The Thyroid and Age: Merck European Thyroid Symposium. — Italy, 1998. — P. 39—47.
15. Wada K., Kazukawa I., Someya T. et al. // Endocr. J. — 2000. — Vol. 47. — Suppl. — P. 133—135.
16. Yasuda T., Ohnishi H., Wataki K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 8. — P. 2630—2632.

Поступила 11.10.02

♦ ОБЗОРЫ

© МЕЙРАМОВА А. Г., 2003

УДК 616.379-008.64-092.9

А. Г. Мейрамова

ДИАБЕТОГЕННЫЕ ЦИНКСВЯЗЫВАЮЩИЕ β -ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Лаборатория диабетологических исследований. Караганда

Более 60 лет тому назад Д. Скотт и А. Фишер выделили инсулин из поджелудочной железы в виде цинк-инсулинового комплекса, предположив, что ионы цинка обуславливают физиологическую активность инсулина [15]. Интерес к этой проблеме возрос после того, как эти авторы сообщили в 1938 г., что в поджелудочной железе умерших больных диабетом общее количество цинка не превышало 50% от его содержания в поджелудочной железе здоровых лиц [16], обнаружив при этом 0,07 мг цинка на 1 кг массы поджелудочной железы у больных диабетом по сравнению с 0,14 мг/кг у здоровых лиц. Аналогичные результаты получили J. Eisebrandt и соавт. [17]. Значительные количества цинка были выявлены в поджелудочной железе у здоровых лиц, многих птиц, млекопитающих и земноводных [18–20, 24]. В 1942–1943 гг. К. Окамото сообщил о наличии в β -клетках большого количества ионов цинка [22, 23]. Согласно существующим представлениям, цинк принимает участие в процессах депонирования инсулина в β -клетках [64]. Отмечена пропорциональная зависимость между содержанием цинка в β -клетках и количеством инсулина в их цитоплазме. При уменьшении количества депонированного инсулина снижается и количество цинка в β -клетках [26]. Известно, что цинк участвует в процессах образования гексамера проинсулина, а также способствует кристаллизации инсулина [65].

Содержание цинка в β -клетках заметно уменьшается при экспериментальном диабете независимо от того, какими причинами он был вызван [24–28]. Цинк способен накапливаться в ткани поджелудочной железы. Введение его в организм сопровождается увеличением его общего содержания в поджелудочной железе в 4–20 раз [29]. Только 0,3% от введенного в организм цинка способно аккумулироваться в поджелудочной железе крыс с аллоксановым диабетом, тогда как у интактных животных эта величина составляет 2,6% [30]. К. Окамото и Н. Kawanishi подтвердили с помощью метода электронной гистохимии, что в β -клетках ионы цинка локализуются в β -гранулах, представляющих собой депонированную форму инсулина [31, 32], а S. Yokoh и соавт. [33] показали, что цинк концентрируется в центральной части гранул, на периферии и частично в оболочке β -гранул.

Ионы цинка, содержащиеся в цитоплазме β -клеток, имеют координационное число, равное 4 и 6, и способны вступать во взаимодействия с рядом веществ, обладающих способностью образовывать с ними не обычные соли на основе валентных свя-

зей, а комплексные соединения, в которых атом цинка прочно закрепляется между несколькими соседними атомами, образуя хелатные соединения посредством более прочных ковалентных гибридных связей [80]. По способности к комплексообразованию цинк значительно превосходит металлы главной группы.

Диабетогенные цинк-связывающие соединения и возможная роль процессов комплексообразования с цинком в патогенезе диабета человека

Дитизон. Дитизон (дифенилтиокарбазон) является одним из наиболее сильных комплексообразующих соединений. Он способен образовывать окрашенные в различные оттенки красного цвета соединения с 18 металлами. Особую тропность дитизон проявляет по отношению к ионам цинка, с которым быстро связывается, образуя комплекс состава 2:1. Дитизон в организме не образуется и возможности поступления его извне весьма ограничены, поскольку реально с ним могут сталкиваться в отдельных случаях лишь химики-аналитики.

В 1949 г. К. Окамото впервые получил экспериментальный диабет путем введения дитизона кроликам [34]. Позднее Н. Maske [35] предложил прижизненный метод выявления ионов цинка в β -клетках, основанный на способности дитизона образовывать пурпурные гранулы дитизоната цинка после инъекции раствора дитизона. Было отмечено, что диабет, вызываемый дитизоном, сопровождается образованием в цитоплазме β -клеток гранул дитизоната цинка. В случае, если гранулы по каким-либо причинам не образовывались, диабет у животных никогда не развивался. С помощью этой методики цинк был обнаружен в островках кроликов, человека, крыс, свиней, мышей, собак, лошадей, голубей, лягушек и некоторых видов рыб, исключая морских свинок, β -клетки которых не содержат цинка [36–41]. Как было установлено позднее, дитизон не способен вызывать формирование в β -клетках поджелудочной железы морских свинок гранул дитизоната цинка и соответственно диабет у них не развивается [42]. С помощью методов спектрального анализа было доказано, что спектр поглощения пурпурных гранул, образующихся в β -клетках после введения дитизона, идентичен спектру поглощения синтетического дитизоната цинка [10].

К. Окамото предположил, что механизмы диабетогенного действия дитизона заключаются в его способности образовывать в β -клетках комплексные соли с ионами цинка. Это предположение получило в последующем многочисленные подтверждения. В первую очередь было подтверждено, что после введения дитизона диабет развивается только в том случае, если в β -клетках образуются ярко-красные гранулы дитизоната цинка, которые плотно заполняют цитоплазму клетки. Исследование в динамике процессов взаимодействия островкового цинка с дитизоном показало, что через 30 мин количество гранул в β -клетках начинает постепенно снижаться. Через 1 ч у мышей и через 1,5–2 ч у кроликов и других животных зернистость из островков полностью исчезает. Между тем при выключении кровообращения процесс исчезновения комплекса цинк—дитизон из цитоплазмы β -клеток значительно замедляется и через 3 ч в островках еще сохраняется 50–60% образовавшегося после введения дитизона комплекса цинк—дитизон [9, 10]. Принципиально важным представляется ответ на вопрос, вымывается ли связанный с дитизоном цинк из островков или этот комплекс в течение 1,5–2 ч распадается и цинк, освобождаясь от связи с дитизоном, остается в островках, будучи способным вновь вступать в реакцию с дитизоном с повторным образованием комплекса цинк—дитизон?

Было установлено, что при однократном введении диабетогенной дозы дитизона связывается практически все количество реакционноспособного цинка, содержащегося в β -клетках. В опытах на замороженных срезах интактных животных это было подтверждено следующим образом: сразу после образования в β -клетках комплекса цинк—дитизон последний экстрагировался с помощью хлороформа или четыреххлористого углерода, после чего обнаруживалась отрицательная гистохимическая люминесцентная реакция на цинк в β -клетках. Это свидетельствовало об отсутствии в цитоплазме β -клеток ионов свободного, непрореагировавшего с дитизоном цинка, поскольку в связанном виде он был экстрагирован из клеток. В случае, если данный комплекс после его формирования был бы элиминирован из β -клеток, реакционноспособный цинк в их цитоплазме также не обнаруживался бы. Между тем окрашенный в ярко-красный цвет комплекс цинк—дитизон из β -клеток постепенно исчезал, а содержание свободных ионов цинка в β -клетках при этом также постепенно возрастало, достигая максимума через 1,5–2 ч, т. е. к моменту полного исчезновения из цитоплазмы β -клеток комплекса цинк—дитизон. Это подтверждалось с помощью строгоспецифичной люминесцентной реакции на цинк, выявлявшей к моменту полного исчезновения комплекса цинка с дитизоном обычные количества ионов этого металла в β -клетках, который вновь вступал в реакцию с дитизоном. Таким образом, было подтверждено, что связывающийся с дитизоном островковый цинк к концу 2-го часа в результате расщепления хелата полностью освобождается, готов вновь взаимодействовать с ним и взаимодействует повторно как минимум 3–4 раза [9, 10].

Исследование результатов воздействия на клетку комплекса цинк—дитизон позволило установить, что первые изменения в виде появляющихся небольших очагов опустошения цитоплазмы β -клеток начинают развиваться уже через 5 мин после образования комплекса в клетке. Более детальное выявление начальных изменений с помощью метода электронной микроскопии позволило установить, что в первую очередь повреждаются оболочки β -гранул, которые вслед за этим разрушаются, давая начало формированию небольших очагов опустошения цитоплазмы. Первоначально формируются единичные очаги, каждый из них возникает на месте 2–4 разрушенных гранул [1, 3, 12]. Через 15–20 мин размеры этих зон существенно увеличиваются, достигая 30–40% от общей поверхности среза β -клетки. Наконец, через 1–2 ч практически весь клеточный матрикс разрушается, а зона опустошения, в которой сохранились небольшие обрывки цитоплазмы с поврежденными органоидами, занимает большую часть клетки [1, 12].

Цинк содержится также в сетчатке глаза, и введение дитизона кроликам ведет к образованию гранул комплекса цинк—дитизон в сетчатой оболочке, что часто сопровождается развитием слепоты у животных, причем последняя возникает практически одновременно с возникновением диабета, не являясь, вероятно, его следствием [3].

Таким образом, в принципиальном плане была подтверждена цинковая теория патогенеза экспериментального диабета, вызываемого химическими комплексообразующими соединениями, предложенная в 1959 г. К. Окамото. Между тем эта теория не объясняет конкретных механизмов развития диабета в результате образования комплексов диабетогенного вещества с цинком. Позднее были выдвинуты предположения, согласно которым диабетогенное вещество связывает в β -клетках цинк активных центров цинксодержащих ферментов, приводя к их инактивации, что в последующем в конечном итоге могло бы служить одной из причин развития диабета. Однако это предположение не получило в дальнейшем подтверждения. Известно, кроме того [80], что металлсодержащие ферменты обычно удерживают катионы металла очень прочно, так что в большинстве случаев металл не удается вывести из молекулы фермента и даже очень сильные комплексообразователи, проникая в клетки, не способны с ним связываться. Предполагалось также, что цинк, связываясь с диабетогенным веществом, затем в виде комплекса элиминирует из β -клеток. И эта гипотеза в последующем не подтвердилась, так как было доказано, что в течение 1–2 ч диабетогенный комплекс из β -клеток не элиминирует, а полностью распадается в них, причем цинк остается в цитоплазме β -клеток. Более того, позднее было установлено, что практически полная мобилизация цинка из β -клеток, осуществляемая на протяжении длительного времени с помощью сахаропонижающих препаратов, не сопровождается какими-либо изменениями со стороны β -клеток [2].

Производные 8-оксихинолина. В 1947 г. А. Albert сообщил, что 8-оксихинолин, который в обычных условиях является нетоксичным веществом, в при-

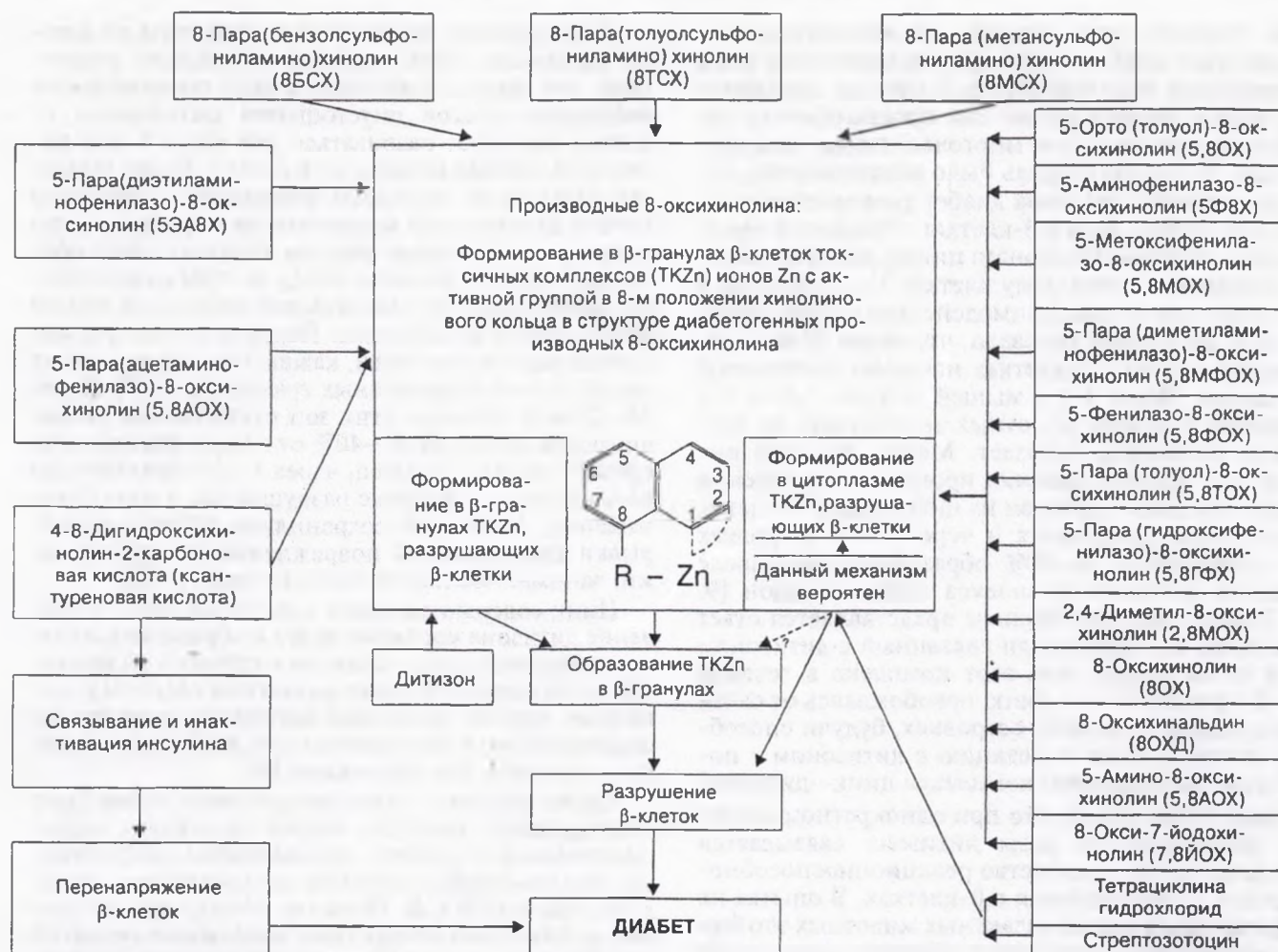


Рис. 1. Производные 8-оксихинолина, вызывающие экспериментальный диабет.

сутствии ионов металлов и в первую очередь цинка становится токсичным для клеток тканей. Было установлено, что это явление обусловлено тем, что в присутствии ионов металлов 8-оксихинолин формирует с ними комплексные соединения, которые и оказывают неблагоприятное влияние [80]. Изучая токсичность 8-оксихинолина в отношении β -клеток, К. Окамото [25, 36] установил, что введение его животным сопровождается развитием у них экспериментального диабета. Развивая исследования в этом направлении, К. Окамото обнаружил, что 18 производных этого соединения и 8-оксихинальдина способны при однократной инъекции вызывать быстрое развитие тяжелого диабета у экспериментальных животных [72]. Было отмечено, что все эти вещества имеют в положении 8 хинолинового кольца активную группу OH^- либо другие, содержащие атомы серы или кислорода. Шесть изомеров 8-оксихинолина, не имевших в этом положении такой группы, не были способны образовывать комплексные соли с цинком и диабетогенными свойствами не обладали [48]. Экспериментальный оксихинолиновый диабет способны вызывать следующие производные 8-оксихинолина: 8-пара(толуолсульфонилиамино)хинолин, 8-пара(бензолсульфонилиамино)хинолин, 8-пара(метансульфо-

ниламино)хинолин, 5-пара(ацетаминофенилазо)-8-оксихинолин, 8-гидроксихинальдин, 5-амино-8-гидроксихинолин и др. (рис. 1). Введение этих веществ в дозах 30–100 мг/кг сопровождается в течение 1–3 дней развитием тяжелого диабета с избирательным разрушением β -клеток, повышением уровня глюкозы крови до 15–30 ммоль/л и развитием ярко выраженных дегенеративных изменений в островках, типичных для картины экспериментального диабета [43–47]. Характерна динамика уровня глюкозы крови. Через некоторое время после инъекции наблюдается повышение ее уровня в крови, которое затем сменяется гипогликемией, что связывается с быстрым разрушением β -клеток и освобождением из них депонированного инсулина. Наконец, приблизительно через 1 сут устанавливается гипергликемия, имеющая окончательный характер.

Известно, что наиболее устойчивые комплексные соединения формируются в случае, если атом металла закрепляется между двумя атомами азота, серы или кислорода, входящих в состав молекулы комплексобразующего вещества. Дальнейшее изучение механизмов действия диабетогенных дериватов 8-оксихинолина показало, что только его производные, имеющие в положении 8 хинолино-

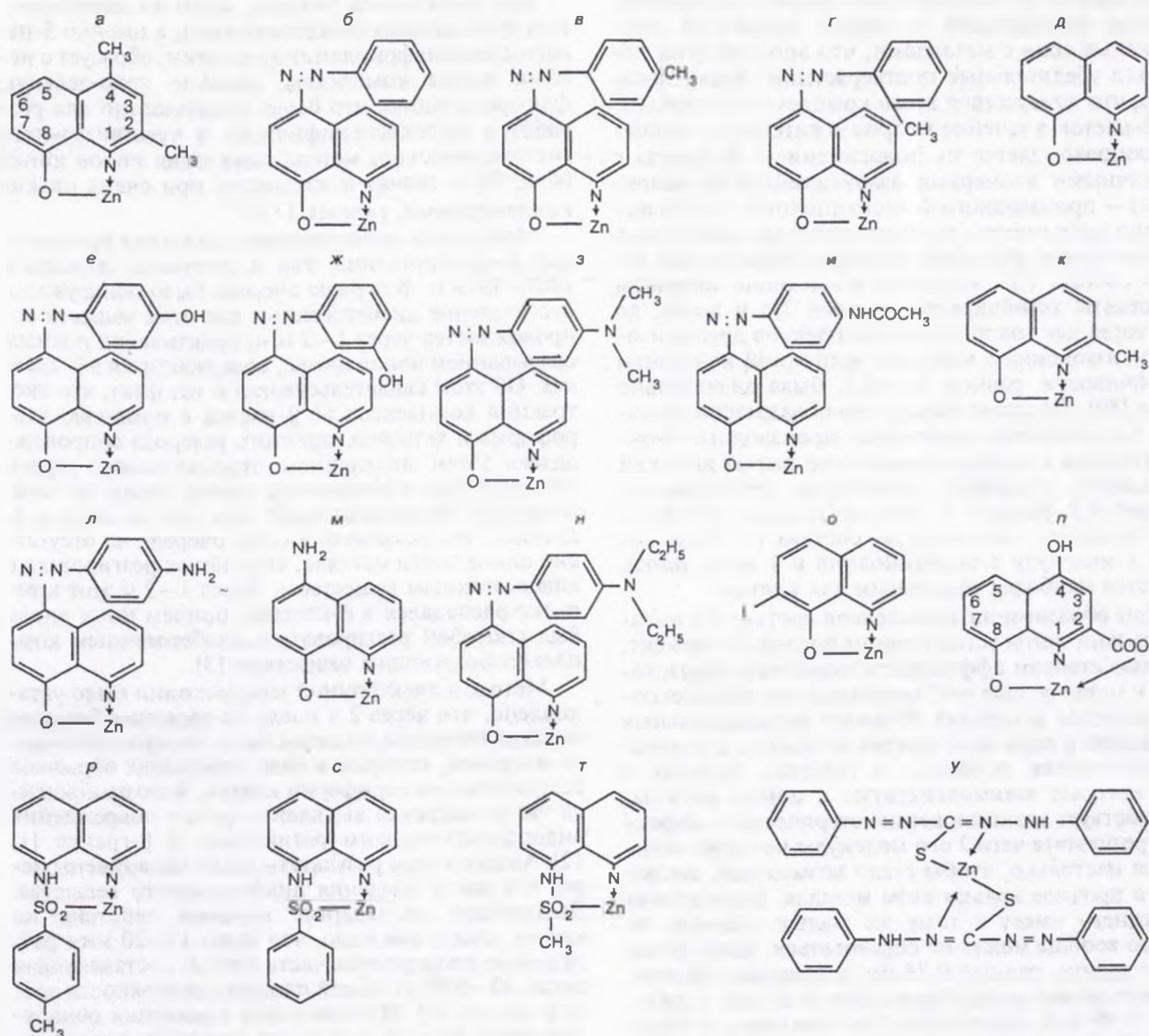


Рис. 2. Комплексные соли диабетогенных β -цитотоксических комплексообразующих веществ с ионами цинка.

а — 2,4-диметил-8-оксиксантилин, 35 мг/кг; б — 5-фенилазо-8-оксиксантилин, 20 мг/кг; в — 5-пара (толуол)-8-оксиксантилин, 20 мг/кг; г — 5-орто(толуол)-8-оксиксантилин, 40 мг/кг; д — 8-оксиксантилин, 50–60 мг/кг; е — 5-пара (гидроксифенилазо)-8-оксиксантилин, 20 мг/кг; ж — 5-мета (гидроксифенилазо)-8-оксиксантилин, 30 мг/кг; з — 5-пара (диметил-аминофенилазо)-8-оксиксантилин, 45 мг/кг; и — 5-пара (ацетиламинофенилазо)-8-оксиксантилин, 5 мг/кг; к — 8-оксиксантилин, 10 мг/кг; л — 5-пара (аминофенилазо)-8-оксиксантилин, 10 мг/кг; м — 5-амино-8-оксиксантилин, 30 мг/кг; н — 5-пара (диэтиламинофенилазо)-8-оксиксантилин, 40 мг/кг; о — 8-окси-7-йодксантилин, 50–60 мг/кг; п — 4,8-дигидроксиксантилин-2-карбоновая кислота; р — 8-пара(толуолсульфониламино) ксантилин, 40–50 мг/кг; с — 8-пара(бензолсульфониламино) ксантилин, 30–100 мг/кг; т — 8-пара(метансульфониламино) ксантилин, 40–81 мг/кг; у — дифенилтиокарбазон, 45–50 мг/кг.

вого кольца гидроксильную или иную химическую группу, содержащую атомы S, N или O, способные вызывать диабет. Атом цинка при этом фиксируется между атомами S или O в положении 8 и атомами N или O в положениях 1 или 2. Более того, было показано, что экстракция этих групп из положения 8 сопровождалась полной утратой диабетогенных свойств диабетогенным веществом. Образование хелатных соединений атомами кислорода и азота комплексообразующих соединений с металлами происходит обычно в тех случаях, когда получают 5- или 6-членные кольца [80]; 5-членные кольца являются гораздо более устойчивыми. Если в образовании хелатов участвуют и атомы серы, то наиболее прочными являются 4-членные кольца. Известно, что производные 8-оксиксантилина образуют

4-членные кольца, в формировании которых в ряде случаев участвуют атомы серы. Электроны неподеленной пары смещаются от донора — атома азота в положении 1 к атому цинка (рис. 2).

Основываясь на данных, полученных А. Albert, G. Zentmyer предположил, что токсический эффект 8-оксиксантилина обусловлен его способностью связывать и выводить из β -клеток ионы металлов [49]. Позднее, однако, было показано, что длительная мобилизация цинк-инсулинового комплекса из β -клеток, вызываемая сульфаниламидными сахаропонижающими препаратами, не оказывала отрицательного влияния на состояние и функцию β -клеток, которая в полном объеме восстанавливалась после прекращения действия препарата. S. Rubbo и A. Albert [50] установили, что токсиче-

ский эффект 8-оксихинолина связан с его способностью формировать в клетке токсичные комплексы соли с металлами, что впоследствии получило убедительные подтверждения. Было показано, что присутствие этого комплекса в цитоплазме β -клеток в течение непродолжительного времени сопровождается их повреждением. В опытах с различными изомерами азаоксихинолина (азаоксина) — производного 8-оксихинолина — была выявлена зависимость, согласно которой наибольшей токсичностью обладают изомеры, образующие хелаты состава 1:1 с металлом и имеющие логарифм константы устойчивости, равный 7,6 и выше, до 9,4, тогда как токсичность комплексов других изомеров азаоксина с меньшей величиной константы устойчивости, равной 5,8—6,7, была значительно ниже [80]. Показано также, что обладающие высокой токсичностью комплексы производных 8-оксихинолина с ионами цинка тоже имеют высокий показатель логарифма константы устойчивости, равный 8,5. Позднее G. Weitzel и соавт. [55] было подтверждено, что комплекс состава 1:1, содержащий 1 молекулу 8-оксихинолина и 1 атом цинка, является наиболее токсичным для клеток.

При образовании комплексов состава 2:1 показатель константы устойчивости последних зависит, помимо степени аффинности комплексообразователя к металлу, еще от 2 характеристик комплексообразователя и металла. Наличие дополнительных радикалов в пара-положениях молекулы комплексообразователя, особенно в участках, близких к тем, которые взаимодействуют с ионом металла, способствует возникновению стерического эффекта, в результате чего 2 его молекулы не могут сблизиться настолько, чтобы стало возможным заключить в прочное кольцо атом металла. Если катион последнего имеет к тому же малый диаметр, то кольцо вообще может не образоваться. Атом цинка имеет радиус, равный 0,74 нм, и занимает срединное положение между бериллием (0,31 нм) и рубидием (1,49 нм), практически не отличаясь от никеля (0,72 нм) и кобальта (0,74 нм). Высокая прочность комплекса цинк—дитизон состава 2:1 обусловлена пространственной вытянутостью молекулы дитизона и расположением 2 фенольных колец на концах молекулы, что не мешает атомам серы и азота, расположенным в центре молекулы дитизона, вплотную сблизиться с атомом цинка. Кроме того, атом цинка заключен между двумя атомами азота и серы, по отношению к которой аффинность цинка очень высока и несколько превышает аффинность ионов этого металла к кислороду. Наконец, в сопряжении участвуют 2 молекулы дитизона, имеющие суммарно большое количество двойных связей. Что касается комплексов состава 1:1 с производными 8-оксихинолина, то их прочность обусловлена как большим количеством двойных связей в молекуле комплексообразователя, так и формированием 4-членного кольца. Кроме того, у производных 8-аренсульфониламинохинолинов в сопряжении участвует атом серы. Дополнительную прочность комплексу цинк—ксантуреновая кислота придает заключение атома цинка между двумя атомами кислорода.

Как выяснилось позднее, одно из диабетогенных производных 8-оксихинолина, а именно 8-пара(толуолсульфониламино)хинолин, образует с ионами цинка комплексы, дающие ярко-зеленую флюоресценцию, что было использовано для разработки высокоспецифичного и чувствительного гистохимического метода выявления ионов цинка [4, 6, 78] в тканях и жидкостях при очень низких концентрациях, равных $1 \cdot 10^{-8}$.

Механизмы диабетогенного действия производных 8-оксихинолина, как и дитизона, изучали в 1967—1976 гг. В первую очередь было обнаружено, что введение диабетогенных доз этих веществ сопровождается через 1—2 мин практически полным связыванием ионов цинка, содержащихся в β -клетках. Об этом свидетельствовал и тот факт, что экстракция комплексов из β -клеток с помощью хлороформа и четыреххлористого углерода сопровождалась затем появлением отрицательной, строго специфичной в отношении ионов цинка гистохимической люминесцентной реакции на цинк в β -клетках, что указывало в свою очередь на отсутствие ионов этого металла, способных реагировать с диабетогенным веществом. Через 1—2 ч этот комплекс распадался в β -клетках, причем цинк вновь был способен реагировать с диабетогенным комплексообразующим веществом [3].

Методом электронной микроскопии было установлено, что через 2 ч после их введения большая часть цитоплазмы β -клеток была лишена клеточного матрикса, который в виде небольших обрывков сохраняется на периферии клетки. В сохранившейся части матрикса выявлены грубые повреждения эндоплазматического ретикула и β -гранул [1, 12]. Аналогичные результаты были обнаружены через 1 ч после введения диабетогенного вещества. Дальнейшее сокращение времени действия на клетки хелата показало, что через 15—20 мин разрушению подвергается часть клеток, составляющая около 30—50% от общей площади поверхности среза β -клеток [3]. Минимальные изменения обнаруживаются через 5 мин после введения: повреждается очень небольшая площадь клеточного матрикса, составляющая около 3—5% поверхности клетки, причем повреждения обнаруживались лишь со стороны β -гранул. Детальный анализ показал, что процесс разрушения β -клеток после введения диабетогенных веществ начинается с повреждения оболочек β -гранул, их последующего разрушения и формирования на месте 2—3 поврежденных гранул небольших очагов опустошения цитоплазмы. Сопоставляя эти результаты с данными о локализации ионов цинка в β -клетках, нельзя не обратить внимание на следующее совпадение: разрушение начинается с β -гранул, т. е. с разрушения ультраструктур, в которых концентрируется островковый цинк.

Сегодня считается подтвержденным, что в механизме диабетогенного действия 8-аренсульфониламинохинолинов и 5-арилазопроизводных 8-оксихинолина главное значение имеет образование комплексов с цинком состава 1:1 в β -гранулах с последующим их разрушением и развивающимися затем в течение первых 15—20 мин необратимыми деструктивными изменениями со стороны цито-

плазматических структур β -клеток. Что касается других диабетогенных производных 8-оксихинолина, очевидным является то, что избирательное повреждение β -клеток ими также связано с формированием в цитоплазме β -клеток токсичных комплексов с ионами цинка, однако вопрос о том, с каких структур начинается разрушение β -клеток применительно к данной группе хелаторов, пока никем не изучался.

Одним из производных 8-оксихинолина является 4,8-дигидротоксихинолин-2-карбоновая (ксантуреновая) кислота [51], впервые выделенная в 1935 г. Известно, что она является продуктом нарушенного обмена триптофана и усиленно образуется в организме в условиях дефицита витамина B_6 и вызванного им угнетения синтеза пиридоксаль-5-фосфата, недостаток которого угнетает нормальный обмен триптофана по серотониновому и кинурениновому путям, переключая его на образование кинуреновой и ксантуреновой кислот [52, 60], которые начинают обнаруживаться в моче. Усилению их образования способствует содержание животных на диете, обогащенной насыщенными жирными кислотами, казеином и триптофаном. Впервые ксантурениурия была выявлена у крыс, содержащихся на диете, обогащенной триптофаном в условиях дефицита витамина B_6 . Она исчезала из мочи при добавлении к пище витамина B_6 [56, 61]. Позднее она была обнаружена в моче собак, человека и морских свинок [53, 62, 66]. У больных диабетом среднего и пожилого возраста в моче обнаруживается как ксантуреновая, так и кинуреновая кислота [67, 68]. Дополнительное введение в организм пиридоксина сопровождается снижением уровня ксантурениурии, однако полной нормализации не происходит [67]. В экспериментальных условиях инъекция витамина B_6 сопровождается снижением уровня ксантурениурии до 2,03 мг/сут по сравнению с 8,42 мг/сут в контроле [14]. Повышенная ксантурениурия обнаруживается у беременных женщин. Введение 100 мг/кг а-триптофана беременным женщинам приводит к резко выраженной ксантурениурии на протяжении всего периода беременности, а введение пиридоксина сопровождается быстрым ее снижением. Имеются указания на то, что стресс стимулирует ускорение обмена триптофана по кинурениновому пути обмена, что сопровождается накоплением ксантуреновой кислоты. Впервые развитие ксантуренового диабета у мышей было вызвано инъекцией 200 мг/кг эндогенно синтезированной ксантуреновой кислоты [56]. Диета, обогащенная жирами, приводит к развитию ожирения в сочетании с повышенной ксантурениурией, достигающей у животных 2—3 мг/сут [73]. Гистологически обнаруживаются дегрануляция β -клеток, вакуолизация цитоплазмы, деструкция β -клеток и развитие гидропической дегенерации [13, 54, 55, 56]. Как и другие диабетогенные производные 8-оксихинолина, ксантуреновая кислота способна образовывать токсичные комплексы состава 1:1 с ионами цинка. Между тем механизмы ее действия представляются сегодня более сложными. Известно, что она, связываясь с инсулином, ведет к его инаktivации и последующему

перенапряжению β -клеток [57], что может послужить толчком к развитию диабета [63]. Нельзя исключать неблагоприятного воздействия кинуреновой и 8-оксихинальдиновой кислот, которые образуются в организме параллельно (хотя и в значительно меньших количествах) с ксантуреновой кислотой при нарушениях обмена триптофана и которые, не оказывая прямого диабетогенного действия, могут усугублять возникший диабет благодаря способности связывать инсулин.

Вместе с тем сегодня основной причиной развития диабета, вызываемого ксантуреновой кислотой, считается ее способность, так же как и способность дитизона и производных 8-оксихинолина, образовывать токсичные для β -клеток комплексы ксантуреновая кислота—цинк состава 1:1. В последнее время получены дополнительные подтверждения в пользу этого: в опытах с длительной мобилизацией цинк-инсулинового комплекса из β -клеток с помощью гликлазида и глибенкламида [75—79], которая предотвращает взаимодействие ксантуреновой кислоты с ионами цинка, развития экспериментального диабета у животных не наблюдали, несмотря на то, что повреждения отдельных β -клеток имели место.

О возможности предупреждения диабета, вызываемого комплексобразующими соединениями

При изучении вопроса о том, в течение какого минимального промежутка времени необходимо присутствие в цитоплазме β -клеток токсичных комплексов для того, чтобы вызвать развитие в них необратимых изменений, были проведены опыты с более сильным хелатообразователем, производным тиокарбаминовой кислоты — диэтилдитиокарбаматом натрия (ДДКН), который имеет более высокую аффинность в отношении цинка и способен вытеснять как дитизон, так и диабетогенные производные 8-оксихинолина из их комплексов с цинком, образуя с ним хелаты через группу NCS_2 , не обладающие диабетогенным действием. Аналогичные свойства имеют диметилдитиокарбаминовая кислота и ее производные. Благодаря этим свойствам производные карбаминовой кислоты с конца 50-х годов использовали при лечении отравлений тяжелыми металлами. Известно также, что ЭДТА и некоторые другие хорошо изученные хелаторы имеют высокую аффинность в отношении ионов цинка и константа устойчивости образующихся с ним хелатов составляет 13,1, тогда как константа стабильности с ионами магния, кальция и железа составляет 5,4, 7,3 и 10,9 соответственно [71]. В опытах на культуре изолированных островков ЭДТА, связываясь с цинком, предотвращала повреждающее действие стрептозотоцина [71].

Детальное изучение процессов взаимодействия островкового цинка с ДДКН позволило обнаружить, что введение его в дозе 250 мг/кг вызывает значительное ослабление положительной люминесцентной реакции на цинк в β -клетках, однако частично ионы цинка остаются несвязанными. Введение его в дозах, равных 500 и 1000 мг/кг, сопровождается отсутствием флюоресценции β -кле-

ток, что свидетельствует о полном связывании островкового цинка. В отличие от дитизона и производных 8-оксихинолина расщепление комплекса цинк—ДДКН происходит более медленно: через 10—12 ч после инъекции появляется лишь слабое свечение β -клеток, через 24 ч освобождается большая часть цинка и через 48 ч интенсивность флюоресценции β -клеток не отличается от контроля. Таким образом, ДДКН способен в дозах 500 мг/кг и выше как минимум на несколько часов блокировать островковый цинк [9, 10, 12]. Введение ДДКН в дозе 500 мг/кг за 0,1—6 ч до инъекции вышеназванных диабетогенных веществ в 100% случаев предотвращает связывание островкового цинка, что подтверждается гистохимически, и развитие диабета у животных после введения диабетогенных хелаторов в течение 10—12 ч [3]. Флюоресцирующий ярко-зеленым светом комплекс цинка с 8-ТСХ, а также пурпурные гранулы дитизоната цинка в этом случае не образуются и в β -клетках не обнаруживаются. Инъекция ДДКН через 15 мин после введения дитизона сопровождается полным вытеснением дитизона и производных 8-оксихинолина из их связи с цинком с формированием недиабетогенного комплекса металла с ДДКН, однако возникновение диабета предупреждается в этом случае лишь у 5% животных, тогда как у 95% он развивается. Если же ДДКН вводили через 5 мин после инъекции дитизона, последний полностью вытеснялся из его комплекса с цинком и диабет при этом предупреждался у 95—97% животных [12]. Введение же его через 2 ч после инъекции дитизона у всех животных не предотвращает развития диабета.

Таким образом, 15-минутного присутствия токсичного хелата в цитоплазме β -клеток достаточно для возникновения экспериментального диабета у животных. Формирующиеся затем гистологические изменения, характерные для картины диабета, являются следствием повреждений, развившихся в первые минуты действия диабетогенных хелатообразующих веществ.

Способность образовывать нетоксичные соединения с тяжелыми металлами, предупреждая развитие диабета, вызываемого комплексобразующими веществами, свойственна аминокислотам цистеину и глутатиону, имеющим в структуре сульфгидрильные группы, обладающие высокой тропностью по отношению к ионам цинка, свинца, кадмия и ртути. Считается, что посредством этих групп осуществляется формирование этими аминокислотами комплексных солей с цинком. Константа стабильности комплекса цинк—цистеин очень высока и составляет 17,1—18,2 [21]. Еще одна аминокислота — гистидин — формирует с цинком комплексы состава 2:1, имеющие необычно высокую константу устойчивости, логарифм которой равен 12, уступая при этом только цистеину. Способность формировать с металлами, в том числе с цинком, комплексы связана в отличие от других аминокислот с наличием в структуре гистидина имидазольного кольца [80].

Введение цистеина в дозе 1000 мг/кг предупреждает появление в β -клетках гранул цинк—дитизон и развитие диабета у всех животных в течение 6 ч;

через 12 ч диабет не развился у 6 из 8 животных и у половины животных, которым дитизон вводили через 24 ч после цистеина. Аналогичное предупреждающее действие цистеин оказывает и в отношении диабета, вызываемого производными 8-оксихинолина, в частности диабета, получаемого при введении 5-(диэтиламинофенилазо)-8-оксихинолина. Аминокислота серин, имеющая такое же строение, как и цистеин, но содержащая вместо сульфгидрильной группы гидроксильную, диабетогенного действия не оказывает.

Предупреждает развитие диабета и другая аминокислота — восстановленный глутатион. Предварительное ее введение в дозе 1000 мг/кг предупреждает развитие дитизонного диабета у всех подопытных животных: уровень гликемии остается в пределах нормальных значений и отсутствуют какие-либо изменения со стороны гистоструктуры островковых клеток. При окислении восстановленного глутатиона 2 его молекулы соединяются в 1 с образованием дисульфидной связи, т. е. сульфгидрильные группы в процессе окисления превращаются в дисульфидную связь. Введение животным окисленного глутатиона в той же дозе не предупреждало развитие диабета у всех подопытных животных. Таким образом, инактивация или замена сульфгидрильных групп в молекулах цистеина и глутатиона сопровождаются полной утратой ими диабетогенных свойств [8]. Очевидное превентивное действие в отношении развития дитизонного диабета оказывает гистидин. Введение 1000 мг/кг солянокислого гистидина животным за несколько минут до дитизона предупреждало развитие диабета у большинства животных, а у половины из них диабет не развивался, если дитизон вводили через 0,5—1 ч [8].

Предотвращение связывания островкового цинка диабетогенными цинксвязывающими соединениями может быть осуществлено и другим способом — предварительным достаточно полным выведением из β -клеток островкового цинка в виде цинк-инсулинового комплекса с помощью сахаропонижающих сульфаниламидных препаратов [2]. После максимально полного выведения цинка, для чего требуется как минимум от 1 до 3 сут, введение дитизона или производных 8-оксихинолина не сопровождается образованием в островках хелатов с цинком и диабет у животных не развивается. Такой способ предупреждения развития диабета, вызываемого комплексобразующими веществами, является вполне приемлемым в случаях ожидаемого однократного поступления в организм диабетогенного вещества, что позволяет своевременно мобилизовать ионы цинка из β -клеток. Вместе с тем в других случаях, требующих длительной мобилизации цинк-инсулинового комплекса из β -клеток, данный подход не может считаться целесообразным, так как длительная мобилизация из β -клеток цинк-инсулинового комплекса является достаточно серьезным вмешательством в процессы нормальной регуляции деятельности β -клеток.

В последнее время получены данные о том, что стептозотонин, наиболее часто используемое соединение для получения экспериментального диабета, обладает комплексобразующими свойствами

и имеет особую тропность по отношению к цинку. Получены первые результаты, свидетельствующие о том, что повреждающее действие стрептозотоцина может быть предотвращено или ослаблено в условиях предварительного воздействия ЭДТА на островковые β -клетки или при конкурентном взаимодействии ЭДТА с ионами цинка, добавленными в питательную среду, содержащую изолированные панкреатические островки [71].

Исследование механизмов диабетогенного действия комплексообразующих веществ дитизона и изученных производных 8-оксихинолина имеет теоретическое значение, поскольку помогает более детально понять один из возможных механизмов развития сахарного диабета. Большинство этих веществ не способно образовываться в организме человека. Возможности поступления в организм дитизона весьма невелики в связи с тем, что контактировать с ним могут лишь ограниченное число химиков-аналитиков, поскольку он используется в аналитической химии при выявлении следов металлов. Кроме того, и дитизон, и диабетогенные дериваты 8-оксихинолина могут оказывать свое действие только при парентеральном введении в достаточных больших дозах, причем их растворы являются очень нестойкими и должны быть приготовлены и использованы перед введением. Возможности поступления в организм диабетогенных производных 8-оксихинолина также весьма ограничены. Отдельные фармакологические препараты для перорального применения содержат его дериваты, однако возможность их проникновения в кровь через кишечник представляется проблематичной. Тем не менее нельзя полностью исключить вероятность всасывания производных 8-оксихинолина в кишечнике, в связи с чем существуют рекомендации, касающиеся мер безопасности при использовании их в видах деятельности, связанных с их применением, рекомендации по применению препаратов, содержащих дериваты 8-оксихинолина, а также рекомендации по ограничению их производства, особенно тех, которые способны образовывать 4- и 5-членные комплексы с цинком, являющиеся наиболее токсичными для клеток. Из 18 диабетогенных производных 8-оксихинолина реально способна образовываться в организме человека при обменных нарушениях лишь ксантуреновая кислота.

В последние десятилетия возможности попадания в организм человека комплексообразующих веществ, среди которых имеются и обладающие диабетогенной активностью, значительно расширились. Необходимо упомянуть в первую очередь антибиотик тетрациклин, который является сильнейшим комплексообразующим соединением, образующим с ионами цинка комплексы состава 1:1 и 2:1, и имеет высокую константу устойчивости, равную 9 [80]. В высоких дозах он, действуя непосредственно на β -клетки, вызывает гиперплазию и развитие дегенеративных изменений в них. Противотуберкулезный препарат изониазид способен образовывать прочные 5-членные хелаты с ионами цинка. Возможно, существует какой-то параллелизм между этим обстоятельством и тем, что у больных туберкулезом, длительное время

лечившихся изониазидом, сахарный диабет развивается значительно чаще. Это вызывает тем больший интерес, если принять во внимание тот факт, что у таких больных уровень ксантуренурии часто бывает повышенным, вероятно, вследствие того, что изониазид является антагонистом пиридоксаль-5-фосфата [59].

Комплексообразующими свойствами обладает образующаяся в организме в результате окисления аскорбиновой кислоты дегидроаскорбиновая кислота, которая вызывает экспериментальный диабет у животных в результате прямого повреждающего воздействия на β -клетки [74]. У больных сахарным диабетом накопление ее в организме возрастает на фоне снижения количества аскорбиновой кислоты [69]. Комплексообразующими свойствами обладают оказывающие влияние на углеводный обмен мочегонные средства — производные бензотиадиазина. Имеются указания о переходе скрытого диабета в явный в условиях лечения гипотиазидом. У здоровых лиц на фоне лечения тиазидами нередко развиваются признаки диабета [70], а хлортиазид способен вызывать стойкую гипергликемию и в некоторых случаях глюкозурию у многих видов животных.

Отмечено, что диабетогенной активностью обладают те комплексообразующие вещества, которые способны образовывать в процессе хелации с цинком 4- или 5-членные кольца. Кроме того, диабетогенной активностью обладают соединения, имеющие не менее 4 двойных связей, участвующих в сопряжении. Наоборот, диабетогенной активности лишены вещества, не имеющие двойных связей либо имеющие 1—2 связи, способные к сопряжению.

Таковыми свойствами обладают производные диэтилдитиокарбаминовой и диметилдитиокарбаминовой кислот, цистеин, глутатион и гистидин. Образуемые ими хелатные комплексы с цинком не содержат в своей структуре 4- или 5-членные кольца и либо вообще не имеют в структуре двойных связей, участвующих в сопряжении, либо имеют не более 1—2 таких связей. Они не оказывают разрушающего действия на β -клетки, а наоборот, оказывают протективное действие в отношении развития диабета при введении диабетогенных комплексообразующих соединений. Между тем окончательно ответить на вопрос, почему комплексы цинк—производные дитиокарбаминовой кислоты не оказывают повреждающего влияния на клетки, сегодня не представляется возможным. Отсутствие способности у них образовывать 4- или 5-членные кольца с цинком при наличии нескольких двойных связей, участвующих в сопряжении, является установленной закономерностью, но еще не доказательством того, что именно эта особенность хелаторов обуславливает отсутствие токсичности таких комплексов для клеток.

Приведенные выше данные, а также то обстоятельство, что возможности поступления в организм человека диабетогенных комплексообразующих веществ в виде лекарственных препаратов и иными путями в последние десятилетия значительно расширились, заставляют обратить внимание на эту группу веществ как на одну из возможных причин

развития сахарного диабета у человека. Значение такой возможности еще более возрастает, если учесть, что панкреатические β -клетки человека отличаются высоким содержанием ионов цинка, способного реагировать с диабетогенными комплексообразующими соединениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бавельский З. Е., Зумеров Е. Л. // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 1. — С. 65–69.
2. Бавельский З. Е., Мейрамов Г. Г. // Биология растений и животных. — Караганда, 1976. — С. 119–123.
3. Мейрамов Г. Г., Труханов Н. И. // Труды КарГУ. — 1975. — Вып. 2. — С. 263–267.
4. Красавин И. А., Бавельский З. Е., Лазарис Я. А., Дзиомко В. М. // Пробл. эндокринол. — 1969. — № 3. — С. 102–105.
5. Лазарис Я. А., Бавельский З. Е. // Пат. физиол. — 1970. — № 2. — С. 44–48.
6. Лазарис Я. А., Дзиомко В. М., Красавин И. А. // Пробл. эндокринол. — 1968. — № 4. — С. 107–111.
7. Лазарис Я. А., Лазарис А. Я. // Там же. — 1967. — № 3. — С. 75–81.
8. Лазарис Я. А., Лазарис А. Я. // Пат. физиол. — 1967. — № 7. — С. 45–48.
9. Лазарис Я. А., Мейрамов Г. Г. // Бюл. экспер. биол. — 1974. — № 3. — С. 19–22.
10. Лазарис Я. А., Мейрамов Г. Г. // Пробл. эндокринол. — 1974. — № 5. — С. 90–94.
11. Лапин В. И., Мейрамов Г. Г., Сатосин В. Ф., Корчин В. И. // Пат. физиол. — 1973. — № 4. — С. 36–40.
12. Мейрамов Г. Г., Труханов Н. И. // Пробл. эндокринол. — 1975. — № 6. — С. 92–95.
13. Мейрамов Г. Г., Конерт К.-Д., Андреева А. П. // Бюл. экспер. биол. — 1997. — № 6. — С. 669–772.
14. Шарафетдинов Х. Х. и др. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 1. — С. 13–15.
15. Scott D. A., Fischer A. M. // J. Pharm. Exp. Ther. — 1935. — Vol. 55. — P. 206–221.
16. Scott D. A., Fischer A. M. // J. Clin. Invest. — 1938. — Vol. 17. — P. 725–728.
17. Eisenbrandt J., Sienz M., Wegel F. // Medizin und Chemie. — 1942. — N 8. — S. 259–296.
18. Voigt G. E. // Virchows Arch. Path. Anat. — 1959. — N 4. — P. 295–323.
19. Voinar A. // Biological Role of Microelements in Organism of Human and Animals. — 1960. — P. 311–365.
20. Galabova R., Petkov P., Kolev J. // Acta Histochem. — 1971. — N 2. — P. 335–342.
21. Weitzel G., Buddecke E., Kraft D. // Angew. Chem. — 1956. — N 17–18. — P. 566–572.
22. Okamoto K. // Liver. — 1942. — Vol. 32. — P. 99–105.
23. Okamoto K. // Ibid. — 1943. — Vol. 33. — P. 247–252.
24. Schmidt R., Rautschke R. // Acta Histochem. — 1964. — Vol. 17. — P. 302–313.
25. Okamoto K. // Kyoto J. Med. — 1951. — N 1. — P. 77–88.
26. Maske H. // Acta Neuroveget. — 1953. — Vol. 2, N 2. — P. 96–104.
27. Maske H., Weingas K. // Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. — 1957. — Vol. 230. — P. 406–420.
28. Voigt G. // Acta Pathol. Microbiol. Scand. — 1957. — Vol. 41. — P. 81–88.
29. Miller W., Kincaid R., Neathery M. et al. // Trace Elem. Metab. Man Anim. — 1978. — P. 175–178.
30. Lowry P., Baldwin R., Harrington. // Science. — 1954. — Vol. 119. — P. 219–220.
31. Kawanishi H. // Endocrinol. Jap. — 1966. — Vol. 13, N 4. — P. 384–408.
32. Okamoto K., Kawanishi H. // Ibid. — N 3. — P. 305–318.
33. Yokoh S., Aoji O., Matsuno Z., Yoshida H. // Diabetologia. — 1969. — Vol. 5. — P. 137–142.
34. Okamoto K. // Acta Sch. Med. Univ. Kyoto. — 1949. — Vol. 27, N 1. — P. 43–65.
35. Maske H. // Experientia. — 1955. — Vol. 11, N 3. — P. 122–128.
36. Okamoto K., Fujiwara T., Sukenary K., Fukutomi H. // Trans. Soc. Pathol. Jap. — 1951. — Vol. 40. — P. 150–153.
37. Wolff H., Maske H., Stampfl B., Baumgarten F. // Klin. Wschr. — 1951. — N 39–40. — S. 670–671.
38. Wolff H., Ringleb D. // Naturwissenschaften. — 1954. — Bd 41, N 11. — S. 260–261.
39. Stampfl B. // Acta Histochem. — 1959. — Vol. 8. — P. 406–447.
40. Stampfl B. // Verh. Dtsch. Ges. Path. — 1959. — Bd 42. — S. 137.
41. Mager M., McNary W., Lionetti F. // J. Histochem. Cytochem. — 1953. — N 1. — P. 493.
42. Okamoto K. // Tohoku J. Exp. Med. — 1955. — Vol. 61. — Suppl. 3. — P. 1–61.
43. Kadota I. // J. Lab. Clin. Med. — 1950. — Vol. 35. — P. 568–591.
44. Kadota I., Abe T. // Ibid. — 1954. — Vol. 43. — P. 375–385.
45. Fujiwara T. // Bull. Kobe Med. Coll. — 1954. — Vol. 4. — P. 1091–1131.
46. Uemura T. // Ibid. — 1956. — Vol. 7. — Suppl. 1. — P. 1–25.
47. Ichioka T. // Kobe J. Med. Sci. — 1958. — Vol. 4, N 2. — P. 63–80.
48. Albert A., Rubbo S. // Br. J. Exp. Pathol. — 1947. — Vol. 28. — P. 69–70.
49. Zenitmyer G. // Science. — 1944. — Vol. 100. — P. 294.
50. Rubbo S., Albert A. // Br. J. Exp. Pathol. — 1950. — Vol. 31. — P. 425–428.
51. Musajo S. // Atti Accad. Lincei. — 1935. — Vol. 21. — P. 368–370.
52. Lepkovsky S., Roboz E. // J. Biol. Chem. — 1943. — Vol. 149. — P. 195–201.
53. Kandori F., Fujinaga Y. // Yonago Acta Med. — 1959. — N 3. — P. 146.
54. Kotake Y. // Clin. Chem. — 1957. — N 3. — P. 442–456.
55. Weitzel G., Buddecke E., Kraft D. // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. — 1954. — Bd 298. — S. 169–184.
56. Kotake Y., Inada T. // J. Biochem. — 1953. — Vol. 40, N 3. — P. 287–289.
57. Murakami E. // Ibid. — 1968. — Vol. 63. — P. 573–577.
58. Clark S., Borland K., Sherman S. et al. // Cell Transplant. — 1994. — Vol. 3, N 4. — P. 299–306.
59. Prince S., West A. // J. Pharmacol. — 1960. — Vol. 12, N 10. — P. 617–623.
60. Garattini G., Valzetti L. // N. Y. St. J. Med. — 1965. — Vol. 65, N 11. — P. 75–81.
61. Zartman E., Barnes A. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1955. — Vol. 70, N 3. — P. 645–649.
62. Montenero P. // Arch. Stud. Fisiopatol. Ricambio. — 1960. — Vol. 24, N 3–4. — P. 285–289.
63. Ueda T., Goda K., Mori T. et al. // J. Biochem. — 1977. — Vol. 82. — P. 67–72.
64. Andersson T., Betgren P., Flatt P. // Horm. Metab. Res. — 1980. — Vol. 12. — P. 275–276.
65. Emdin S., Dodson G., Cusfield J., Cusfield S. // Diabetologia. — 1980. — Vol. 19. — P. 174–182.
66. Hattori M., Kotake Y., Kotake Y. // Acta Vitaminol. Enzymol. — 1984. — Vol. 38, N 3. — P. 221–228.
67. Grepaldi G., Allegri G. et al. // Ibid. — 1975. — Vol. 29. — P. 140–144.
68. Hattori M., Koyama S. et al. // 2-nd Intern. Meet. Trypt. Metab. — Madison, 1977. — P. 32.
69. Kabrt J. // Čas. Lek. Čes. — 1982. — Vol. 27. — P. 833–836.
70. Korenyi C., Lowenstein B. // Dis. Nerv. Syst. — 1968. — Vol. 29. — P. 827–828.
71. Kim B., Kim Y., Kim J. et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49, N 3. — P. 367–372.
72. Okamoto K. // Diabetes Mellitus: Theory and Practice. — New York, 1970. — P. 236–255.
73. Kotake Y., Sotokawa Y. et al. // J. Biochem. — 1968. — Vol. 63. — P. 895–896.
74. Patterson J. // Endocrinology. — 1949. — Vol. 45. — P. 344.
75. Meyramov G. // Transplant. Proc. — 1998. — Vol. 30, N 6. — P. 2682–2684.
76. Meyramova A., Abikenova F., Kikimbaeva A. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 154–155.
77. Meyramov G., Kikimbaeva A., Meyramova A., Abikenova F. // Acta Diabetol. — 2000. — Vol. 37, N 3. — P. 160.
78. Meyramov G., Tusupbekova G., Meyramova R. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40, N 5. — Suppl. 1. — P. 65.
79. Meyramov G., Kohnert K.-D., Meyramova A. // Ibid. — 2000. — Vol. 49, N 5. — P. 429.
80. Albert A. // Selective Toxicity. — London, 1968.

Поступила 19.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.12-008.331.1:06:616.379-008.64]-085

С. И. Исмаилов, К. М. Яфасов, Н. З. Сирожиддинова

ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

НИИ эндокринологии Минздрава Республики Узбекистан

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее часто встречающееся заболевание у больных сахарным диабетом (СД) типа 2. АГ у больных СД развивается в 2 раза чаще, чем у лиц, не страдающих СД [14]. По данным многочисленных исследований, у 50—80% больных СД типа 2 отмечается АГ [4, 56]. При СД типа 2 в 70—80% случаев выявляется эссенциальная гипертензия, которая предшествует развитию самого СД [19]. Проведенные исследования показали, что АГ является фактором риска развития нарушения толерантности к глюкозе и СД типа 2 [49]. Так, среди лиц, страдающих АГ, более чем в 65% случаев отмечается снижение толерантности к глюкозе или клинически диагностируется СД [2]. АГ у больных СД типа 2 представляет собой серьезный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, так как АГ в сочетании с метаболическими нарушениями при СД ускоряет развитие атеросклероза мозговых сосудов, коронарных артерий сердца, нефропатии и ретинопатии [31, 48]. Мета-анализ многочисленных исследований в области АГ показал, что повышение АД на каждые 6 мм рт. ст. увеличивает риск развития инсульта на 40%, инфаркта миокарда (ИМ) на 20% [39]. В Фремингемском исследовании было продемонстрировано, что при наличии только одного СД смертность больных от коронарной патологии увеличивается в 4 раза, от инсульта — в 3—4 раза по сравнению с популяцией больных, не страдающих СД. В то же время присоединение к СД АГ увеличивает этот показатель в 5—7 раз, а развитие на этом фоне диабетической нефропатии повышает коронарную смертность в 37 раз [63].

Больные СД типа 2 по рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международной организации по гипертензии (1999) относятся к группе высокого риска, им требуется немедленно начать медикаментозное лечение [25]. Антигипертензивную терапию следует начинать при АД > 130/80 мм рт. ст., целевой уровень АД при СД должен быть < 130/80 мм рт. ст. [7]. У больных с протеинурией > 1 г/сут или хронической почечной недостаточностью следует стремиться поддерживать целевой уровень АД < 125/75 мм рт. ст. [52]. Целью лечения является максимальное снижение общего риска смерти и осложнений, что предполагает не только борьбу с повышенным АД, но и устранение обратимых факторов риска, таких как курение, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия. Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что снижение систолического АД на 10—12 мм рт. ст. и диастолического АД на 5—6 мм рт. ст. обеспечивает уменьшение риска инсульта на 40%, ИБС на 14% и в целом риска серьезных сердечно-сосудистых ос-

ложнений на 1/3 [17]. Активная антигипертензивная терапия замедляет прогрессирующее снижение функции почек и сердечно-сосудистых осложнений у больных СД [61].

Основными антигипертензивными средствами являются диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и α-адреноблокаторы. По антигипертензивной эффективности лекарственные средства всех групп примерно одинаковы [15].

Диуретики являются препаратами первой линии для лечения АГ [25, 52]. Однако до недавнего времени диуретики для лечения АГ при СД типа 2 применяли ограниченно. Это обусловлено тем, что прием большинства диуретиков приводит к подавлению секреции инсулина и снижению чувствительности к нему клеток мышечной и жировой ткани, а также к гипокалиемии [37], повышению уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) [3]. Однако описанные побочные действия мочегонных препаратов проявляются при применении больших доз. Показано, что малые дозы диуретиков существенно не влияют на углеводный и жировой метаболизм [62].

Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) при применении хлорталидона (нетиазидового диуретика типа гидрохлортиазида) в дозах 12,5—25 мг/сут были получены положительные результаты у пациентов как без диабета, так и с СД типа 2 [18]. В исследовании участвовали 4736 пациентов, которых наблюдали 5 лет. Применение нетиазидового диуретика хлорталидона у пациентов с СД типа 2 снизило риск развития осложнений ИБС на 54%, инсультов на 22% и самое важное — риск общей смертности на 26%. Для сравнения у пациентов без диабета вышеперечисленные показатели снижались на 23, 38 и 15% соответственно. Представляет интерес и тот факт, что длительное применение диуретика не привело к ухудшению биохимических показателей при СД типа 2, таких как уровень глюкозы, ХС, мочевой кислоты, электролитов, креатинина. Базируясь на результатах SHEP, следует рекомендовать низкие дозы диуретиков для лечения АГ у больных СД типа 2.

Также представляет интерес новый мочегонный препарат "Индапамид", прием которого не оказывает неблагоприятного влияния на обмен липидов и углеводов [23].

β-Адреноблокаторы наряду с диуретиками являются препаратами первого ряда в лечении АГ [25, 52]. Однако при СД типа 2 их применение имеет некоторую специфику. Использование кардионеселективных β-адреноблокаторов при СД типа 2 нецелесообразно, так как они подавляют активность

β_2 -адренорецепторов, что приводит к нарушению секреции инсулина. Вместе с этим нарастает резистентность к инсулину за счет ухудшения кровообращения в мышцах. Подавляется секреция основного контринсулярного гормона — глюкагона. Все это может привести к пролонгированию гипогликемии и нивелированию симптомов гипогликемии, таких как дрожь, тахикардия, повышенная потливость [1]. Длительный прием β -адреноблокаторов вызывает увеличение концентрации ТГ и ХС липопротеидов низкой плотности, снижая содержание ХС липопротеидов высокой плотности. Описанные побочные действия значительно менее выражены при терапии селективными β_1 -адреноблокаторами. Вне всякого сомнения, кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы могут использоваться при сочетании АГ и СД типа 2. Это подтверждают результаты 9-летнего рандомизированного исследования UKPDS 39 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [57], в котором сравнивали влияние каптоприла и атенолола на риск макро- и микро-сосудистых осложнений у пациентов с СД типа 2 и АГ. Начальная доза каптоприла составляла 25 мг 2 раза в сутки, атенолола — 50 мг. При необходимости дозы удваивали. Гипотензивное действие препаратов было одинаковым: при исходном среднем АД 160/94 мм рт. ст. в конце исследования АД составляло 144/83 и 143/81 мм рт. ст. соответственно. При этом в группе пациентов, принимавших β_1 -адреноблокатор атенолол, общая смертность снижалась на 14%, смерть, связанная с диабетом, — на 27%, реже развивались ИМ (на 20%) и инсульт (на 12%) по сравнению с пациентами, принимавшими каптоприл. Тем не менее различия носили недостоверный характер. Еще один довод в пользу применения β -адреноблокаторов при СД типа 2 — их кардиопротективное действие. При обобщении результатов длительного применения β -адреноблокаторов у пациентов с ИМ оказалось, что при СД типа 2 по сравнению с плацебо β -адреноблокаторы снижают смертность на 43%, тогда как у пациентов без диабета применение β -адреноблокаторов в постинфарктном периоде снижало смертность на 31% [5, 10, 35, 43]. Можно сделать вывод о целесообразности включения кардиоселективных β -адреноблокаторов в практику лечения больных с АГ и СД типа 2 особенно после перенесенного ИМ.

Использование антагонистов кальция у больных СД имеет свои особенности. Так, проведенный сравнительный анализ различных групп антагонистов кальция показал, что короткодействующие препараты дигидропиридинового ряда (нифедипин, никардипин) ухудшают углеводный метаболизм и венозный отток из головного мозга ("синдром обкрадывания"), что может привести к развитию ортостатической гипотензии [16]. Кроме того, доказано, что короткодействующие антагонисты кальция дигидропиридинового ряда отрицательно влияют на выживаемость больных с ИМ, нестабильной стенокардией, АГ и ИБС [24]. В метаанализе D. Weidmann показано, что применение нифедипина увеличивает экскрецию альбумина с мочой на 21% [60].

Что касается применения длительно действующих антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных с АГ и СД типа 2, то ряд исследований, проведенных в последние несколько лет, дает нам неоднозначные ответы на вопрос о целесообразности их использования. В исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) [55], в котором участвовало 4695 пациентов, изучали эффект нитрендипина. Пациенты основной группы принимали нитрендипин (10—40 мг/сут) с возможным добавлением эналаприла (5—20 мг/сут) или гидрохлортиазида (12,5—25 г/сут), пациенты контрольной группы — плацебо. После верификации полученных данных оказалось, что активное лечение снижало общую смертность на 55%, смертность от сердечно-сосудистых осложнений на 76%, инсульты на 73%. Однако сложно сказать, было ли положительное влияние на конечные точки результатом действия нитрендипина, так как в основной группе процент пациентов, принимавших в качестве второго препарата эналаприл, был гораздо выше, чем в контрольной группе.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании MIDAS (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study) сравнивали влияние исрадипина и гидрохлортиазида на прогрессирование атеросклероза в каротидных артериях у 883 пациентов с АГ [11]. Если на уровень АД и прогрессирование атеросклероза препараты оказывали одинаковое действие, то частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в группе пациентов, принимавших исрадипин, была выше на 79%. Когда сравнивали риск, ассоциированный с приемом исрадипина, у пациентов с нарушенным метаболизмом глюкозы, оказалось, что в подгруппе с уровнем гликированного гемоглобина выше 6,6% риск осложнений был выше в 2,71 раза.

В 3 исследованиях проводили сравнение дигидропиридиновых антагонистов кальция с ингибиторами АПФ.

В исследовании FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial), длившемся 3,5 года, сравнивали эффективность фозиноприла и амлодипина у пациентов с АГ и СД типа 2 [54]. У пациентов, принимавших фозиноприл, риск развития ИМ, инсульта и госпитализации по поводу стенокардии по сравнению с пациентами, принимавшими амлодипин, был ниже на 51%. При этом риск развития фатального или нефатального инсульта в группе пациентов, принимавших амлодипин, увеличивался в 2,5 раза, а ИМ — на 30%.

Другой длительно действующий антагонист кальция дигидропиридинового ряда нисолдипин сравнивали с эналаприлом в исследовании ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) [20]. В группе пациентов, принимавших эналаприл, зафиксировано 5 кардиоваскулярных летальных исходов, а в группе пациентов, принимавших нисолдипин, — 10; число случаев ИМ (фатального и нефатального) составило 5 и 25, cerebrovasкулярных осложнений — 7 и 11 соответственно. Через 65 мес исследование было досрочно прекращено по решению независимого наблюдательного комитета в связи с повышением частоты сердечно-сосудистых

осложнений в группе лиц, принимавших нисолдипин.

Другой длительно действующий антагонист кальция нифедипин сравнивали в исследовании INSIGHT (The International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) с диуретиком ко-амиллозидом (гидрохлортиазид 25 мг + амилорид 2,5 мг). За время исследования нифедипин и ко-амиллозид показали равную эффективность в профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений: 6,3% больных среди принимавших нифедипин и 5,8% — ко-амиллозид достигли первичных конечных точек; в группе больных диабетом эта частота составила 8,3 и 8,4% соответственно. Группы достоверно не различались по всем случаям смертности, нефатального ИМ и инсульта, а также первичных и вторичных конечных точек [13].

Урежающие ритм антагонисты кальция дилтиазем и верапамил благоприятно влияют на углеводный обмен. Они улучшают толерантность к глюкозе за счет усиления ее захвата гепатоцитами [16]. В эксперименте показано, что дилтиазем и верапамил снижают уровень гликированного гемоглобина, подавляют секрецию глюкагона [34], тормозят образование атеросклеротических бляшек и агрегацию тромбоцитов [64]. Кроме того, дилтиазем и верапамил, снижая АД, нормализуют клубочковую фильтрацию, почечный кровоток и снижают протеинурию [33].

В исследовании GITS при сравнении пролонгированных форм дилтиазема и нифедипина у пациентов с АГ и СД типа 2 с диабетической нефропатией оба препарата в одинаковой мере снижали АД, но дилтиазем снижал экскрецию альбумина с мочой на 57%, а пролонгированный нифедипин повышал на 4% [53].

Верапамил при сравнении с ингибитором АПФ трандолаприлом у больных с АГ и СД типа 2 с исходным уровнем креатинина 1,4 мг/дл и протеинурией 1342 мг/л не отличался по влиянию на АД, клубочковую фильтрацию и глюкозу крови. При продолжительности лечения 1 год верапамил снизил уровень протеинурии на 27%, трандолаприл — на 33%, их комбинация — на 62% [6].

В исследовании NORDIL (The Nordic Diltiazem Study) были включены больные с диастолическим АД > 100 мм рт. ст. ($n = 10\,881$). Больные были разделены на 2 группы: пациенты одной группы получали дилтиазем, а другой — β -адреноблокатор и диуретик. Первичные конечные точки наблюдались у 403 больных, получавших дилтиазем, и у 400 больных, получавших β -адреноблокатор и диуретик ($RR\ 1,0$; $p = 0,97$). Фатальный и нефатальный инсульт наблюдался у 159 больных, получавших дилтиазем, и у 196 больных, получавших β -адреноблокатор и диуретик ($RR\ 0,80$; $p = 0,04$), фатальный и нефатальный ИМ — у 183 и 157 больных соответственно ($RR\ 1,16$; $p = 0,17$). В подгруппе больных диабетом не было достоверных различий между обеими группами: первичные конечные точки наблюдались в 29,8 и 27,7 случая ($RR\ 1,01$; $p = 0,98$), сердечно-сосудистая смертность — в 9,7 и 7,8 ($RR\ 1,16$; $p = 0,71$), общая смертность — в 37,2 и 33,3 случая ($RR\ 1,04$; $p = 0,82$) в год на 1000 боль-

ных соответственно. Согласно результатам исследования, дилтиазем был так же эффективен, как β -адреноблокаторы и диуретики, в профилактике сердечно-сосудистой смертности, всех инсультов и ИМ [28].

Эффективность применения ингибиторов АПФ у больных с сочетанием АГ и СД не вызывает сомнения. Ингибиторы АПФ снижают инсулиновую резистентность и улучшают метаболизм глюкозы [47]. По мнению специалистов, положительное влияние на обмен глюкозы ингибиторы АПФ оказывают благодаря потенцированию эндогенных кининов и вторичной стимуляции простагландинов, возможно, простагландина E_2 , которые могут повышать захват глюкозы клетками скелетной мускулатуры [2]. Повышение чувствительности клеток к инсулину и увеличение утилизации глюкозы под влиянием ингибиторов АПФ бывают иногда выраженными, что может вызвать гипогликемическое состояние, особенно у лиц пожилого возраста. Так, в проспективном исследовании в Тенесси (США) с участием 13 559 пожилых пациентов ингибиторы АПФ на 31% чаще диуретиков вызывали гипогликемию [51]. Также может возникать необходимость снижения дозы гипогликемического средства вследствие развития или усиления гипогликемических реакций при присоединении к гипогликемическим средствам ингибиторов АПФ. Кроме того, отмечается положительное влияние ингибиторов АПФ на липидный обмен у больных с АГ и СД типа 2. Калийсберегающий эффект ингибиторов АПФ имеет особенно важное клиническое значение для больных СД типа 2 при необходимости дополнительного применения мочегонных — салуретиков. Калийсберегающий эффект ингибиторов АПФ нивелирует отрицательное влияние тиазидных мочегонных на обмен глюкозы. Ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование диабетической нефропатии, уменьшают альбуминурию, тем самым отдалаят сроки перехода на гемодиализ и необходимости трансплантации почки [8, 22, 50]. Это достигается путем снижения системного АД и уменьшения внутриклубочкового давления, а также антипролиферативного влияния на клетки мезангиума [42]. В Мельбурнском исследовании сравнивали эффекты периндоприла и нифедипина-ретард на экскрецию альбуминов с мочой у больных СД [41]. Эти препараты в одинаковой мере снижали АД. Скорость экскреции альбуминов с мочой не изменялась при лечении периндоприлом, но имела тенденцию к увеличению при назначении нифедипина (на 12% в год) и плацебо (на 16% в год).

Важное значение имеют данные исследования EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes), касающиеся влияния ингибиторов АПФ на прогрессирование диабетической ретинопатии [21]. Прогрессирование диабетической ретинопатии отмечено у 23% больных, получавших плацебо, и лишь у 13% больных, леченных лизиноприлом в течение 2 лет.

В недавно закончившемся многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) изучали влияние ингибитора АПФ рамиприла на развитие сердечно-сосудистых ослож-

нений у больных СД типа 2. В группе больных СД ($n = 3577$), получавших рамиприл, частота первичных конечных точек была ниже на 25%, ИМ — на 22%, инсульта — на 33%, сердечно-сосудистой смертности — на 37%, общей смертности — на 24%, реваскуляризации — на 17%, развития нефропатии — на 24% по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Также отмечалось достоверное снижение риска развития СД на 30,2% и частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний на 43,6% в группе больных, получавших рамиприл, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [29, 30].

Влияние ингибитора АПФ каптоприла у больных с АГ было изучено в исследовании CAPPP (Captopril Prevention Project), где его эффекты сравнивали с традиционной терапией (диуретики + β -блокаторы). Сердечно-сосудистая смертность была ниже в группе больных, получавших каптоприл, чем в группе пациентов, получавших традиционную терапию (76 и 95 случаев соответственно; $RR\ 1,01$; $p = 0,98$), частота фатального и нефатального ИМ была одинаковой (162 и 161), но фатальный и нефатальный инсульт чаще встречался в группе больных, леченных каптоприлом (189 и 148 случаев соответственно; $RR\ 1,25$; $p = 0,044$). Новые случаи СД отмечались на 14% реже в группе больных, леченных каптоприлом, по сравнению с пациентами, получавшими традиционную терапию [27].

На основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о том, что ингибиторы АПФ оказывают кардиопротективное и нефропротективное действие, которое способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных. По современным представлениям, ингибиторы АПФ рекомендуется назначать всем больным с явной или скрытой диабетической нефропатией независимо от типа СД и уровня системного АД [52]. Доза ингибиторов АПФ подбирается индивидуально с тем, чтобы поддерживать АД в пределах 125–130/75–80 мм рт. ст. [7, 9, 52].

α -Адреноблокаторы являются метаболически нейтральными среди антигипертензивных препаратов. Они могли бы занять достойное место в лечении АГ при СД типа 2. Так, при сравнении α -адреноблокатора доксазозина с ингибитором АПФ цизалаприлом оба препарата в одинаковой степени снижали АД, при этом альбуминурия уменьшалась на 14 и 42% соответственно [46]. Доказано благоприятное влияние доксазозина у больных СД типа 2 на липидный обмен. За 24 нед доксазозин (до 8 мг/сут) снизил уровень ТГ на 13,3%, а в подгруппе с гиперхолестеринемией при исходном уровне общего ХС 6,5 ммоль/л данный показатель составил к концу исследования 5,7 ммоль/л [32].

Вместе с тем результаты исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial) показали, что β -адреноблокатор доксазозин повышает сердечно-сосудистую смертность. Так, в группе больных, принимавших доксазозин, было отмечено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений на 25%, инсульта на 12%, стенокардии на 16% и случаев реваскуляризации на 15% по сравнению с группой

больных, принимавших диуретик хлорталидон. По решению независимого наблюдательного комитета исследования в группе больных, получавших доксазозин, были прекращены. После результатов исследования ALLHAT только случаи сочетания АГ и СД типа 2 с доброкачественной гиперплазией предстательной железы являются абсолютным показанием к применению α -адреноблокаторов [40].

В последние годы в клиническую практику вошли антагонисты рецепторов ангиотензина II. Препараты этой группы являются непептидными високоселективными блокаторами этих рецепторов. Ингибирование ренин-ангиотензиновой системы путем блокады рецепторов ангиотензина II позволяет избежать вмешательства в метаболизм энкефалина, брадикинина и других пептидов, оказывающих провоспалительное действие, в частности субстанции P, что неизбежно возникает при блокаде ренин-ангиотензиновой системы ингибиторами АПФ и сопровождается появлением в отдельных случаях характерных для кининов клинически нежелательных эффектов. Так, именно с повышением активности кининовой системы связывают такие побочные эффекты ингибиторов АПФ, как кашель и ангионевротический отек, гипотензию при приеме первой дозы [58]. За последние годы получены новые данные о том, что в некоторых тканях, в том числе в сердце и в тканях сосудистой стенки, ангиотензин II может генерироваться из ангиотензина I с участием не только АПФ, но и других ферментных систем. Применение ингибиторов АПФ сопровождается активацией альтернативных путей биосинтеза ангиотензина II. Очевидно, что при селективной блокаде специфических ангиотензиновых рецепторов достигается более полное устранение эффектов ангиотензина II [59]. При АГ у больных СД типа 2 применение блокаторов рецепторов ангиотензина II оказывает действие, близкое к эффекту ингибиторов АПФ. Скорость клубочковой фильтрации существенно не изменяется, при этом почечный кровоток повышается до 13% и на фоне снижения гиперфильтрации протеин- и альбуминурия снижается с 24 до 46% [38]. В 12-недельном сравнительном исследовании ирбесартан в дозе < 300 мг/сут снизил уровень протеинурии на 8,5%, а амлодипин в дозе < 10 мг/сут повысил на 19,7% [45].

Недавно были доложены результаты исследований IDNT, IRMA-2, RENAAL, где были изучены эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных СД типа 2.

В исследовании IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) сравнивали эффект ирбесартана, амлодипина и плацебо у 1715 больных с СД типа 2 и АГ. Длительность исследования составила 2,6 года. Ирбесартан снижал риск развития конечных точек на 20% ($p = 0,02$) по сравнению с плацебо и на 23% по сравнению с амлодипином ($p = 0,006$). Лечение ирбесартаном замедляло ухудшение почечной функции на 50%, снижало частоту диализа или трансплантации на 26% по сравнению с плацебо и на 34% по сравнению с амлодипином [36].

В исследовании IRMA-2 (Irbesartan in Type 2 Diabetes with MicroAlbuminuria) изучали эффективность ирбесартана у больных СД типа 2 и микро-

альбинурии. 590 больных получали ирбесартан по 300 или 150 мг/сут или плацебо в течение 2 лет. Частота развития первичных конечных точек была значительно ниже в группах больных, получавших ирбесартан (5,2 и 9,7% соответственно), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (14,9%). Кроме того, ирбесартан достоверно чаще снижал прогрессирование диабетической нефропатии (на 70% чаще, чем плацебо; $p = 0,0004$) [44].

В исследовании RENAAL (Reduction of End-points in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus With Angiotensin II antagonist Losartan), включающем в себя 1513 больных с СД типа 2, протеинурией и повышенным уровнем креатинина, сравнивали эффект лозартана (50–100 мг) и плацебо. Исследование продолжалось 3,4 года. Лозартан снижал частоту повышения концентрации сывороточного креатинина на 25% ($p = 0,006$), развития хронической почечной недостаточности на 28% ($p = 0,002$), но не влиял на частоту смертности. Уровень протеинурии был на 35% ниже в группе больных, получавших лозартан, по сравнению с больными, получавшими плацебо ($p < 0,001$) [12]. Эти 3 больших рандомизированных исследования показывают, что лечение с антагонистами рецепторов ангиотензина II оказывает ренопротективное влияние у больных с СД типа 2 и нефропатией.

Согласно принципам научно обоснованной фармакотерапии, у больных СД типа 2 и наличием АГ предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ, диуретикам и β_1 -адреноблокаторам, так как именно эти группы препаратов позволяют улучшить выживаемость больных [25]. Урежающие ритм антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина II также относятся к препаратам выбора благодаря своему положительному влиянию на метаболизм глюкозы и липидов, а также на функцию почек. Тем более, как показано в исследовании [6], комбинированное применение недигидропиридиновых антагонистов кальция с ингибиторами АПФ благоприятнее, чем монотерапия, и позволяет не только лучше контролировать АД, но и добиться дополнительного двукратного снижения протеинурии при существенном уменьшении доз препаратов.

Конечно же, нельзя не остановиться на таком важном вопросе, как интенсивность проводимой гипотензивной терапии. В исследовании UKPDS-38 показано, что интенсивная антигипертензивная терапия снизила частоту диабетических осложнений на 24%, смертности, связанной с диабетом, на 32%, инсульта на 44%, микрососудистых осложнений на 37% и макрососудистых осложнений на 34%. Кроме того, выявлено снижение доли больных, у которых нарастала ретинопатия (на 34%) или имела микрoальбинурия (на 29%), и риска ухудшения остроты зрения (на 47%) [56].

Как показали результаты исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), снижение диастолического АД ≤ 80 мм рт. ст. достоверно снижало риск развития сердечно-сосудистых осложнений (на 48,5%), частоту смертности от сердечно-сосудистых осложнений (на 63%) и общую смертность (на 41%) по сравнению с диастолическим АД ≤ 90 мм рт. ст. [26]. Это еще раз подтверждает

тот факт, что активная антигипертензивная терапия у больных СД типа 2 обеспечивает клинически значимое снижение смертности, связанной с диабетом, и риска диабетических осложнений.

Следует отметить, что монотерапия АГ не всегда обеспечивает нормализацию АД. Чаще требуется сочетанное назначение 2 препаратов или более для достижения требуемого уровня АД без снижения качества жизни, так как последние исследования убедительно продемонстрировали необходимость применения 2 препаратов или более для достижения адекватного контроля АД у большинства пациентов. В частности, исследование HOT показало, что для снижения диастолического АД < 80 мм рт. ст. у 74% пациентов потребовалась комбинированная гипотензивная терапия [26].

Эффективная комбинация препаратов подразумевает использование препаратов из различных классов с разным механизмом действия с целью получения аддитивного гипотензивного эффекта и уменьшения нежелательных явлений. К наиболее эффективным комбинациям препаратов при лечении АД у больных СД типа 2 относят сочетание диуретика и ингибитора АПФ (или антагониста рецепторов ангиотензина II), ингибитора АПФ и антагониста кальция недигидропиридинового ряда [4, 52]. Конечно же, активная комбинированная терапия АГ требует больших финансовых затрат, но АГ представляет собой настолько опасное состояние, что явные преимущества от активного воздействия всегда окупают стоимость бездействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зонис Б. Я. // Рус. мед. журн. — 1998. — № 6. — С. 548–553.
2. Ивлева А. Я. Клиническое применение ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензина II. — М., 1998.
3. Мазур Н. А. // Рус. мед. журн. — 1997. — № 9. — С. 588–593.
4. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16. — P. 1399–1401.
5. Australian and Swedish Pindolol Study Group // Eur. Heart J. — 1983. — N 4. — P. 367–375.
6. Bakris G. L., Weir M. R., De Quattro V., Mc Mahon F. G. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 54. — P. 1283–1289.
7. Bakris G. L. // J. Clin. Hypertens. — 2000. — Vol. 2, N 6. — P. 369–371.
8. Bakris G. L., Weir M. R. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 685–693.
9. Bennet P. H., Haffner S., Kasiskie B. L. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1995. — Vol. 25. — P. 107–112.
10. Beta-Blocker Heart Attack Research Group // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 247. — P. 1707–1714.
11. Borhani N. O., Mercuri M., Borhani P. A. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 276. — P. 785–791.
12. Brenner B. M., Cooper M. E., de Zeeuw D. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 861–869.
13. Brown M. J., Castaige A., de Leeuw P. W. et al. // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 366–372.
14. Chair H., Sowers J. R. // Hypertension. — 1994. — Vol. 23. — P. 145–158.
15. Chowdhury T. A., Kumar S., Barnett A. U., Dodson P. M. // J. Hum. Hypertens. — 1999. — Vol. 13. — P. 803–811.
16. Chellingsworth M. C., Kendall M. J., Wright A. B. et al. // J. Hum. Hypertens. — 1989. — Vol. 3. — P. 33.
17. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 827–838.
18. Curb J. D., Pressel S. L., Cutler J. A. et al. // J. A. M. A. — 1996. — Vol. 276. — P. 1886–1892.
19. Epstein M., Sowers J. R. // Hypertension. — 1992. — Vol. 19. — P. 403–418.

20. Estacio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 645–652.
21. The EUCLID Study Group // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1787–1792.
22. Feest T. G., Dunn E. J., Burton C. J. // *Quart. J. Med.* — 1999. — Vol. 92. — P. 275–282.
23. Fuji S., Kaku K., Andou S. et al. // *Clin. Ther.* — 1993. — Vol. 15. — P. 1041–1050.
24. Furberg C. D., Psaty B. M., Meyer J. V. // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1326–1331.
25. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension for the Management of Hypertension // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P. 151–183.
26. Hansson L., Zanchetti A., Carruher S. G. et al. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 1755–1762.
27. Hansson L., Lindholm L. H., Niskanen L. et al. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 353. — P. 611–616.
28. Hansson L., Hinder T., Lund-Johansen P. et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 356. — P. 359–365.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 145–153.
30. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 253–259.
31. The Hypertension in Diabetes Study Group // *J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 11. — P. 319–325.
32. Inoue Y. K. K., Kaneko T., Matsumura S. // *J. Intern. Med. Res.* — 1996. — Vol. 24. — P. 138–146.
33. Kasiske B. L., Kalil R. S. N., Ma J. S. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 118. — P. 129–138.
34. Kaymaz A. A., Tan H., Altug N., Buyukdeyzim F. S. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — Vol. 28. — P. 201–205.
35. Kjekshus J., Ciplin E., Cali J. et al. // *Eur. Heart J.* — 1990. — Suppl. II. — P. 43–50.
36. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
37. Lithehall H. O. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 41. — P. 736–741.
38. McIntyre M., Caffè S. E., Mahalar R. A. // *Pharmacol. and Ther.* — 1997. — Vol. 74. — P. 181–194.
39. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. // *Lancet.* — 1990. — Vol. 335. — P. 765–774.
40. Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients // *J. A. M. A.* — 2000. — Vol. 283. — P. 1967–1975.
41. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group // *Br. Med. J.* — 1991. — Vol. 302. — P. 210–216.
42. Mogensen C. E. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42. — P. 263–285.
43. Norwegian Multicentre Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1981. — Vol. 304. — P. 801–807.
44. Parving H. H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
45. Pohl M., Cooper M., Ulrey J. et al. // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, N 4, Pt 2. — P. 105A.
46. Rachmani R., Levi Z., Slavachevski I. et al. // *Nephron.* — 1998. — Vol. 80. — P. 175–182.
47. Reneland R., Alvares E., Andersson P. E. et al. // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — Vol. 14. — P. 175–180.
48. Ritz E., Hasslacher C., Mann J., Guo Ji-Zhen // *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* / Eds J. H. Laragh, B. M. Brenner. — New York, 1990. — P. 1703–1715.
49. Salomaa W., Strandberg T. E., Vanhanen H. et al. // *Br. Med. J.* — 1991. — Vol. 302. — P. 493–496.
50. Shiba T., Inoure M., Tada H. et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 47. — P. 97–104.
51. Shorr R. I., Ray W. A., Daugherty J. R., Griffin M. R. // *J. A. M. A.* — 1997. — Vol. 278. — P. 1283–1284.
52. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Arch. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 157. — P. 2413–2446.
53. Smith A. C., Toto R., Bakris G. L. // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54. — P. 889–896.
54. Tatti P., Pahor M., Byington R. P. // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 597–603.
55. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W. H. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 677–684.
56. Turner R., Holman R., Stratton I. et al. // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 317. — P. 713–720.
57. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Ibid.* — P. 703–713.
58. Unger Th., Culman J., Gohlke P. // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16. — Suppl. 17. — P. S3–S9.
59. Waeber B., Brunner H. R. // *Ibid.* — P. S11–S16.
60. Weidmann D., Boehlen L. P., de Conrten M. // *Am. Heart J.* — 1998. — Vol. 125. — P. 1498–1513.
61. Weir M. R. // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12. — P. 170S–178S.
62. Weir M. R., Moser M. // *Am. Heart J.* — 2000. — Vol. 139. — P. 174–183.
63. Wilson P. W., Cupples L. A., Kannel W. B. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 121. — P. 586–590.
64. Zonis B., Volkova N., Golubenkova N. // *Atherosclerosis.* — 1997. — Vol. 134. — P. 385.

Поступила 01.09.02

© В. В. ФАДЕЕВ, С. В. ЛЕСНИКОВА, 2003

УДК 618.3-06:616.441-092:612.017.1

В. В. Фадеев, С. В. Лесникова

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

В последние годы вопроам функционирования щитовидной железы (ЩЖ) во время беременности, адаптации ее в условиях йодного дефицита было посвящено большое количество зарубежных и отечественных публикаций и исследований. В настоящее время носительство беременными женщинами антител к ткани ЩЖ (АТ-ЩЖ) стало привлекать все большее внимание эндокринологов, акушеров-гинекологов и педиатров, поскольку многие исследования показали, что этот феномен ассоциирован с такими неблагоприятными осложнениями, как нарушение функции ЩЖ во время беременности и после родов, повышение риска невынашивания беременности, развития антифосфолипидного синдрома, а также, что наиболее важно, нарушения развития детей, рожденных этими женщинами. Актуальной проблемой является решение вопроса о назначении индивидуальной йодной профилактики женщинам с АТ-ЩЖ. С одной стороны, проживая в йоддефицитном регионе, они имеют высокий риск развития йоддефицитной патологии, с другой, по мнению ряда исследователей, активное назначение препаратов йода на фоне носительства АТ-ЩЖ может спровоцировать прогрессирование аутоиммунной патологии ЩЖ. Таким образом, особого внимания заслуживает рассмотрение следующих вопросов:

1. АТ-ЩЖ и нарушение функции ЩЖ во время беременности.
2. Невынашивание беременности у женщин с АТ-ЩЖ.
3. Аутоиммунные тиреопатии и развитие новорожденных.
4. Послеродовые аутоиммунные тиреопатии (ПАТ).
5. Аутоиммунные тиреопатии и йодная профилактика во время беременности.
6. Скрининг аутоиммунных тиреопатий во время беременности.

АТ-ЩЖ, как известно, могут обнаруживаться у абсолютно здоровых людей, при этом в 5–10 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Среди женщин репродуктивного возраста распространенность носительства классических АТ-ЩЖ (к тиреоглобулину-АТ-ТГ-и пероксидазе тироцитов -АТ-ТПО) достигает 5–10% [10, 19]. Под носительством АТ-ЩЖ мы понимаем выявление последних на фоне нормальной функции и структуры ЩЖ. У женщин старшей возрастной группы распространенность носительства АТ-ЩЖ может достигать 26% и более [64]. Как уже неоднократно отмечали [4], единственным риском, который несет носительство АТ-ЩЖ вне беременности, является риск развития гипотиреоза. По данным Викгемского исследования, для женщин—носительниц АТ-ЩЖ он не превы-

шает 2,1% в год [64]. На основании результатов ряда крупных зарубежных работ, которые ниже будут рассмотрены более подробно, было показано, что во время беременности носительство АТ-ЩЖ несет повышенный риск нарушения функции ЩЖ, развития послеродового тиреоидита, самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности.

Антитиреоидные антитела и нарушение функции ЩЖ во время беременности

По данным ряда популяционных исследований было показано, что 2,2–2,5% всех беременных могут иметь недиагностированный субклинический гипотиреоз, тогда как манифестный гипотиреоз встречается у 0,3% беременных [18, 30]. В работе К. Kamijo [28] распространенность транзитного субклинического гипотиреоза среди 9453 беременных женщин в Японии составила 0,19%. Манифестный гипотиреоз очень часто приводит к бесплодию, а если женщина с гипотиреозом беременеет, у нее имеется повышенный риск различных акушерских осложнений (табл. 1).

Гипотиреоз у беременной женщины, как будет показано ниже, может приводить к тяжелым психоневрологическим нарушениям у плода, в первую очередь на ранних сроках беременности, когда ЩЖ плода еще не функционирует [55]. Именно эти данные и легли в основу рекомендации о проведении скринингового исследования функции ЩЖ на ранних сроках беременности. Наряду с этим было предложено исследование уровня АТ-ТПО. Что же послужило основанием для этого?

В 90-х годах было показано, что беременные женщины с высокими уровнями АТ-ТПО являются группой риска по развитию субклинического гипотиреоза [61]. В дальнейшем важным результатом исследования D. Glinoe и соавт. [17] стала возможность предсказать прогрессирование аутоиммунных тиреопатий в сторону развития гипотиреоза на основании уровня ТТГ и АТ-ЩЖ в I триместре беременности. В работе D. Glinoe и соавт. [17] было

Таблица 1
Осложнения гипотиреоза (в %) при беременности [11, 40, 46]

Осложнение	Манифестный гипотиреоз	Субклинический гипотиреоз
Гипертензия, преэклампсия	22	15
Отслойка плаценты	5	0
Низкая масса тела плода	16,6	8,7
Внутриутробная гибель	6,6	1,7
Пороки развития	3,3	0
Послеродовое кровотечение	6,6	3,5

обследовано 1600 женщин; у 6,5% из них были выявлены АТ-ТПО, при этом у 5,2% ($n = 87$) на фоне эутиреоза. При динамическом исследовании во время беременности функции ЩЖ у женщин с эутиреозом и повышенными уровнями АТ-ЩЖ выяснилось, что к концу беременности у 40% из них уровень ТТГ превысил 3 мМЕ/л, а у 16% — 4 мМЕ/л. Аналогичным образом в группе женщин с АТ-ЩЖ к концу беременности определялся более низкий уровень свободного T_4 , чем в контрольной группе.

По данным исследования, проведенного J. Lazarus и соавт. [37], нарушение функции ЩЖ на ранних сроках беременности наблюдалось у 20,1% женщин с АТ-ТПО по сравнению с 6,8% женщин без АТ-ТПО. По данным R. Klein и соавт. [30], в 58% случаев субклинического и в 90% случаев манифестного гипотиреоза отмечались повышенные уровни АТ-ЩЖ по сравнению с 11% в контрольной группе.

В дополнение к уже сказанному выше было показано (табл. 2), что значительно более высокий риск развития субклинических нарушений функции ЩЖ имеют женщины с АТ-ЩЖ, чем женщины без АТ-ЩЖ. Так, в исследовании F. Mesacci и соавт. [45], в которое были включены женщины, имевшие в анамнезе привычное невынашивание, мертворождение или преэклампсию, было показано, что значительно более высокий риск развития субклинических нарушений функций ЩЖ в этих группах имеют женщины с АТ-ЩЖ (53,8%), чем женщины без АТ-ЩЖ (16,2%). Уровень ТТГ был существенно выше у женщин с патологией беременности в анамнезе.

С чем же связан повышенный риск развития гипотиреоза у женщин, которые до беременности были лишь носительницами АТ-ЩЖ? По данным многочисленных исследований, во время беременности ЩЖ оказывается под воздействием комплекса мощных стимулирующих физиологических факторов (хорионический гонадотропин, тироксинсвязывающий глобулин, изменение плацентарного метаболизма тиреоидных гормонов и др.) [2]. Биологический смысл такой гиперстимуляции ЩЖ, вероятно, состоит в том, что увеличение продукции тиреоидных гормонов примерно на 30—50%, которое происходит в норме, необходимо для адекватного развития плода, особенно на ранних

сроках беременности, когда у него еще не функционирует ЩЖ.

Снижение функциональной активности ЩЖ во время беременности было хорошо продемонстрировано при действии такого распространенного фактора окружающей среды, как дефицит йода. По данным D. Glinoe, у 1/3 обследованных беременных женщин, проживающих в Бельгии — регионе легкого йодного дефицита, развивается состояние относительной гипотироксинемии. По данным R. Ball и соавт. [8], у женщин, проживающих в йоддефицитной местности, во время беременности уровень свободного T_4 может оставаться сниженным на 10—15% по сравнению с таковым вне беременности.

Другими словами, на фоне действия мощных стимуляторов ЩЖ во время беременности к снижению ее функциональной активности может привести даже легкий дефицит йода. В случае поражения ЩЖ аутоиммунным процессом патогенез относительной гипотироксинемии, вероятно, во многом схож: измененная железа оказывается не способной ответить адекватным секреторным ответом на гиперстимуляцию.

Тот факт, что при носительстве АТ-ЩЖ риск нарушения функции ЩЖ наиболее велик в I триместре (критический период для развития плода и период наибольшей стимуляции ЩЖ беременной), демонстрирует исследование K. Kamijo и соавт. [28]. У женщин с АТ-ТПО и АТ-ТГ (при отсутствии указаний в анамнезе на патологию ЩЖ) сниженный уровень свободного T_4 при повышенном уровне ТТГ ($11,7 \pm 6,3$ мЕд/л) на ранних сроках ($8,5 \pm 2,4$ нед) возвращался без лечения к норме в сроки $17,9 \pm 7,1$ нед беременности.

Антитиреоидные антитела и невынашивание беременности

Результаты ряда исследований 90-х годов выявили повышенную частоту самопроизвольных выкидышей у женщин с АТ-ЩЖ при отсутствии нарушения функции ЩЖ. A. Stagnaro-Green и соавт. [61] были обследованы 552 женщины в I триместре беременности; у женщин с АТ-ЩЖ распространенность спонтанных аборт была значительно выше, чем у женщин без АТ-ЩЖ (17 и 8,4% соответственно). Эти данные были подтверждены D. Glinoe [16], который показал, что в группе женщин с АТ-ЩЖ распространенность спонтанного прерывания беременности составила 13,3% случаев по сравнению с 3,3% случаев в контрольной группе.

Целью работы F. Mesacci и соавт. [45], которая уже упоминалась выше, стало изучение распространенности АТ-ЩЖ у женщин, имевших в анамнезе спонтанное прерывание беременности на ранних сроках (1-я группа), мертворождения (2-я группа) или преэклампсию (3-я группа), по сравнению с контрольной группой. АТ-ЩЖ обнаруживались в 37,7% случаев (распределение по вышеуказанным подгруппам составило 37,9, 40,9 и 33,3% соответственно) по сравнению с 14,5% в контрольной группе; различие статистически значимо. Значимое различие в распространенности

Таблица 2

Распространенность субклинического гипотиреоза у женщин с различными исходами беременности [45]

Носительство АТ-ЩЖ	Невынашивание	Мертворождение	Преэклампсия	Всего
АТ-ЩЖ	7/11 (63,3)	3/9 (33,3)	4/6 (66,7)	14/26 (53,8)
АТ-ЩЖ отсутствуют	3/18 (16,7)	1/13 (7,7)	3/12 (25,0)	7/43 (16,2)
Статистическая значимость различий	$p < 0,02$	Нет	Нет	$p < 0,02$

Примечание. В скобках — процент.

АТ-ТПО и АТ-ТГ отмечалось только в группе женщин, имевших в анамнезе мертворождение. Кроме того, в исследуемой группе не было выявлено различий распространенности носительства антифосфолипидных антител у женщин с АТ-ЩЖ (26,9%) и без АТ-ЩЖ (34,9%). Авторами был сделан вывод о том, что АТ-ЩЖ являются самостоятельным фактором риска, который часто ассоциируется с акушерскими осложнениями.

В исследовании R. Bakimer и соавт. [7] было показано, что носительство АТ-ЩЖ не связано напрямую с носительством ряда известных органонеспецифических антител — антикардиолипиновых, антинуклеарных и антифосфолипидных. По данным D. Pratt и соавт. [56], распространенность носительства АТ-ЩЖ у женщин с самопроизвольными выкидышами была выше, чем частота выявления других органонеспецифических антител.

D. Pratt и соавт. [56] обследовали группу женщин, имеющих в анамнезе привычное невынашивание беременности (3 и более самопроизвольных выкидыша на ранних сроках) в отсутствие нарушения функции ЩЖ. АТ-ЩЖ выявлялись в 31% случаев по сравнению с 19% в контрольной группе. Выкидыши имели место у 62% женщин с АТ-ЩЖ и только у 14% женщин без АТ-ЩЖ. С. Kim и соавт. [29] показали, что носительство АТ-ЩЖ у женщин (без нарушения функции ЩЖ) с трубным бесплодием или с бесплодием с невыясненной причиной сочетается с неблагоприятным исходом беременности после искусственного оплодотворения. Уровни АТ-ЩЖ были значительно выше у женщин с произошедшим спонтанным выкидышем, чем при благоприятном исходе беременности. Аналогичным образом S. Bussen и T. Steck [10] выявили высокие уровни АТ-ЩЖ (36%) у женщин с привычным невынашиванием по сравнению с контрольной группой (9%).

В других более крупных исследованиях было показано, что наличие АТ-ЩЖ является маркером повышенного риска самопроизвольного выкидыша в 22% случаев у женщин с АТ-ЩЖ по сравнению с 5% в контрольной группе [39].

По данным R. Wilson и соавт. [65], уровень АТ-ТПО и их авидность (т. е. степень сродства антител к антигену) были значительно выше у беременных женщин, у которых впоследствии произошел выкидыш по сравнению с группой женщин, имевших благоприятный исход беременностей, у которых уровень АТ-ТПО и их авидность уменьшались с увеличением срока беременности.

W. Kutteh и соавт. [34] исследовали распространенность АТ-ТГ и АТ-ТПО в группах женщин с повторными спонтанными выкидышами (1-я группа) и женщин, перенесших экстракорпоральное оплодотворение — ЭКО (2-я группа), по сравнению с контролем (3-я группа) и показали, что антитела наиболее часто обнаруживались у женщин 1-й группы (22,5%; у 158 из 700) по сравнению с женщинами, перенесшими ЭКО (19,2%; у 132 из 688), и женщинами контрольной группы (14,5%; у 29 из 200). В данном исследовании не удалось выявить большей распространенности АТ-ЩЖ у женщин, которым требовалось ЭКО, по сравнению с контрольной группой. В исследовании A. Singh и со-

авт. [60] у беременных женщин после ЭКО АТ-ЩЖ были выявлены в 22% случаев, распространенность спонтанных выкидышей в группе женщин с АТ-ЩЖ составила 32%, а у женщин без АТ-ЩЖ — 16%.

Некоторыми авторами было предложено скрининговое исследование АТ-ЩЖ в качестве раннего маркера риска неудач при имплантации и прогноза беременности после ЭКО. G. Sher и соавт. [59] предложили назначать пациенткам с АТ-ЩЖ, которым было предпринято ЭКО, инъекции иммуноглобулина G, но в связи с высокой распространенностью носительства этих антител и здоровыми женщинами оценка их клинической значимости у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности остается сложной. Таким образом, необходимость в столь агрессивной и дорогостоящей терапии у женщин после ЭКО с АТ-ЩЖ является весьма сомнительной.

Относительно возрастных особенностей этой проблемы было отмечено следующее [34]: женщины 31—35 лет с повторными выкидышами или ЭКО чаще имели АТ-ЩЖ по сравнению с женщинами контрольной группы той же возрастной категории. У большинства пациенток с повторными выкидышами и после ЭКО отмечалось повышение уровня АТ-ЩЖ с возрастом вплоть до 31—35 лет, после чего наблюдалось понижение их уровня в группе 36—40 лет. U. Knudsen и соавт. [32] было показано, что риск спонтанного прерывания беременности значительно повышается с возрастом.

Суммируя данные различных исследований (табл. 3) по проблеме взаимосвязи невынашивания беременности с носительством АТ-ЩЖ, можно сделать следующие выводы.

1. Риск спонтанного прерывания беременности у женщин с АТ-ЩЖ превышает таковой у женщин без АТ-ЩЖ в 2—4 раза.

2. Наиболее велик этот риск в I триместре беременности.

3. В дальнейшем у женщин, имеющих в анамнезе привычное невынашивание (количество самопроизвольных выкидышей 3 и более), этот риск повышается с увеличением срока беременности.

С другой стороны, существуют и иные точки зрения на эту проблему. Так, в исследовании М.

Таблица 3

Распространенность самопроизвольных выкидышей у женщин с антифосфолипидными антителами

Распространенность самопроизвольных выкидышей, %		Источник
женщины с АТ-ЩЖ	контрольная группа	
17 (108)	8,4 (444)	A. Stagnaro-Green [61]
13,3 (45)	3,3 (603)	D. Glinier [16]
22 (730)	5 (730)	B. Lejeune [39]
62 (13)	14 (29)	D. Pratt [56]
36 (22)	9 (22)	S. Bussen [10]
37,7 (69)	14,5 (69)	F. Mecacci [45]
33 (12)	19 (42)	A. Muller [47]
29,3 (74)	39 (75)	M. Esplin [14]

Примечание. В скобках — общее число женщин в группе.

Esplin и соавт. [14] АТ-ЩЖ были выявлены у 29,3% (из 74) небеременных женщин с анамнезом привычного невынашивания и у 39% (из 75) здоровых женщин репродуктивного возраста. Таким образом, не было обнаружено взаимосвязи между наличием АТ-ЩЖ и спонтанными выкидышами.

А. Muller и соавт. [47] были обследованы 173 женщины, подвергшиеся ЭКО, без предшествующих выкидышей в анамнезе; 54 (31%) из 173 женщин забеременели. АТ-ЩЖ были исследованы до и во время беременности. Беременность наступила у 48% женщин с АТ-ЩЖ и у 28% женщин без АТ-ЩЖ, беременность закончилась выкидышем у 33 и 19% женщин соответственно. При определении уровня ТТГ не было выявлено значимой разницы у беременных женщин с АТ-ЩЖ и без них, а также у женщин с самопроизвольными выкидышами в обеих группах. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что наличие АТ-ЩЖ, обнаруженных до беременности, не повышает риска выкидыша у женщин без невынашивания в анамнезе и не влияет на возможность наступления беременности у этих женщин. Несоответствие приведенных данных большинству других D. Glinoe [20] объясняет тем, что в исследование было включено мало женщин с АТ-ЩЖ, а также тем, что принятый пороговый уровень для АТ-ЩЖ был ниже, чем в других исследованиях, и тем, что женщины, отобранные для процедуры искусственного оплодотворения, составляют особую популяцию с известно высокой распространенностью аутоиммунных тиреопатий.

Трудно предположить, что сами по себе АТ-ЩЖ могут играть какую-либо патогенетическую роль в патогенезе невынашивания беременности. Наиболее вероятно, что эти антитела являются маркером генерализованной иммунной дисфункции, которая и приводит к развитию спонтанного аборта.

В последнее время появилось несколько рабочих гипотез по взаимосвязи носительства АТ-ЩЖ и повышенного риска спонтанных выкидышей [44]. Первая гипотеза предполагает, что женщины с высоким уровнем АТ-ЩЖ имеют легкую гипofункцию ЩЖ. Вторая теория рассматривает АТ-ЩЖ просто как маркеры предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, а не как непосредственную причину невынашивания беременности. В качестве третьей гипотезы в некоторых работах было сделано предположение о том, что АТ-ЩЖ служат маркерами нарушения функции Т-клеток. Недавно D. Glinoe [17] предложил еще одну рабочую гипотезу: аутоиммунные заболевания ЩЖ по тем или иным причинам приводят к тому, что женщины с АТ-ЩЖ беременеют в относительно более старшем возрасте, который сам по себе характеризуется большим риском невынашивания беременности. Несмотря на большое количество гипотез о взаимосвязи носительства АТ-ЩЖ и невынашивания беременности, однозначных данных об этом до настоящего времени не получено.

Аутоиммунные тиреопатии и перинатальное развитие

Как указывалось выше, носительство АТ-ЩЖ является фактором риска нарушения функции ЩЖ у беременных женщин. Учитывая кардинальное значение тиреоидных гормонов для развития нервной и других систем плода, весьма актуальным представляется исследование возможного влияния носительства АТ-ЩЖ на перинатальное развитие.

Как известно, уровень свободного T_4 плазмы напрямую коррелирует с уровнем интрацеребрального T_4 , от которого зависит адекватное развитие головного мозга в неонатальном периоде. При дефиците тиреоидных гормонов у плода наблюдаются уменьшение массы головного мозга и содержания в нем ДНК, а также ряд гистологических изменений [22]. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию некоторых нейрональных генов, обеспечивающих развитие центральной нервной системы, и синтез ряда специфических белков. Относительно низкий уровень T_4 у беременной женщины на ранних сроках может явиться серьезным фактором риска замедления психомоторного развития ребенка на 1-м году жизни и в дальнейшем.

В 1991 г. была опубликована одна из первых работ, в которой проводилось обследование детей женщин, у которых во время беременности выявлялась гипотироксинемия [43]. Было показано, что дети женщин с неадекватно леченным гипотиреозом имели значительно более низкие показатели умственного развития на 8-м месяце и 4-м году жизни по сравнению с контрольной группой. В возрасте 4 и 7 лет у 33—35% этих детей более низкий IQ-индекс был отмечен в 2,3 раза чаще, чем в контрольной группе детей.

В проспективном исследовании J. Haddow и соавт. [21] при определении IQ-индекса у детей женщин, не получавших лечение по поводу гипотиреоза, было показано, что IQ у этих детей был на 7 пунктов ниже, чем в контрольной группе (100 и 107 соответственно). 19% детей основной и только 5% детей контрольной группы имели IQ ниже 86 баллов. В отличие от этого показатели IQ были одинаковыми у детей женщин, получавших адекватное лечение тироксином, и детей контрольной группы. Заметим, что АТ-ЩЖ в этом исследовании определялись у 77% женщин с гипотиреозом.

Если больший интерес в рамках обсуждаемой темы представляют собой результаты проспективного исследования V. Pop и соавт. [53], в котором в течение 5 лет после родов наблюдались 293 женщины без нарушения функции ЩЖ с АТ-ТПО, выявленными на 32-й неделе беременности. Кроме того, было обследовано 230 детей, рожденных этими женщинами. При сравнении интеллектуального развития детей от женщин с АТ-ТПО и большой группы детей от матерей без АТ-ЩЖ в первой группе было выявлено значительное снижение IQ — на 10,5 пунктов. Авторы сделали вывод о том, что дети от матерей, имевших повышенные уровни АТ-ТПО во время беременности, имеют повышенный риск нарушения развития даже при нормальной функции ЩЖ у женщины. Возможным объяснением этого может быть транзиторная гипотирок-

синемия в начале беременности, которая не была зафиксирована в процессе исследования. В более позднем исследовании V. Por и соавт. [54] было выявлено снижение показателей психомоторного развития детей от женщин с уровнем свободного Т₄ ниже нормы или даже на ее нижней границе на ранних сроках беременности.

Другим объяснением может быть влияние материнских АТ-ЩЖ, которые проникают через плаценту и воздействуют на ЩЖ плода. Так, при исследовании пуповинной крови выявлено, что 40% новорожденных от женщин с АТ-ЩЖ имели повышенные уровни АТ-ТПО при рождении, при этом была выявлена значимая корреляция между материнскими и неонатальными уровнями этих антител [16].

J. Dussault и соавт. [12] рассмотрели на проблему носительства АТ-ЩЖ у беременных женщин с другой стороны, обследовав матерей детей с выявленным транзиторным гипотиреозом. Оказалось, что распространенность носительства АТ-ТПО у этих женщин составила 77%. Таким образом, авторы сделали вывод о необходимости подозревать транзиторный гипотиреоз у новорожденных, если у матери во время беременности определялись АТ-ТПО.

По результатам исследования K. Vech и соавт. [9], материнские АТ-ЩЖ во время беременности и развитие в дальнейшем послеродового тиреоидита (ПТ) никак не отражаются на развитии ребенка или на функции его ЩЖ в неонатальном периоде. Тем не менее в данном исследовании показатели роста и массы тела в течение 1-го месяца жизни были ниже у новорожденных от женщин с АТ-ЩЖ, у которых в последующем развился ПТ. По мнению самих авторов, это могло быть связано с недостатком грудного молока у женщин этой группы. Это в свою очередь может быть связано с прямым влиянием АТ-ЩЖ на молочные железы или быть опосредовано снижением функции ЩЖ матери. Нарушения функции ЩЖ в период исследования ни у одного из детей не выявлено.

Таким образом, если неблагоприятное влияние как манифестного, так и субклинического гипотиреоза беременной на перинатальное развитие более или менее очевидно, влияние носительства АТ-ЩЖ при отсутствии нарушения функции ЩЖ остается невыясненным.

Послеродовые аутоиммунные тиреопатии

В послеродовом периоде у женщин — носителей АТ-ЩЖ могут развиваться различные нарушения функции ЩЖ, которые были объединены в общее понятие, получившее название послеродовой дисфункции ЩЖ [49]. ПАТ включают в себя ПТ, послеродовую болезнь Грейвса—Базедова — БГБ (диффузный токсический зоб) и значительно реже — вторичный гипотиреоз вследствие послеродового некроза гипофиза или лимфоцитарного гипофизита. Поскольку иммунологические изменения после аборта подобны таковым в послеродовом периоде, то в некоторых случаях может иметь место и постабортная тиреоидная дисфункция [6].

Первые случаи тиреотоксикоза после родов были описаны С. Рату [51] в 1786 г. у 6 пациенток, при этом наблюдались учащенные сердцебиения, припухлость в области шеи и протрузия глазных яблок. Таким образом, первые случаи БГБ (болезни Парри), описанные в медицинской литературе, были случаями послеродовой манифестации заболевания [6]. Природа послеродовых нарушений функции ЩЖ оставалась невыясненной до 70-х годов, когда появились сообщения из Японии и Канады о существовании послеродовых тиреопатий аутоиммунного генеза [38].

ПТ является разновидностью аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и представляет собой транзиторную дисфункцию ЩЖ в послеродовом периоде. У женщин с АИТ, предшествующим беременности, после родов нередко происходит его прогрессирование [41].

Распространенность ПТ в общей популяции составляет 5—9% среди всех беременностей [6, 36, 63]. В Уэльсе этот показатель достигает 17% [50].

Этиология ПТ, равно как и других аутоиммунных тиреопатий, неизвестна, однако было установлена тесная взаимосвязь возникновения ПТ и выявления АТ-ЩЖ, наличия определенных HLA-маркеров и лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ. Было показано, что послеродовая тиреоидная дисфункция не связана с возрастом, количеством беременностей, частотой и длительностью лактации или семейным анамнезом других аутоиммунных заболеваний.

В патогенезе ПТ важное значение имеет иммунная реактивация или феномен "рикошета", который заключается в резком увеличении активности иммунной системы после ее долгого физиологического подавления во время беременности, что у предрасположенных лиц может приводить к развитию многих аутоиммунных заболеваний.

В развитии ПТ изучается роль антигенов HLA-системы. Была показана ассоциация ПТ с гаплотипами HLA-A26, BW46, BW67, A1, B8 при низкой распространенности гаплотипов HLA BW62 и CW7 [24]. Определенное влияние на продукцию АТ-ТПО могут оказывать гены, кодирующие DR4-антиген.

N. Amino и соавт. [5] впервые отметили взаимосвязь развития ПТ с носительством АТ-ЩЖ. Значительное повышение уровня АТ-ТПО после родов является отражением усиления иммунного ответа вследствие общего повышения синтеза иммуноглобулинов (общего IgG и подклассов IgG) [26]. Распределение подклассов IgG при ПТ характеризуется преобладанием IgG1 и IgG4 с незначительным повышением уровня IgG2 и IgG3 [25], хотя повышение уровня IgG2 и IgG3 отмечалось у женщин с двухфазным нарушением функции ЩЖ, и повышение IgG3 соответствовало тиреотоксической фазе.

Обнаружение АТ-ЩЖ во время беременности является прогностически важным, так как у 30—50% женщин с АТ-ЩЖ развивается ПТ [36, 38, 57, 59]. Так, в одном из исследований ПТ не развился ни у одной из женщин контрольной группы без АТ-ЩЖ [57]. С другой стороны, по данным J. Kuipers и соавт. [33], в 2/3 случаев при ПТ может об-

наруживаться повышенный уровень АТ-ТПО, а в 1/3 случаев ПТ АТ-ТПО не выявляются.

По данным J. Kuijpers и соавт. [33], при обследовании 291 женщины с АТ-ТПО отмечалось снижение уровня этих антител в течение беременности и возвращение их к исходно высокому уровню в течение 12 нед после родов. Независимыми факторами риска для развития ПТ являлись АТ-ТПО (относительный риск 27,2), искусственное вскармливание новорожденных (риск 11,1), курение (риск 3,1). Женщины, у которых развился ПТ, выкуривали большее число сигарет и в течение более длительного периода времени.

Для классического варианта ПТ характерно развитие транзиторного тиреотоксикоза, как правило, через 8—12 нед после родов, за которым следует гипотиреодная фаза (в среднем на 19-й неделе), а через 6—8 мес — восстановление эутиреоза. Очень редко гипотиреоз предшествует тиреотоксикозу.

По мнению J. Lazarus [38], симптомы различных фаз ПТ могут появляться задолго до характерных лабораторных изменений. Клинически тиреотоксикоз обычно не тяжелый, так как речь идет о тиреолитическом (деструктивном) тиреотоксикозе. Чаше более выраженными оказываются симптомы гипотиреодной фазы, хотя они не отличаются особой специфичностью. Анализ клинических проявлений ПТ [36, 38] показал, что слабость и раздражительность были наиболее частыми симптомами тиреотоксической фазы, в то время как слабость в сочетании со снижением памяти, сухость кожи и непереносимостью холода была характерна для фазы гипотиреоза. Некоторые из этих симптомов чаще наблюдались в группе женщин с АТ-ЩЖ даже при отсутствии нарушения функции ЩЖ по сравнению с контрольной группой. В отношении развития послеродовой депрессии было показано, что она может быть ассоциирована с носительством АТ-ТПО независимо от наличия или отсутствия нарушения функции ЩЖ [38, 52].

Тем не менее изменения функции ЩЖ сопровождаются клиническими проявлениями. Так, в нашей стране диагноз ПТ и его патогенетического аналога — молчащего (безболевого) тиреоидита — практически не ставят. К сожалению, часто приходится сталкиваться с поспешным установлением диагноза БГБ или стойкого гипотиреоза в ситуации, когда речь идет об одной из транзиторных фаз ПТ. Мягкий и прогностически благоприятный характер нарушения функции ЩЖ обуславливает определенную сложность выявления каких-либо специфических симптомов среди многочисленных стресс-симптомов, возникающих на фоне изменения условий жизни после родов.

Различные авторы подчеркивают, что в большинстве случаев через год после родов функции ЩЖ нормализуется, но в дальнейшем повышается риск развития стойкого гипотиреоза. По мнению Т. Nikolai и соавт. [48], до 12% женщин в послеродовом периоде имеют те или иные отклонения в состоянии ЩЖ, и лишь у половины из них функция ЩЖ нормализуется через 3 года после родов. По данным других исследований [6, 38], гипотиреодная фаза ПТ может быть стойкой в 25—30% случаев в течение 3 лет после родов. У 50% жен-

щин, перенесших ПТ, через 7—9 лет развивается гипотиреоз. Отдаленный риск развития ПТ при следующей беременности для женщин с АТ-ТПО, у которых не было послеродовой тиреоидной дисфункции, составляет только 5%. У женщин, перенесших ПТ, риск его развития при следующей беременности составит 70% [38].

При гормональном обследовании беременных женщин с АТ-ЩЖ, у которых в последующем развивался ПТ [9], было показано, что уровни ТТГ в течение беременности у них были значительно выше, чем в группе женщин без АТ-ЩЖ.

Учитывая деструктивный характер тиреотоксикоза при ПТ, тиреостатики в тиреотоксическую фазу не назначают; если симптомы тиреотоксикоза значительно выражены, назначают β -адреноблокаторы. В гипотиреодную фазу назначают заместительную терапию левотироксином [63]. Примерно через год делается попытка отмены или значительного снижения дозы левотироксина, для того, чтобы убедиться в транзиторном характере нарушения функции ЩЖ. В случае развития стойкого гипотиреоза назначают постоянную заместительную терапию.

При обнаружении в послеродовом периоде тиреотоксикоза необходимо иметь в виду, что речь может идти и о манифестации БГБ, которая с повышенной частотой развивается в послеродовом периоде [6, 23]. Частота послеродовой БГБ составляет 0,54% в общей популяции, т. е. у 1 из 200 женщин после родов может развиваться иммуногенный тиреотоксикоз, несмотря на то что тиреотоксикоз может быть транзиторным у половины пациенток. По данным Н. Tada и соавт. [62], у 40% пациенток с БГБ, имевших одни и более родов, заболевание развилось именно в послеродовом периоде. Вопросы диагностики и лечения БГБ у беременных, а также проблемы трансплацентарного переноса тиреоидстимулирующих антител в этой работе мы намеренно не обсуждаем. Эта проблема уже неоднократно подробно обсуждалась как в отечественной, так и в зарубежной литературе [3, 19, 42].

Аутоиммунные тиреопатии и йодная профилактика во время беременности

Проблема роли потребления йода в патогенезе аутоиммунных тиреопатий уже неоднократно обсуждалась [1, 4]. В указанных обзорах приводится много аргументов в пользу того, что физиологические дозы йода безопасны в плане индукции аутоиммунных тиреопатий. Значительно сложнее обстоит дело в ситуации, когда у беременной женщины, проживающей в йоддефицитном регионе, обнаруживаются АТ-ЩЖ. С одной стороны, во время беременности повышается риск развития йоддефицитных заболеваний как для нее, так и для плода, с другой — АТ-ЩЖ, как было показано выше, являются самостоятельным фактором нарушения функции ЩЖ у беременной.

О. Каемре и соавт. [27] проводили обследование беременных женщин с АТ-ТПО на предмет развития у них ПТ на фоне терапии левотироксином и йодидом калия в течение 40 нед после родов. Во время беременности у всех женщин отмечалось

снижение уровня антител и его транзитное повышение в течение года после родов. Были созданы группы, получавшие лечение левотироксином (100 мкг/сут), йодидом калия (150 мкг/сут), и контрольная группа без лечения. Изменения функции ЩЖ были выявлены у всех женщин в послеродовом периоде. Было показано, что гормональные сдвиги были более значительными в группе, получавшей йод, чем в контрольной группе, что свидетельствует о том, что у некоторых пациенток йод может скорее ухудшать, чем улучшать течение ПТ. Назначение левотироксина закономерно предотвращало симптомы гипотиреоза при развитии гипотиреоидной стадии ПТ, но не изменяло его течение. С другой стороны, многие авторы получили отрицательные результаты при попытках установить взаимосвязь между потреблением йода и антителообразованием [13, 31].

Сталкиваясь с проблемой назначения индивидуальной йодной профилактики беременной женщине, проживающей в йоддефицитном регионе (особенно, если речь идет о тяжелом или средней тяжести йодном дефиците), которая является носителем АТ-ЩЖ, необходимо понимать, что речь идет о восполнении физиологической потребности в жизненно необходимом микроэлементе, дефицит которого, как показали многие исследования, грозит развитием тяжелых нарушений у будущего ребенка. Данные же о негативном влиянии повышения потребления йода в этой ситуации крайне противоречивы. Если одним серьезным аргументом является тот факт, что в большинстве стран на протяжении многих десятилетий эффективно функционирует массовая йодная профилактика путем всеобщего йодирования соли, которая в контексте обсуждаемой проблемы имела лишь положительное влияние на здоровье популяции. Если вернуться к клинической практике, т. е. к отдельным пациенткам, проблему легко решает контроль функции ЩЖ во время беременности, который в случае носительства беременной АТ-ЩЖ, по современным представлениям, в любом случае необходим.

Практические рекомендации

Обсуждая клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных тиреопатий у беременных женщин, необходимо иметь в виду 2 аспекта. Как будет показано ниже, многие современные исследователи рекомендуют проведение скрининга нарушения функции ЩЖ у всех беременных женщин и более углубленное исследование в случае выявления каких-либо изменений, даже таких, как носительство АТ-ЩЖ. Совершенно очевидно, такого рода рекомендации на уровне национально-го здравоохранения требуют больших капиталовложений. При имеющейся в нашей стране кризисной ситуации эту проблему на фоне эпидемии туберкулеза и ВИЧ-инфекции нельзя назвать первоочередной. Она не будет первоочередной и на фоне плохо налаженного скрининга врожденного гипотиреоза и фактически отсутствующей массовой йодной профилактики. Учитывая стоимость исследований ТТГ и АТ-ЩЖ, их проведение у всех беременных

женщин вряд ли осуществимо и в странах с более развитой системой здравоохранения.

Если вернуться от социальных проблем к чисто медицинским, по современным представлениям, рекомендация по исследованию функции ЩЖ у женщины, планирующей беременность, особенно с заболеваниями ЩЖ в прошлом и отягощенным семейным анамнезом, не лишена оснований. В связи с этим хотелось бы заметить, что Американская тиреоидологическая ассоциация в своих последних рекомендациях предлагает проведение скрининга нарушения функции ЩЖ у всего взрослого населения, подразумевающего исследование уровня ТТГ начиная с 35-летнего возраста и далее каждые 5 лет [35]. Наиболее вероятно, что это позволит многим страховым компаниям включать определение уровня ТТГ в программу рутинных исследований без специальных показаний к этому. Возвращаясь к беременным, Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) формулирует следующие показания к определению уровня ТТГ [15]: 1) у всех женщин, планирующих беременность, для исключения гипотиреоза или его коррекции до беременности; 2) рутинное определение уровня ТТГ на ранних сроках беременности целесообразно, но должно проводиться по назначению врача, после обсуждения с пациенткой; 3) у всех женщин с зобом, повышенными уровнями АТ-ЩЖ, с заболеваниями ЩЖ в семейном анамнезе, при наличии других эндокринных аутоиммунных заболеваний или симптомов, позволяющих заподозрить гипотиреоз.

В 1998 г. рядом исследователей был предложен так называемый скрининг гипотиреоза и аутоиммунных тиреопатий во время беременности. Один из его авторов D. Glinoe [19] следующим образом формулирует основания для такого скрининга.

1. Гипотиреоз и аутоиммунные тиреопатии относительно часто встречаются среди молодых женщин.
2. Субклинический гипотиреоз практически не имеет клинических проявлений.
3. Повышенный риск акушерских осложнений при некомпенсированном гипотиреозе.
4. Повышенный риск спонтанных аборт у женщин, имеющих высокие уровни АТ-ЩЖ.
5. Повышенный риск прогрессирования гипотиреоза во время беременности у женщин, имеющих высокие уровни АТ-ЩЖ.
6. Повышенный риск развития послеродовых тиреопатий (50% женщин с АТ-ТПО имеют послеродовые нарушения функции ЩЖ).

Скрининг базируется на определении уровня ТТГ и АТ-ЩЖ на ранних сроках беременности. Определение уровня ТТГ и АТ-ЩЖ необходимо проводить как можно раньше (предпочтительнее между 12-й и 20-й неделями беременности). Если по экономическим причинам определение и АТ-ТГ, и АТ-ТПО провести невозможно, то предпочтение следует отдавать определению АТ-ТПО, так как АТ-ТГ относительно редко встречаются изолированно (см. рисунок).

Если уровень ТТГ превышает 4 мМЕ/л независимо от наличия или отсутствия антител, у пациентки с высокой вероятностью имеется гипотире-



Скрининг аутоиммунных тиреопатий и гипотиреоза при беременности в модификации [19].

оз. В этой ситуации целесообразно исследование уровня свободного T_4 . Этим женщинам показана терапия левотироксином на протяжении всей беременности и определение показателей, характеризующих функцию ЩЖ, в каждом триместре. Что касается женщин, имеющих АТ-ТПО, то решение о дальнейшей тактике принимается по результатам определения уровня ТТГ. Если уровень ТТГ составляет менее 2 мМЕ/л (чаще всего в этом случае определяется низкий уровень антител), лечение не показано, но уровень ТТГ целесообразно перепроверить в конце II триместра. Для женщин, имеющих АТ-ЩЖ и уровень ТТГ в нормальных пределах, но составляющий 2–4 мМЕ/л (это нередко сочетается с высокими уровнями антител), необходимо рассматривать вопрос о назначении терапии левотироксином [19]. Как на это указывают сами авторы приведенного алгоритма скрининга, последний еще не получил окончательного подтверждения клиническими испытаниями.

Из приведенных выше представлений закономерно вытекают принципы лечения гипотиреоза во время беременности, которые мы формулируем, суммируя ряд широко принятых рекомендаций [15, 19, 35] и собственный клинический опыт.

1. Систематический скрининг на гипотиреоз и аутоиммунные тиреопатии у всех беременных женщин (вопрос остается открытым).

2. Одинаковые подходы к лечению манифестного и субклинического гипотиреоза.

3. При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, полная заместительная доза левотироксина назначается сразу, т. е. без постепенного ее увеличения, принятого в обычной клинической практике.

4. Исследование уровня свободного T_4 и ТТГ должно проводиться каждые 8 нед.

5. На протяжении беременности происходит постепенное и закономерное увеличение потребности в левотироксине; во второй половине беременности его доза, как правило, увеличивается на 30–50%.

Если гипотиреоз был диагностирован у женщин до беременности и она уже получает левотироксин, начиная примерно со II триместра, заместительная доза, как правило, увеличится на 30–50%. Беременные с гипотиреозом, который развился в исходе АИТ, будут получать примерно 1,9 мкг/кг левотироксина. Пациентки, у которых гипотиреоз развился в результате абляции ЩЖ (хирургической или радиоактивным йодом), будут получать несколько большую дозу — около 2,3 мкг/кг. После беременности доза левотироксина должна быть уменьшена до исходной дозы, которую пациентка получала до беременности. Если вне беременности наиболее адекватным показателем, который используется для оценки компенсации гипотиреоза, является уровень ТТГ, который вплоть до подбора окончательной дозы исследуется с интервалом 1 раз в 3 мес, во время беременности не меньшее значение придается исследованию уровня свободного T_4 . Это связано с тем, что уровень ТТГ изменяется в ту или иную сторону после коррекции заместительной терапии достаточно медленно. Во время беременности нужно более оперативно изменять дозу препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Петунина Н. А. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 3. — С. 52–54.
2. Мельниченко Г. А., Мурашко Л. Е., Клименченко Н. И., Мясоева С. В. // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7, № 3 (87). — С. 145–150.
3. Мельниченко Г. А., Лесникова С. В. // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2, № 5. — С. 221–226.
4. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 7–13.
5. Amino N., Miyai K., Ohnishi T. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1976. — Vol. 42. — P. 296–301.
6. Amino N., Tada H., Hidaka Y. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 7. — P. 705–713.
7. Bakimer R., Cohen J. R., Shoenfeld Y. // Immunol. Allergy Clin. N. Am. — 1994. — Vol. 14. — P. 701–723.
8. Ball R., Freedman D. B., Holmes J. C. et al. // Clin. Chem. — 1989. — Vol. 35, N 9. — P. 1891–1896.
9. Bech K., Hertel J., Rasmussen N. et al. // Acta Endocrinol. — 1991. — Vol. 125. — P. 146–149.
10. Bussen S., Steck T. // Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10, N 11. — P. 2938–2940.
11. Davis L. E., Leveno K. J., Cunningham F. G. // Obstet. and Gynecol. — 1988. — Vol. 72, N 1. — P. 108–112.
12. Dussault J. H. // The Thyroid and Age / Eds A. Pinchera et al. — Stuttgart; New York, 1998.
13. Eltom M., Karlsson F. A., Kamal A. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 6, N 6. — P. 1112–1117.
14. Esplin M. S., Branch D. W., Silver R., Stagnaro-Green A. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179, N 6. — P. 1583–1586.
15. Gharib H., Cobin R. H., Dickkey R. A. // Endocr. Pract. — 1999. — Vol. 5, N 6. — P. 367–368.
16. Glinier D., Soto M. F., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 2. — P. 421–427.
17. Glinier D., Riahi M., Gruen J. P., Kinthaert J. // Ibid. — 1994. — Vol. 79. — P. 197–204.
18. Glinier D., De Nayer P., Delange F. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 80. — P. 258–269.
19. Glinier D. // Trends Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 9, N 10. — P. 403–411.

20. Glinoe D. // Fertil. and Steril. — 1999. — Vol. 72, N 2. — P. 373–374.
21. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 549–555.
22. Hetzel B. S. // Ibid. — 1994. — Vol. 331, N 26. — P. 1770–1771.
23. Hidaka Y., Tamaki H., Iwatani Y. et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41, N 1. — P. 15–20.
24. Jansson R., Saefwenberg J., Dahlberg P. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60, N 1. — P. 168–173.
25. Jansson R., Thompson P. M., Clark F., McLachlan S. M. // Clin. Exp. Immunol. — 1986. — Vol. 63. — P. 80–86.
26. Jansson R., Karlsson F. A., Linde A., Sjöberg O. // Ibid. — 1987. — Vol. 70. — P. 68–73.
27. Kaempe O., Jansson R., Karlsson F. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70, N 4. — P. 1014–1018.
28. Kamijo K., Saito T., Sato M. et al. // Endocrinol. Jap. — 1990. — Vol. 37, N 3. — P. 397–403.
29. Kim C. H., Chae H. D., Kang B. M., Chang Y. S. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1998. — Vol. 40, N 1. — P. 2–8.
30. Klein R. Z., Haddow J. E., Faix J. D. et al. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 35. — P. 41–46.
31. Knobel M., Medeiros-Neto G. // J. Endocrinol. Invest. — 1986. — Vol. 9, N 4. — P. 321–324.
32. Knudsen U. B., Hansen V., Juul S., Secher N. J. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1991. — Vol. 39. — P. 31–36.
33. Kuipers J. L., Pop V. J., Vader H. L. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 36–43.
34. Kutteh W. H., Yetman D. L., Carr A. C. et al. // Fertil. and Steril. — 1999. — Vol. 71, N 5. — P. 843–848.
35. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B. et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1573–1575.
36. Lazarus J. H., Hall R., Othman S. et al. // Quart. J. Med. — 1996. — Vol. 89. — P. 429–435.
37. Lazarus J. H., Aloa A., Parkes A. B. et al. // 71-st Meeting of the American Thyroid Association. — 1998. — Abstr. 16.
38. Lazarus J. H. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 7. — P. 685–695.
39. Lejeune B., Grun J. P., de Nayer P. et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1993. — Vol. 100, N 7. — P. 669–672.
40. Leung A. S., Millar L. K., Koonings P. P. et al. // Obstet. and Gynecol. — 1993. — Vol. 81, N 3. — P. 349–353.
41. Lobig H., Bohn W., Mau J., Schats H. // Autoimmune Thyroiditis / Eds W. Scherbaum et al. — Berlin, 1991. — P. 185–193.
42. McKenzie J. M., Zakarija M. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2, N 2. — P. 155–159.
43. Man E. B., Brown J. F., Serunian S. A. // Ann. Clin. Lab. Sci. — 1991. — Vol. 21. — P. 227–239.
44. Matalon S. T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 45. — P. 72–77.
45. Mecacci F., Paretti E., Cioni R. et al. // J. Reprod. Immunol. — 2000. — Vol. 46. — P. 39–50.
46. Montoro M., Colle J. V., Frasier S. D., Mestman J. H. // Ann. Intern. Med. — 1981. — Vol. 94, N 1. — P. 31–34.
47. Muller A. F., Verhoeff A., Mantel M. J., Berghout A. // Fertil. and Steril. — 1999. — Vol. 71, N 1. — P. 30–34.
48. Nikolai T. F., Turney S. L., Roberts R. C. // Arch. Intern. Med. — 1987. — Vol. 147, N 2. — P. 221–224.
49. Orgiazzi J., Madec A. M. // The Thyroid and Iodine / Eds J. Nauman et al. — Stuttgart, 1996. — P. 169–178.
50. Othman S., Philips D., Parkes A. B. et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 32. — P. 559–564.
51. Parry C. H. // Collection from the Unpublished Papers of the Late Caleb Hillier Parry. — London, 1825. — P. 111.
52. Pop V. J., de Rooy H. A., Vader H. L. et al. // Acta Endocrinol. — 1993. — Vol. 129, N 1. — P. 26–30.
53. Pop V. J., de Vries E., van Baar A. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3561–3566.
54. Pop V. J., Kuipers J. L., van Baar A. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 149–155.
55. Porterfield S. P., Hendrich C. E. // Endocr. Rev. — 1993. — Vol. 14. — P. 94–106.
56. Pratt D. E., Kaberlein G., Dudkiewicz A. et al. // Fertil. and Steril. — 1993. — Vol. 60, N 6. — P. 1001–1005.
57. Rasmussen N. G., Hornnes P. J., Hoier-Madsen M. et al. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 123. — P. 395–401.
58. Roti E., Bianconi L., Gardini E. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14, N 8. — P. 669–674.
59. Sher G., Maassarani G., Zouves C. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1998. — Vol. 39, N 4. — P. 223–225.
60. Singh A., Dantas Z. N., Stone S. C., Asch R. H. // Fertil. and Steril. — 1995. — Vol. 63, N 2. — P. 277–281.
61. Stagnaro-Green A., Roman S. H., Cobin R. H. et al. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 264, N 11. — P. 1422–1425.
62. Tada H., Hidaka Y., Itoh E. et al. // Endocr. J. — 1994. — Vol. 41. — P. 325–327.
63. Thomas-Desrousseaux P. // Revue Fr. Gynecol. Obstet. — 1989. — Vol. 84, N 12. — P. 928–931.
64. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 55–68.
65. Wilson R., Ling H., MacLean M. A. et al. // Fertil. and Steril. — 1999. — Vol. 71, N 3. — P. 558–561.

Поступила 29.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.61-008.64-06:616.447-021.5(048.8)

В. Н. Сморок, Н. С. Кузнецов, Л. Я. Рожинская, Д. Г. Бельцевич

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

В последние годы в связи с накоплением данных большого числа клинических и лабораторных исследований отмечены некоторые изменения в понимании процессов этиологии и патогенеза вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Н. А. Томили-на [7] отмечает, что прогресс в лечении этого тяжелого заболевания, безусловно, заложен в изучении сложных этиопатогенетических механизмов нарушения фосфорно-кальциевого обмена в условиях тяжелой почечной недостаточности. В связи с этим мы считаем необходимым обозначить современные приоритеты в интерпретации этой проблемы.

Регуляция обмена кальция и фосфора

Система регуляции кальция состоит из двух "петель", основанных на принципе обратной отрицательной связи. Внутренняя "петля" включает в себя взаимоотношения околощитовидных желез (ОЩЖ) и костного метаболизма и регулирует поступление кальция из костной ткани в плазму. Любое снижение уровня кальция в плазме стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ). Под влиянием ПТГ активизируются остеокласты и усиливается костная резорбция. Внешняя "петля" включает в себя взаимоотношения ОЩЖ, почек и кишечника. ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах, что способствует снижению экс-

креции кальция. Также ПТГ стимулирует синтез 1,25 (ОН) $2D_3$ (кальцитриола) в проксимальных извитых канальцах, который в свою очередь усиливает всасывание кальция в кишечнике, костную резорбцию и в некоторой степени подавляет секрецию ПТГ [3, 4, 49, 63].

В свою очередь почки играют ведущую роль в системном фосфорном гомеостазе, что тесно связано с канальцевым фосфорным порогом или максимальной тубулярной реабсорбцией фосфата (МТРФ). Снижение уровня фосфора в крови ведет к стимуляции синтеза кальцитриола, увеличению мобилизации кальция и фосфора из костной ткани, увеличению МТРФ. Увеличение концентрации кальцитриола ведет к усилению абсорбции кальция и фосфора из кишечника и дополнительной их мобилизации из костной ткани. Длительное повышение уровня фосфата в крови приводит к подавлению образования кальцитриола, гипокальциемии, к постоянному повышению уровня ПТГ, что может привести к гиперплазии главных клеток ОЩЖ.

В условиях терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) происходит нарушение выведения фосфатов в почечных канальцах. Высокий уровень фосфатов крови способен снижать чувствительность рецепторов к паратгормону, что приводит к блокированию резорбции кости за счет снижения активности остеокластов [3, 4, 8, 67]. С другой стороны, в первично-сморщенных почках нарушается гидроксирование кальцитриола, что приводит к снижению всасывания кальция из кишечника, потенцируется эффект снижения резорбтивной активности остеокластов. При этом необходимо отметить, что снижение всасывания кальция может происходить самостоятельно на фоне уремической интоксикации. Все вышеуказанные факторы являются причиной гипокальциемии, которая является мощным стимулятором синтеза паратгормона [18, 31, 60]. Длительная выработка повышенных количеств паратгормона приводит к тотальной гиперплазии ОЩЖ. На фоне длительно существующей диффузной гиперплазии возможно возникновение диффузно-узелковой гиперплазии [51, 55, 61, 62, 73] с последующим возникновением аденомы и формированием третичного гиперпаратиреоза.

Среди вариантов течения почечных остеопатий (костных изменений при ВГПТ) различают следующие: фиброзный остейт, адинамическую костную болезнь, остеомалацию с низким костным обменом, смешанную форму (остеомалация + фиброзный остейт).

Развитие фиброзного остейта связывают с нарушением гомеостаза фосфора, которое, развиваясь по вышеуказанному патогенетическому пути, приводит к усилению резорбции костной ткани, что обуславливает клинические и рентгенологические проявления. Общая щелочная фосфатаза (ЩФ) и особенно костный ее изофермент являются одним из самых чувствительных маркеров повышенного костного обмена при ВГПТ и фиброзном остейте. Отмечается прямая корреляция между степенью повышения уровня костной ЩФ и частотой нахождения фиброзного остейта в биоптатах из крыла подвздошной кости [44]. Также костная ЩФ явля-

ется чувствительным маркером эффективности лечения ВГПТ активными метаболитами витамина D. При фиброзном остейте также отмечается повышение остеокальцина и других маркеров костной резорбции [44].

Адинамическая костная болезнь — форма почечной остеопатии, которая характеризуется бедным клеточным составом костных структур (снижение количества остеокластов и остеобластов), уменьшением скорости резорбции и костеобразования. Лабораторно проявляется низким уровнем паратгормона, нормальным или повышенным уровнем кальция в крови, снижением чувствительности ОЩЖ к пониженному уровню кальция [30, 41].

Возникновение низкооборотной остеомалации ранее наиболее часто связывали с алюминиевой интоксикацией (использование для диализата не очищенной от алюминия воды или накопление алюминия при избыточном применении гидроокиси или карбоната алюминия для связывания фосфата). Морфологическими особенностями этой формы являются скопления алюминия вдоль фронта минерализации, нарушающие образование кристаллов оксиапатита и синтез коллагена на фоне обширных зон неминерализованного остеоида. Для лабораторных показателей характерны низкий или на нижней границе нормы уровень паратгормона, снижение чувствительности костной ткани к паратгормону, факторы низкого костного метаболизма [21, 76].

Смешанная форма почечной остеопатии — сочетание изменений, характерных одновременно для остеомалации и фиброзного остейта. При морфометрическом исследовании наряду со сниженной скоростью костеобразования и присутствием большого количества неминерализованных пластин остеоида имеются морфологические признаки ВГПТ: увеличенная костная резорбция и перитрабекулярный фиброз [2, 17, 36].

Клиническими проявлениями почечных остеопатий являются боли в костях без четкой корреляции с рентгенологической картиной. Наиболее частая локализация — поясничный отдел позвоночника, ребра, бедренные кости, голени. Отмечаются деформации скелета вследствие остеомалации, из-за переломов костей, непосредственно переломы трубчатых костей, ребер, компрессионные переломы тел позвонков. Возможны клинические проявления по типу псевдоподагры и полиартрита (синдром наблюдается, как правило, у пациентов с гиперфосфатемией и высоким уровнем ПТГ).

Топическая диагностика

Проблема визуализации ОЩЖ при ВГПТ является предметом постоянного обсуждения исследователей. Среди методов, применяемых для визуализации ОЩЖ, как правило, выделяют УЗИ, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), радионуклидные методы с применением различных радиофармпрепаратов (РФП). Наиболее часто используют следующие изотопы: технеций-99, таллий-201, йод-123 [12, 20]. Необходимо отметить, что, несмотря на обилие методов предоперационной диагностики

вторично-измененных ОЩЖ, алгоритм применения этих методов остается спорным, и в изученной нами литературе мы не нашли однозначного решения этой проблемы.

В публикуемых статьях обсуждаются чувствительность и специфичность различных методов, как правило, в расчете на группу больных с заболеваниями ОЩЖ, при которых исследователи не производят градации между первичным гиперпаратиреозом и ВГПТ. Такой подход нам кажется не совсем корректным, учитывая различные патогенетические причины этих заболеваний. С одной стороны, этот факт находит объяснение в небольшом числе наблюдений, предложенных к обсуждению, с другой — указанный подход используется при сравнительной характеристике и оценке чувствительности и специфичности УЗИ, КТ и МРТ. При обсуждении же радионуклидных методов, как правило, авторы разделяют указанные группы.

Большинство авторов сходятся во мнении о том, что опытный специалист при УЗИ линейным датчиком от 5 до 10 МГц должен выявлять ОЩЖ размером более 0,5 см [20, 57]. В случае типичного расположения ОЩЖ они выявляются как овальные или заостренные гипо- или анэхогенные структуры, ориентированные в краниокаудальном направлении. Указанные образования, как правило, прилежат к задней поверхности щитовидной железы, однако дистанцируются от нее [29]. Типичная картина расположения ОЩЖ может быть симулирована увеличенными лимфатическим узлами, симпатическими ганглиями или варикозно-расширенными венами пищевода. Использование цветного доплерографического картирования в алгоритме обследования этих больных уменьшает число ложноположительных результатов при выявлении ОЩЖ [23, 57]. Более затруднительным является проведение дифференциального диагноза между узловым поражением щитовидной железы и интратиреоидным расположением ОЩЖ, которое встречается не так уж редко — 1,5—8%, по данным разных авторов [20].

При ВГПТ возможность выявления ОЩЖ при МРТ, по мнению большинства исследователей, имеет те же особенности, что и при других методах исследования: основным критерием, влияющим на чувствительность, являются размер и масса желез. Как правило, если при УЗИ железы были выявлены, то при МРТ у этих же больных они выявляются в 3/4 наблюдений [16, 69].

В исследовании R. Higgins [35] отмечается, что при выявлении ОЩЖ с помощью КТ необходимо ориентироваться на плотность щитовидной железы по Хаунсфилду (ед.Н). Без контрастного усиления ткань щитовидной железы гиперинтенсивна по сравнению с мягкоткаными структурами этой области (50—85 ед.Н), а при контрастном усилении достигает 90—100 ед.Н [53]. При МРТ ОЩЖ хорошо диагностируются при использовании изображений, полученных на средне- и высокопольных томографах. Рекомендуемый диапазон магнитно-резонансного исследования следующий: аксиальные срезы с шагом 3—5 мм в режиме T1 (TR/TE = 700/20) и T2 (TR/TE = 2000/20, 70) взвешенных изображений [35, 48].

Сцинтиграфия является, по мнению большинства авторов, одним из наиболее чувствительных методов, однако из-за сложности и громоздкости методики, высокой ее стоимости в повседневной практике она применяется гораздо реже, чем предыдущие описанные нами методы [12, 24, 58]. Проведение этого исследования требует заблаговременной отмены препаратов, влияющих на функцию щитовидной железы и ОЩЖ (йодсодержащие препараты, тиреоидные гормоны, тиреостатики). В последующем проводится первый этап сцинтиграфии, включающий в себя накопление РФП щитовидной железой, второй этап — накопление технеция ОЩЖ. При последующем вычитании изображения происходит изолированная визуализация ОЩЖ [13, 28].

Большинство авторов сходятся во мнении о том, что основным фактором, влияющим на чувствительность и специфичность методов при выявлении вторично-измененных ОЩЖ, являются размер и масса. Так, Y. Tominaga и соавт. считают, что при массе железы более 500 мг чувствительность всех методов будет более 90%, а при весовых характеристиках железы в диапазоне от 250 до 500 мг чувствительность не превышает 50% [20, 24].

По данным большинства авторов, при типичном расположении вторично-измененных ОЩЖ чувствительность УЗИ составляет от 50 до 87% [20, 29]. Показатели чувствительности КТ и МРТ в целом не отличаются друг от друга и составляют 62—94%. При этом необходимо отметить, что в исследованиях на одной и той же выборке пациентов показатели чувствительности при МРТ, как правило, превышают таковые при УЗИ на 5—15%. Чувствительность радионуклидных методов является наиболее высокой и составляет 67—100% [24, 28, 58]. Все показатели при ВГПТ рассчитываются ретроспективно при сравнении с выявленным количеством желез при проведении оперативного лечения. Во всех случаях авторы оценивают чувствительность сочетания методов при выявлении ОЩЖ, все исследователи отмечают улучшение результатов топической диагностики на статистически значимые значения.

Наибольшее внимание привлекает диагностическая ценность топических методов при атипичном расположении ОЩЖ или при их количестве, превышающем стандартное [36]. Общеизвестно, что именно такое расположение и количество желез дает высокий риск рецидивирования гиперпаратиреоза. По мнению большинства авторов, наиболее эффективным методом для выявления эктопированных желез, локализованных в средостении и вилочковой железе, является сцинтиграфия. Использование КТ и МРТ предпочтительно при расположении вторично-измененных желез между трахеей и щитовидной железой, а также при интратиреоидной локализации. УЗИ из всех атипичных локализаций ОЩЖ успешно выявляет их при внутриканальном расположении в щитовидной железе. Чувствительность УЗИ при расположении ОЩЖ в верхнем переднем средостении, как правило, не оценивается авторами.

Терапевтическая коррекция

В изученной нами литературе основным критерием адекватности проводимого терапевтического лечения является динамика выраженности костных изменений [2, 64]. Так, Л. Я. Рожинская [6] считает, что терапевтическая коррекция явлений ВГПТ осуществляется по следующим основным направлениям.

1. Контроль уровня фосфора крови (ограничение потребления фосфора с пищей, применение связывающих фосфаты антацидов, прием карбоната кальция).

2. Применение препаратов кальция, повышение уровня кальция в диализате.

3. Применение активных метаболитов витамина D.

Применение комплекса этих методов позволяет достигнуть эффективного контроля за патологическими проявлениями ВГПТ.

В то же время некоторые авторы (J. Teruel и соавт., 1999 г.) отмечают возможность проведения монотерапии у больных с ВГПТ [72]. Так, 20 пациентов с ХПН (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в терминальной стадии от 7,9 до 40) в течение 6 мес принимали 3 г карбоната кальция. После проведенного лечения отмечалось статистически значимое снижение ПТГ со 183 до 85 пг/мл, фосфора с 3,4 до 3 мг% без изменения уровня кальцитриола в крови. Уровень кальция увеличился с 2,4 до 2,57 ммоль/л. Также на фоне лечения снизились уровни ЩФ и остеокальцина, что указывает на возможность нормализации костного метаболизма и ослабление проявлений гиперпаратиреоза с помощью карбоната кальция без применения витамина D на ранних стадиях ХПН. Этому же мнению придерживаются и ряд других авторов [11, 43, 54, 73].

Тем не менее подавляющее большинство авторов придерживаются мнения о необходимости комплексной терапии больных ВГПТ [10, 40, 59, 70, 77]. Главным же предметом исследований является сравнение эффективности интермиттирующего и непрерывного применения кальцитриола у диализных больных. S. Tsuruoka и соавт. провели рандомизированное многоцентровое открытое исследование 45 пациентов с исходно повышенным уровнем ПТГ, разделенных на 2 группы: 1-я — ежедневный прием кальцитриола в дозе 0,75 мкг (средний исходный уровень ПТГ 37 пмоль/л при норме 1—6 пмоль/л), 2-я — 2,625 мкг кальцитриола 2 раза в неделю (средний уровень ПТГ 36 пмоль/л). В обеих группах пациенты получали 5,25 мкг кальцитриола в неделю. Концентрация кальция в диализате составляла 1,75 ммоль/л, все пациенты перорально получали карбонат кальция. Через 2 нед лечения в обеих группах уровень ПТГ снизился в среднем до 18,5 и 18 пмоль/л соответственно, а через 12 нед у 18 из 24 пациентов 1-й группы и у 11 из 21 пациента 2-й группы уровень ПТГ снизился до 10 пмоль/л без гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Всего было 7 эпизодов гиперкальциемии во 2-й группе и 2 — в 1-й группе. Наблюдался 21 эпизод гиперфосфатемии во 2-й группе и 17 — в 1-й группе при еженедельном измерении.

Основным фактором эффективности терапевтической коррекции ВГПТ является профилактика его развития на ранних стадиях ХПН [25, 66, 72]. Однако существовало мнение о том, что лечение активными фракциями витамина D способствует прогрессированию ХПН в начальной и средней стадиях заболевания [38, 47]. Обзор W. Goodman, включающий в себя более 20 исследований, показал, что применение кальцитриола или альфакальцидола в дозе 0,25—0,5 мкг ежедневно очень редко ведет к гиперкальциемии, гиперфосфатемии или ухудшению почечных функций [31]. При наличии этих осложнений они быстро обратимы при прекращении лечения. Имеются доказательства того, что кальцитриол нарушает экскрецию креатинина в почечных канальцах и уровень креатинина может повышаться, а его клиренс снижаться у пациентов со средней степенью ХПН без истинного изменения СКФ. Авторы подтверждают, что кальцитриол или альфакальцидол в ежедневной дозе 0,25—0,5 мкг хорошо переносится, уменьшаются биохимические и морфологические признаки ВГПТ [9, 33, 50]. Авторы делают вывод о том, что эти препараты полезны пациентам с высоким риском развития ВГПТ при медленном прогрессировании ХПН.

Также обсуждается эффективность внутривенного и перорального применения витаминов группы D. E. Fischer и соавт. провели исследование в 2 группах по 10 пациентов, которых в течение 12 нед лечили кальцитриолом: 1-я группа — кальцитриол внутривенно в средней дозе 2,45 мкг после сеанса гемодиализа (в пересчете на ежедневную дозу 1,05 мкг), 2-я группа — кальцитриол перорально (ежедневная средняя доза 0,7 мкг). В 1-й группе снижение уровня ПТГ наблюдалось через 6 нед на 74,3%, ЩФ — на 41,2%. Во 2-й группе снижение ПТГ происходило через 8 нед на 31,6%, а ЩФ — на 22,5%. Уровень кальция в крови быстрее повышался при пероральной терапии. Различий в изменении уровней кальция, магния и альбумина не было. Авторы делают вывод о том, что как внутривенное, так и пероральное применение кальцитриола уменьшает в крови уровень ПТГ у пациентов с ВГПТ. Однако подавляющее действие на ПТГ в большей степени выражено при внутривенном применении, что не может быть объяснено ни более высокой дозой, ни повышением уровня кальция в крови [22].

Из всего вышесказанного по поводу терапевтической коррекции ВГПТ можно сделать следующий вывод: вовремя начатое и комплексно проводимое лечение может длительно предупреждать и впоследствии компенсировать проявления ВГПТ.

Показания к оперативному лечению

Показания к паратиреоидэктомии — наиболее спорная проблема из всех обсуждаемых нами. С одной стороны, это связано с небольшим числом пациентов, которые нуждаются в проведении данного вида лечения, с другой — показания к операции часто устанавливают не хирурги, а нефрологи совместно с эндокринологами. Это находит свое объяснение в отсутствии специализированных хирургических отделений эндокринологической направленности.

По мнению большинства авторов [1, 37, 71], наличие таких факторов, как третичный гиперпаратиреоз, прогрессирующее поражение скелета, кальцификация тканей, кальцифилаксия, являются выраженными клиническими синдромами, и оперативное лечение при них абсолютно показано. Более спорными моментами являются ситуации, когда нет вышеуказанных ярких проявлений заболевания.

Выявляемая гиперплазия ОЩЖ, по мнению ряда авторов, сама по себе является показанием к оперативному лечению [45]. Однако S. Lin и соавт. доказали, что в среднем у половины больных с ВГПТ, у которых УЗИ выявляет гиперплазию более чем 2 ОЩЖ, существует возможность терапевтической коррекции кальциемии и уровня паратгормона [46]. Исследование проведено с патогенетическим обоснованием того, что гиперплазия ОЩЖ чаще свидетельствует лишь об увеличении секреции паратгормона, но не об автономности существующего патологического процесса. Позднее к этому мнению присоединились другие коллективы авторов [26, 42, 79]. С другой стороны, в ряде работ, принадлежащих хирургическим коллективам авторов [52, 68], приводятся данные о том, что при отсутствии у 20–30% пациентов выявленной гиперплазии ОЩЖ могут выявляться лабораторные признаки, свидетельствующие о необходимости оперативного лечения (некорректируемая гиперкальциемия, высокий уровень фосфора, паратгормона и др.). Из всего вышесказанного следует, что у авторов рассмотренных нами работ не сложилось единого мнения об абсолютных показаниях к операции при выявленной гиперплазии ОЩЖ.

Рассматриваемый как показание к операции тяжелый кожный зуд является достаточно серьезным осложнением ВГПТ. Однако, по мнению ряда авторов [35, 39], указанные клинические проявления с высокой частотой встречаются при ХПН и являются проявлением уремического дерматита. Дифференциальный диагноз этиологии кожного зуда затруднителен, из чего можно сделать вывод о том, что рассматривать данный клинический симптом изолированно, как показание к операции, вряд ли корректно.

Рассмотрение высокого уровня паратгормона изолированно от других показателей с целью решения вопроса об оперативном лечении, по мнению большинства авторов, нецелесообразно [56, 74, 78]. Однако некоторые авторы высказывают противоположную точку зрения; при этом, как правило, в их работах представлены большие выборки оперированных больных за короткие временные промежутки [5, 19]. Указанная особенность этих исследований настораживает в плане тщательности отбора пациентов для оперативного лечения. Учитывая патогенез ВГПТ, можно говорить о том, что даже значительное повышение уровня паратгормона, как и выявление гиперплазированных ОЩЖ, может свидетельствовать о начальной фазе заболевания и подлежит терапевтической коррекции [27, 73].

Одним из основных лабораторных показателей, являющимся определяющим при установлении показаний к операции, большая часть авторов считают повышенный уровень кальция сыворотки крови

[65, 79]. Также клиницисты используют показатель произведения уровня общего кальция и фосфора. Однако высокий уровень общего и(или) ионизированного кальция может свидетельствовать о необходимости коррекции терапевтического лечения [15, 34]. Часть авторов высказывают суждение о том, что оперативное лечение необходимо лишь при стабильно высоком или нарастающем, несмотря на применение различных вариантов терапевтической коррекции, уровне кальция [32, 73]. Большинство исследователей отмечают, что при наличии вышеуказанных абсолютных показаний к операции (прогрессирующее поражение скелета, кальцификация тканей, кальцифилаксия и др.) практически во всех наблюдениях отмечается высокий уровень кальция [14]. Это является доказательством того, что из перечисленных нами лабораторных изменений повышенный уровень кальция крови является наиболее значимым при определении показаний к оперативному лечению.

Тем не менее, несмотря на большое количество литературы по данному вопросу, характерной чертой основной массы опубликованных исследований является лишь констатация клинической и лабораторной симптоматики больных ВГПТ. Мы не встретили сообщений, где бы при отсутствии абсолютных показаний к операции был выявлен симптомокомплекс, являющийся наиболее полным для формулирования показаний к оперативному лечению.

Хирургическое лечение

Среди обсуждаемых объемов оперативного вмешательства при ВГПТ [5, 14, 45, 65, 79] альтернативными методами считаются следующие: 1) субтотальная паратиреоидэктомия (удаление всех ОЩЖ, кроме одной, которая подвергается субтотальной резекции); 2) тотальная паратиреоидэктомия; 3) тотальная паратиреоидэктомия с ауто-трансплантацией фрагмента наименьшей из ОЩЖ в мышечную ткань.

Объем оперативного вмешательства, предусматривающий оставление большого количества ткани ОЩЖ, не обсуждается в литературе как минимум 40 лет.

Указанные методики оперативного лечения не зря названы нами альтернативными, так как ни один из этих способов не признан методом выбора. Сторонники проведения субтотальной паратиреоидэктомии в качестве положительной стороны метода указывают на меньшую частоту послеоперационного гипопаратиреоза и стойкой гипокальциемии, однако с большей частотой в этих случаях возникает рецидив гиперпаратиреоза [26, 71]. Авторы объясняют это тем, что оставленная в области сосудистой ножки камбиальная ткань гиперплазированной ОЩЖ изначально обладает повышенными регенерационными возможностями. Большая же часть авторов склоняются к мнению о том, что частота рецидива гиперпаратиреоза и возникновение послеоперационного гипопаратиреоза практически не зависят от типа оперативного вмешательства (исключая тотальную паратиреоидэктомию).

Яркой иллюстрацией вышеизложенного является исследование Е. Gagne и соавт. [26]. Исследованы ближайшие послеоперационные и отдаленные результаты у 106 больных, оперированных по поводу ВГПТ. Больные были разделены на 3 группы по объему проведенного оперативного вмешательства — тотальная, субтотальная паратиреоидэктомия, тотальная паратиреоидэктомия с одномоментной аутоотрансплантацией фрагмента одной из желез. В короткие сроки после операции (до 2 нед) желаемые результаты были достигнуты у 95% больных. В отдаленные сроки (от 6 мес до 5 лет) хорошие результаты были достигнуты лишь у 1/3 (!) пациентов. У 32% больных отмечался стойкий послеоперационный гипопаратиреоз. В эту группу входили пациенты, которым была выполнена тотальная паратиреоидэктомия, а также 3 из 21 пациента с субтотальным объемом операции. При этом у всех 28 больных с выполненной аутоотрансплантацией ткани ОЩЖ после тотальной паратиреоидэктомии послеоперационного гипопаратиреоза отмечено не было. В 1/3 наблюдений отмечен рецидив гиперпаратиреоза, при этом 62% пациентов из общего количества больных с рецидивом ВГПТ входили в группу пациентов, которым была выполнена тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией ткани ОЩЖ. Авторы отмечают отсутствие статистически значимых различий при возникновении как рецидива гиперпаратиреоза, так и послеоперационного гипопаратиреоза между группами с проведенной субтотальной резекцией и тотальной паратиреоидэктомией с аутоотрансплантацией ткани ОЩЖ.

Необходимо отметить, что приведенные нами данные исследователей являются типичными для анализа отдаленных результатов после различных объемов оперативного вмешательства по поводу ВГПТ [35, 74]. Основным аргументом, который склоняет чашу весов в сторону выполнения тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией ткани ОЩЖ в мышечную ткань, является возможность повторной резекции трансплантата в случае рецидива ВГПТ. В случае же необходимости повторной операции по поводу рецидивирующего гиперпаратиреоза при выполненной ранее субтотальной резекции ОЩЖ авторы отмечают более высокий риск повреждения возвратных гортанных нервов в связи с рубцовыми изменениями. Статистика в этом случае малоутешительна: частота указанных осложнений составляет 15–40% против 4–5% при первичных операциях [45, 74].

Основным фактором, влияющим на рецидивирование ВГПТ, большинство авторов считают наличие у больных выявленной при морфологическом исследовании диффузно-узелковой гиперплазии ОЩЖ [62, 73]. При наличии же диффузной гиперплазии ОЩЖ частота рецидивирования ВГПТ статистически значимо ниже [62, 73]. Тем не менее в изученных нами работах мы не обнаружили попыток проведения клинко-лабораторных соответствий для выявления лабораторных показателей, которые бы свидетельствовали о переходе ВГПТ в третичный гиперпаратиреоз.

Обсуждая технические аспекты оперативного вмешательства, необходимо упомянуть об интраоперационной ревизии пространств, обычно недос-

тупных при чрескожном УЗИ. Несмотря на очевидность необходимости применения интраоперационного УЗИ при обнаружении эктопированных ОЩЖ (загрудинное расположение, пищеводно-трахеальная борозда и др.), в рассмотренной нами литературе мы не обнаружили описания технических аспектов применения этого метода.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что по многим вопросам топической диагностики, терапевтической коррекции, показаний к своевременному оперативному лечению, объемов оперативного вмешательства мнения авторов остаются противоречивыми. Решение данных проблем может улучшить результаты лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабанова Т. А., Пенчук Н. А. // Нефрология и диализ. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 88–94.
2. Бухман А. И. Рентгенодиагностика в эндокринологии. — М., 1975. — С. 159–181.
3. Волгина Г. В., Перепеченых Ю. В. // Нефрол. и диализ. — 2000. — № 2. — С. 32–34.
4. Ермоленко В. М. // Нефрология: Руководство для врачей. — М., 1995. — Т. 1. — С. 106–125.
5. Иванов И. А., Ватазин А. В., Суслов В. П. и др. // Тезисы 8 (10)-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 77–82.
6. Рожинская Л. Я. Остеопороз. — М., 2000. — С. 36–40.
7. Томилиха Н. А. // Нефрол. и диализ. — 2000. — № 2. — С. 10–20.
8. Akizawa T., Fukagawa M., Koshikawa S. et al. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1993. — Vol. 2, N 4. — P. 558–565.
9. Argiles A., Mourad G., Mion C. // Ibid. — 1996. — Vol. 5, N 4. — P. 329–336.
10. Bacchini G., Fabrizio F., Pontoriero G., Marcelli D. et al. // Nephron. — 1997. — Vol. 77, N 3. — P. 267–272.
11. Bereket A., Casur Y., Firat P. et al. // Eur. J. Pediatr. — 2000. — Vol. 159, N 1–2. — P. 70–73.
12. Bonjer H. J., Bruining H. A., Valkema R., Lameris G. S. et al. // Eur. J. Surg. — 1997. — Vol. 163, N 1. — P. 27–32.
13. Carnaille B., Oudar C., Combemale F. et al. // Ann. Chir. — 1998. — Vol. 52, N 4. — P. 374–378.
14. Catania A., Sorrenti S., Di Matteo F. M., Lippolis G. et al. // G. chir. — 1997. — Vol. 18, N 10. — P. 497–501.
15. Cattani P., Halimi B., Aidan K., Billotey C. et al. // Surgery. — 2000. — Vol. 127, N 5. — P. 562–565.
16. Clark O. H., Stark D. D., Duh D. et al. // Am. J. Surg. — 1985. — Vol. 150, N 1. — P. 9–17.
17. Cunningham J. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1993. — Vol. 2, N 4. — P. 552–557.
18. de Francisco A. L., Amado J. A., Cotorruelo J. G. et al. // Clin. Nephrol. — 1993. — Vol. 39, N 4. — P. 224–228.
19. Demeure M. J., McGee D. C., Wilkes W. et al. // Am. J. Surg. — 1990. — Vol. 160, N 4. — P. 337–340.
20. Diederich S., Wernecke K., Muller U. et al. // Radiologe. — 1991. — Bd 31, N 7. — S. 339–343.
21. Felsenfeld A. J., Machado L., Bover J. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8, N 4. — P. 325–334.
22. Fischer E. R., Harris D. C. // Clin. Nephrol. — 1993. — Vol. 40, N 4. — P. 216–220.
23. Fletcher S., Kanagasundaram N. S., Rayner H. C., Irving H. C. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13, N 12. — P. 3111–3117.
24. Fujimoto N., Itoh K., Kishikawa H. et al. // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. — 1997. — Vol. 88, N 9. — P. 795–800.
25. Fukagawa M., Kurokawa K. // Semin. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 13, N 2. — P. 73–77.
26. Gagne E. R., Urena P., Leite-Silva S. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1992. — Vol. 3, N 4. — P. 1008–1017.
27. Gallieni M., Brancaccio D., Padovese P. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 42, N 5. — P. 1191–1198.
28. Giordano A., Marozzi P., Meduri G. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 26, N 8. — P. 907–911.

29. Gladziwa U., Ittel T. H., Dakshinamurty K. V. et al. // Clin. Nephrol. — 1992. — Vol. 38, N 3. — P. 162–166.
30. Goodman W. G., Ramirez J. A., Belin T. R. et al. // Kidney Int. — 1994. — Vol. 46, N 4. — P. 1160–1166.
31. Goodman W. G., Belin T. R., Salusky I. B. // Ibid. — 1996. — Vol. 50, N 6. — P. 1834–1844.
32. Hampl H., Steinmeller T., Stabell U. // Miner Electrolyte Metab. — 1991. — Vol. 17, N 4. — P. 256–260.
33. Hasnain M., Haunicher C., Pegoraro A. A. et al. // J. ASAIO. — 1999. — Vol. 45, N 5. — P. 424–427.
34. Henry J. F., Denizot A., Audiffret J. et al. // Wld J. Surg. — 1990. — Vol. 14, N 3. — P. 303–306.
35. Higgins R. M., Richardson A. J., Ratcliffe P. J. et al. // Q. G. med. — 1991. — Vol. 79, N 288. — P. 323–332.
36. Hines O. J., Gordon H. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 7. — P. 2384–2386.
37. James L. R., Lajoie G., Prajapati D. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1999. — Vol. 34, N 5. — P. 932–936.
38. Juergensen P. H., Finkelstein F. O., Cooper K. et al. // Adv. Perit. Dial. — 1993. — Vol. 9. — P. 257–259.
39. Katoh Y., Umekawa T., Ishikawa Y. et al. // Hinyokika Kyo. — 1991. — Vol. 41, N 10. — P. 1197–1201.
40. Kawabe M., Schreiber M. J., Cosentino F. A. et al. // Adv. Perit. Dial. — 1993. — Vol. 9, N 2. — P. 264–270.
41. Kawaguchi K., Braga I. S., Takahashi A. // Jpn. J. Vet. Res. — 1993. — Vol. 41, N 2–4. — P. 89–96.
42. Kinnaert P., Salmon I., Decoster-Gervy C. et al. // Arch. Surg. — 2000. — Vol. 135, N 2. — P. 186–190.
43. Kobayashi T., Baba M., Tanaka N. et al. // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1993. — Vol. 94, N 10. — P. 1125–1130.
44. Kosowicz J., Baszko-Blaszyk D., Horst-Sikorska W. et al. // Pol. Arch. Med. Wewnet. — 1998. — Vol. 99, N 4. — P. 287–297.
45. Kostakis A., Vaiopoulos G., Kostantopoulos K. et al. // Int. Surg. — 1997. — Vol. 82, N 1. — P. 85–86.
46. Lin S. H., Lin Y. F., Lu K. C. et al. // Clin. Sci. — 1994. — Vol. 87, N 5. — P. 533–538.
47. Martinez J., Olmos J. M., de Francisco A. L. et al. // Bone Miner. — 1994. — Vol. 27, N 1. — P. 25–32.
48. McDermott V. G., Fernandez R. J. M., Meakem T. J. et al. // Am. J. Roentgenol. — 1996. — Vol. 166, N 3. — P. 705–710.
49. McHenry C. R., Rosen I. B., Walfish P. G. et al. // Surgery. — 1990. — Vol. 108, N 6. — P. 1026–1031. — Discussion P. 1032.
50. McMurtry C. T., Young S. E., Downs R. W. et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 1992. — Vol. 40, N 4. — P. 343–347.
51. Morio K., Koide K. // Nippon Rinsho. — 1995. — Vol. 53, N 4. — P. 958–964.
52. Neonakis E., Wheeler M. H. A., Krishnan H. et al. // Arch. Surg. — 1995. — Vol. 130, N 6. — P. 643–648.
53. Neumann D. R. A., Esselstyn C. B. Jr., Madera A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3867–3871.
54. Nicolosi A., Mallocci A., Addis E. et al. // Minerva Chir. — 1993. — Vol. 48, N 6. — P. 265–271.
55. Nieto J. A., Ruiz-Cuevas P., Escuder A. et al. // Pediatr. Nephrol. — 1997. — Vol. 11, N 1. — P. 65–68.
56. Nussbaum S. R., Potts J. T. // J. Bone Miner. Res. — 1991. — Vol. 6. — P. S43–S50.
57. Page B., Zingraff J., Souberbielle J. C. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1992. — Vol. 19, N 4. — P. 378–381.
58. Piga M., Bolasco P., Satta L. et al. // J. Nucl. Med. — 1996. — Vol. 37, N 4. — P. 565–569.
59. Ritz E., Matthias S., Seidel A. et al. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 38. — Suppl. — P. 37–42.
60. Ronen N., van Heerden J., van Amstel S. R. et al. // S. Afr. Vet. Assoc. — 1992. — Vol. 63, N 3. — P. 34–36.
61. Salusky I. B., Goodman W. G. // Adv. Nephrol. Necker Hosp. — 1996. — Vol. 25. — P. 289–302.
62. Schiaffino E., Zogno C., Schmid C. et al. // Pathologica. — 1992. — Vol. 84, N 10. — P. 445–458.
63. Shan L., Nakamura M., Nakamura Y. et al. // Virchows Arch. — 1997. — Vol. 430, N 3. — P. 247–251.
64. Shigematsu T., Kawaguchi Y., Unemura S. et al. // Intern. Med. — 1993. — Vol. 32, N 9. — P. 695–701.
65. Skinner K. A., Zuckerbraun L. // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131, N 7. — P. 724–727.
66. Sprague S. M., Moe S. M. // Am. J. Kidney Dis. — 1992. — Vol. 19, N 6. — P. 532–539.
67. Stein M. S., Scherer S. C., Walton S. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 44, N 4. — P. 375–383.
68. Sugimura T., Yamagami S. // Hinyokika Kyo. — 1991. — Vol. 37, N 10. — P. 1203–1208.
69. Takebayashi S., Matsui K., Onohara Y., Hida H. // Am. J. Roentgenol. — 1987. — Vol. 148. — P. 911–918.
70. Takita K., Goda Y., Kemmotsu O. et al. // Can. J. Anaesth. — 1995. — Vol. 42, N 5, Pt 1. — P. 395–398.
71. Tarquini A., Nicolosi A., Massidda B. et al. // Minerva Chir. — 1991. — Vol. 46, N 10. — P. 501–506.
72. Teruel J. L., Tenorio M. T., Rodriguez J. R. et al. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 3. — P. 428–432.
73. Tominaga Y., Johansson H., Johansson H. et al. // Surg. Today. — 1997. — Vol. 27, N 9. — P. 787–792.
74. Tominaga Y., Numano M., Tanaka Y. et al. // J. Semin. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 13, N 2. — P. 87–96.
75. Vedere V., Goupille P., Valat J. P., Lecomte P. // J. Ann. Endocrinol. — 1996. — Vol. 57, N 3. — P. 215–218.
76. Wadhwa N. K., Suh H., Howell N. et al. // Adv. Perit. Dial. — 1993. — Vol. 9, N 2. — P. 260–263.
77. Walgenbach S., Hommel G., Bernhard G. et al. // Chirurg. — 1997. — Bd 68, N 2. — S. 147–153.
78. Zaraca F., Mazzaferro S., Catarci M. et al. // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134, N 1. — P. 68–72.
79. Ziegler R. // Chirurg. — 1999. — Bd 70, N 10. — S. 1077–1081.

Поступила 04.01.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.43-006-031.14-008.6-092-07-08.(048.8)

Д. Г. Бельцевич, Н. С. Кузнецов, В. А. Петеркова, Е. Ю. Полякова, В. Н. Сморок,
Д. В. Залетаев**СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ТИПА 2**

Эндокринологический научный центр, Молекулярно-генетический научный центр РАМН, Москва

Под термином "синдром множественных эндокринных опухолей (или неоплазий)" объединяются заболевания, при которых выявляются опухоли нейроэктодермального происхождения и (или) гиперплазии (диффузные, узелковые) в 2 эндокринных органах и более [1, 13, 19, 26, 30, 34, 45]. Сочетание медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитомы и поражения околощитовидных желез относят к типу 2а множественной эндокринной неоплазии (МЭН-2а), или к так называемому синдрому Сиппла. По клиническим

симптомам с ним сходен, но отличается генетически МЭН-2б (синдром Горлина). Основным различием МЭН-2а и МЭН-2б является выявление при последнем множественных ганглионейром слизистых оболочек губ, полости рта. Патогномичным признаком является выявление ганглионейром на боковых поверхностях и кончике языка, где их диаметр достигает до 1 см. Ганглионейромы могут выявляться на всем протяжении желудочно-кишечного тракта вплоть до ануса. У больных с МЭН-2б

отмечается марфаноподобная внешность [14, 36, 56, 62].

Симптоматика любой из опухолей, которой манифестирует МЭН-2а, может заставить пациента обратиться за врачебной помощью. Как правило, МРЩЖ является постоянным признаком при МЭН-2 и, по данным большинства авторов, встречается в 97—100% наблюдений [10, 23, 73]. МРЩЖ составляет от 5 до 10% всех онкологических поражений щитовидной железы [1, 23]. Статистический анализ достаточно больших групп пациентов с МРЩЖ свидетельствует о принадлежности 25% наблюдений к МЭН-2 [73]. Наличие феохромоцитомы и гиперплазии околощитовидных желез при МЭН-2а менее стабильно и составляет 60—80% для феохромоцитомы [2, 49, 53, 66, 77] и 20—25% для гиперпаратиреоза [7, 20, 32, 38, 49]. В отличие от синдрома МЭН-2а при МЭН-2б не описано опухолевых и гиперпластических проявлений со стороны околощитовидных желез.

МРЩЖ впервые описан J. Hazard и соавт. в 1959 г. [31]. В 1961 г. J. Sipple [72] описал высокую частоту выявления феохромоцитом, часто двусторонних, у больных со злокачественным поражением щитовидной железы. Впоследствии была выявлена значительная частота поражения околощитовидных желез, также выяснилась С-клеточная природа опухолей щитовидной железы.

Патогенез

В последние годы появились многочисленные сообщения об успехах в исследованиях генетической причины возникновения МЭН-2а. Семейная природа заболевания обусловлена аутосомно-доминантным типом наследования с необычайно высокой пенетрантностью. Большинство авторов отмечают при МЭН-2а изменения по типу рекомбинации в хромосоме 10, в ее участке, расположенном около центромеры, в области 10q11.2. Этот участок содержит RET-протоонкоген [15, 24, 40, 41, 43, 44, 52, 54, 55, 71, 75]. RET (Rearranged during transfection) был идентифицирован и клонирован в 1985 г. как химерный онкоген, который состоит из 20 экзонов, его длина 55 кБ. Он кодирует клеточно-поверхностный гликопротеин, относящийся к классу рецепторов тирозинкиназы и играющий роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных (Takahashi и соавт., 1987, 1988). Молекулярный анализ гена показал, что МЭН-2а, МЭН-2б и семейные формы МРЩЖ являются результатами герминальных мутаций RET. Ген воспроизводится в тканях человека, являющихся производным нервного гребешка. A. Pears и соавт. [64] показали, что парафолликулярные клетки (С-клетки) эмбриологически происходят из первичной нервной ткани. Медуллярная часть надпочечников, симпатические ганглии, из которых развиваются феохромоцитомы у больных с МЭН-2, также происходят из первичной нервной ткани и имеют APUD-клеточную характеристику.

В то же время ген не экспрессируется в корковом слое надпочечников и фолликулярных клетках щитовидной железы. Точковые мутации установлены внутри специфических цистеиновых кодонов

во внеклеточном домене белкового продукта гена RET. Мутации затрагивают 5 цистеиновых кодонов в экзоне 10 (609, 611, 618, 620 и 634), а также 2 в экзоне 11 (768 и 804). Мутации в этих кодонах установлены в 97% наблюдений при МЭН-2а. Mulligan и соавт., проанализировав корреляции между различными типами мутаций гена RET у разных пациентов с МЭН-2а, показали, что при мутации в кодоне 634 (TGC → CGC) имеется наиболее высокий риск поражения околощитовидных желез. Доказано, что при МЭН-2б мутация происходит в кодоне 918 экзона 11 внутриклеточного домена RET [36, 56].

Одновременное развитие феохромоцитомы и МРЩЖ является результатом одиночного дефекта или комбинации дефектов в первичной нервной ткани, причина которых, как сказано выше, имеет генетическую природу. Патологические изменения в околощитовидных железах менее понятны, первичность или вторичность этих изменений при МЭН-2 до настоящего времени дискутируется в литературе. Одни авторы [48] заявляют о том, что клетки околощитовидных желез не имеют отношения к первичной нервной ткани, а гиперплазия околощитовидных желез возникает в результате их хронической стимуляции гипокальциемическим эффектом кальцитонина, продуцируемого МРЩЖ. Другие авторы [7, 38] отмечают, что гиперпаратиреоз возникает у больных с МЭН-2 не только при гиперкальцитонинемии, но и при нормокальцитонинемии. При спорадическом же МРЩЖ гиперпаратиреоз практически не встречается. Дополнительным аргументом против непосредственного генетического влияния является крайняя редкость изолированных аденом без гиперплазии околощитовидных желез у этой категории больных [7].

Морфология МЭН-2а

Гистологически МРЩЖ при МЭН-2 не отличается от таковых при спорадических наблюдениях. У подавляющего большинства больных с МЭН-2 опухоли обычно мультицентрические и билатеральные. Гистологически опухоль состоит из скоплений круглых или веретенообразных клеток, разделенных различным количеством аморфного стромального вещества [73]. При окраске конго красным или тиофлавином Т под поляризованным светом отмечается характерное для амилоида окрашивание. Наличие этого вещества не обязательно для установления гистологического диагноза. Возможно, амилоидоподобное вещество соединяет агрегаты прогормона кальцитонина, которые синтезируются опухолевыми клетками.

Феохромоцитомы при синдромах МЭН-2 обычно развиваются ко 2-й или 3-й декаде жизни и имеют очень высокую частоту билатеральных поражений — от 51 до 80% [8, 66, 68]. В литературе высказываются мнения о том, что частота билатерального поражения достигала бы у этой категории больных 100%, если бы эти пациенты не умирали от фатального развития МРЩЖ, который в танатогенезе этого заболевания имеет больший удельный вес чем феохромоцитомы [12, 47].

Феохромоцитомы при МЭН располагаются в медуллярном слое надпочечника с большей частотой, чем при спорадических формах. Отмечается мультицентрическое поражение в пределах одного надпочечника [11, 25, 53, 57, 68]. Частота вненадпочечникового поражения крайне мала. Злокачественность феохромоцитом при синдромах МЭН-2 оценивается авторами крайне противоречиво: если в основу положены критерии метастазирования (выявленного в момент операции или в отдаленные сроки наблюдения), то злокачественное поражение составляет 3—5% наблюдений [2, 57, 68]. При использовании общих патоморфологических критериев (клеточная и тканевая атипия, капсулярная и сосудистая инвазия и др.) частота феохромобластом составляет 55—60% [65]. Однако, несмотря на различные морфологические подходы к данному заболеванию, авторы сходятся в том, что частота злокачественного поражения мозгового слоя надпочечников при семейных формах реже, чем при спорадических [2, 11, 25, 68]. Гистологическое строение феохромоцитом одинаково при спорадическом заболевании и при МЭН-2.

Изменения околощитовидных желез при МЭН-2а проявляются в первую очередь генерализованной гиперплазией, как правило, с вовлечением всех желез. С меньшей частотой выявляются диффузно-узловая гиперплазия, первично-множественные аденомы на фоне диффузной гиперплазии, третичные аденомы [7, 19, 38, 61].

Клиническая картина МЭН-2а

Как отмечалось, патологические изменения любого органа, вовлеченного в процесс при МЭН-2а, могут давать первичную симптоматику, но наиболее часто клиническая картина у больных, не попадавших в зону генетического или биохимического скрининга, начинается с проявлений МРЩЖ. Обычно в этих наблюдениях у больных выявляется многоузловой эутиреоидный зоб, хотя встречаются и солитарные узлы. Плотные увеличенные лимфатические узлы свидетельствуют о метастазах. Клетки МРЩЖ обладают очень высокой биосинтетической активностью. Описано, что они могут секретировать, кроме кальцитонина, кортикотропин, меланоцитстимулирующий гормон, соматостатин, β -эндорфин, вазоактивный интестинальный пептид, фактор роста нервов, субстанцию Р, катехоламины, серотонин, простагландины, амилоид, меланин, хромогранин А [3, 59]. Естественно, что дополнительные симптомы, связанные с продукцией этих гормонов, могут выявляться, однако подобная симптоматика наблюдается достаточно редко и возникает при запущенных формах МРЩЖ. В связи с этим их роль в ранней диагностике несущественна. Примерно у 25—30% больных с МРЩЖ отмечается выраженная диарея [73]. Гипермоторика желудочно-кишечного тракта может проявляться спастическими болями в животе и карциноидоподобными симптомами. При подозрении на эндокринно-зависимую диарею обязательно обследование на МРЩЖ.

Основным методом выявления опухоли в щитовидной железе и увеличенных шейных лимфатиче-

ских узлов является ультразвуковое исследование (УЗИ). МРЩЖ при УЗИ выявляется как гипоехогенный участок неоднородной структуры с нечеткими контурами, с мелкими точечными гиперэхогенными зонами. Узел размером более 0,5 см, как правило, имеет повышенную васкуляризацию при цветном доплеровском картировании кровотока. Высказать подозрение о метастатическом поражении лимфатических узлов можно на основании увеличения их размеров, количества, закругленной формы, неоднородности внутренней структуры [5, 27, 29, 46, 80]. Однако ультразвуковые критерии поражения лимфатических узлов не являются окончательными. Основным методом, позволяющим верифицировать диагноз, является тонкоигльная биопсия узла щитовидной железы и увеличенных лимфатических узлов под контролем УЗИ [5, 27, 39, 51].

Данные обзорной рентгенографии шеи и компьютерной томографии могут помочь заподозрить МРЩЖ. Как первичная, так и метастатическая опухоль имеет тенденцию к развитию кальцинатов [5]. К сожалению, выявление опухоли, в которой развиваются кальцинаты, не является прогностически благоприятным. При метастазировании в средостение на рентгенограммах и компьютерной томограмме грудной клетки можно определить дополнительные объемные образования в переднем средостении и расширение его.

Феохромоцитомы при МЭН-2, как правило, имеют выраженную симптоматику в виде постоянной или пароксизмальной формы гипертензии. Из секретируемых катехоламиновых фракций, как правило, преобладает адреналин. В работах Т. Nakayama и соавт. [56] отмечается, что соотношение пароксизмальной и постоянной гипертензии при МЭН-2а составляет 6 : 1, хотя при спорадических формах оно равно 3 : 2, что свидетельствует о преобладании пароксизмальной гипертензии при синдромах МЭН-2. Физикальные данные, жалобы и анамнез, как правило, ничем не отличаются от таковых при спорадических формах феохромоцитом. Очень важно определить скрытые опухоли мозгового слоя надпочечников по гормональным изменениям и удалить их в первую очередь во избежание осложнений, связанных с нестабильностью гемодинамики, во время операции на щитовидной железе [53].

Клиническое проявление гиперфункции околощитовидных желез зависит от выраженности гиперпаратиреоза. Часто выявляется асимптоматическая гиперкальциемия [7, 32]. Тотальная гиперплазия встречается значительно чаще, чем аденома. Наиболее частый признак при гиперпаратиреозе в рамках МЭН-2 — наличие бессимптомных или клинически проявляющихся камней мочевых путей [38]. Более тяжелые проявления гиперпаратиреоза, такие как фиброзно-кистозный остеоит, другие остеопатии, нефрокальциноз, кожный зуд, кальцифилаксия, довольно редки [7, 32, 38, 50]. Большинство авторов отмечают, что тяжесть гиперпаратиреоза при синдроме МЭН-2а значительно уступает проявлениям этого заболевания при спорадических формах и даже при синдроме МЭН-1 [7, 19, 32].

Ряд авторов [4, 9] при обследовании семей с МЭН-2 обнаружили на коже верхней части спины амилоидный лichen, проявляющийся зудом, гиперпигментацией, ассоциацией неврологических симптомов, известных под названием "otalgia paresthetica" (пароксизмальные боли, тактильная гипестезия и болевая гиперестезия) той же локализации. Присутствие амилоида не является постоянным и необходимым признаком (как и присутствие амилоида в медуллярной карциноме), и данные изменения рассматривают как форму нейропатии дорсальных спинно-мозговых корешков (происходящих из того же нервного гребешка).

Диагностика синдрома МЭН-2

Установление диагноза МЭН-2 зависит от правильного понимания генетической природы заболевания и биохимической активности потенциальной области поражения. До последнего десятилетия считалось, что при МРЩЖ определение уровня кальцитонина является ключом к правильному диагнозу. С развитием радиоиммунного метода определения уровня кальцитонина сыворотки было показано, что практически у всех больных с клиническими проявлениями МРЩЖ он повышен [10, 22]. Повышенное содержание кальцитонина встречается и при других заболеваниях, таких как мелкоклеточный рак легких, карциноидные опухоли, рак молочной железы, но с практической точки зрения при определенных клинических проявлениях, наличии в семейном анамнезе больного с МЭН-2 этот признак патогномоничен для МРЩЖ. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что минимальное повышение уровня кальцитонина может указывать на МРЩЖ, не выявляемый при пальпации и УЗИ. При гистологическом исследовании у таких больных обнаруживались микрофокусы МРЩЖ или С-клеточная гиперплазия, которая является облигатным предраком [10, 70, 73, 80]. Обязательной процедурой является определение стимулированной секреции кальцитонина у лиц с подозрением на МРЩЖ. Так, у некоторых больных с нормальным уровнем базальной секреции отмечается патологическое повышение кальцитонина в ответ на стимуляцию путем внутривенного введения глюконата кальция (15 мг/кг в течение 20 мин) [10]. Пептид пентагастрин является более мощным стимулятором секреции кальцитонина клетками МРЩЖ. После однократного введения пентагастрина (0,8 мкг/кг) пик уровня кальцитонина отмечается уже через 1–3 мин. Более того, стимулированный уровень кальцитонина повышается в 2–3 раза. Более эффективным считается стимуляция выброса кальцитонина одновременной инфузией пентагастрина и кальция (0,5 мкг/кг и 2 мг/кг соответственно). Радикальность выполнения оперативного вмешательства контролируется повторным выполнением провокационного теста в раннем послеоперационном периоде. Положительный результат теста с высокой точностью указывает на наличие резидуальной опухолевой ткани или неудаленных метастазов МРЩЖ [10, 22, 73, 80].

За последнее десятилетие большое развитие получили методы исследования, позволяющие выявить принадлежность к синдромам МЭН-2 на генетическом уровне. Применяется определение генетических маркеров, ответственных за дефект развития первичной невралной ткани. Выявляются мутации в RET-протоонкогене, в экзоне 10 в кодонах 609, 611, 618, 620 и 768, в экзоне 11 в кодонах 634 и 804 при МЭН-2а и в экзоне 11 в кодоне 918 при МЭН-2б [28, 42]. Это исследование показано всем лицам с семейной предрасположенностью к МЭН-2а, всем больным МРЩЖ и феохромоцитомой даже при отсутствии данных о семейной форме заболевания, при отсутствии клинических и биохимических проявлений заболевания. Экономическая эффективность такого скрининга доказана L. Delbridge и соавт. [18].

R. Decker и M. Peacock [17] сообщили об ассоциации синдрома МЭН-2а с болезнью Гиршпрунга (оба связаны с мутациями в RET-протоонкогене). Генетически обследованы 36 семейств с МЭН-2а. Болезнь Гиршпрунга сосуществовала среди родственников у 15 пациентов из 6 семейств (17% из обследованных 36 семейств). Распространенность аганглиоза, свойственного болезни Гиршпрунга, от прямой кишки до двенадцатиперстной. У 10 из этих 15 пациентов выполнена тиреоидэктомия в возрасте от 2 до 47 лет (средний возраст 15,6 года), 5 пациентов умерли в детстве от осложнений, связанных с аганглиозом. Ретроспективно болезнь Гиршпрунга была выявлена при МЭН-2а в 5 из этих 6 семейств раньше, чем МРЩЖ или феохромоцитомы. Во всех 6 семьях с МЭН-2а с болезнью Гиршпрунга мутации произошли в экзоне 10 в кодонах 609 ($n = 2$), 618 ($n = 3$) или 620 ($n = 1$). Авторы делают заключение в том, что болезнь Гиршпрунга — фенотипический маркер для МЭН-2а, и рекомендуют, чтобы пациенты с МЭН-2а были обследованы на предмет потенциального риска болезни Гиршпрунга, дети с болезнью Гиршпрунга должны быть подвержены генетическому скринингу на предмет МЭН-2а.

До широкого развития генетических методов диагностики считалось, что при выявлении указанных маркеров необходим постоянный контроль уровня кальцитонина для раннего выявления опухолевых изменений [63]. Только после этого предлагалось производить оперативное лечение. Однако в последние годы появилось значительное количество исследований, в которых на достаточных для полноценного статистического анализа группах обследованных больных убедительно доказывалось, что уровень как базального, так и стимулированного кальцитонина не является достоверным показателем для установления своевременных показаний к тиреоидэктомии [16, 23, 28, 33, 42]. В качестве примера для иллюстрации высказанного тезиса можно сослаться на исследование M. Iler и соавт. [35]. В этом сообщении представлен опыт лечения 22 детей с синдромами МЭН-2. Несмотря на тот факт, что результаты генетического скрининга дали положительные результаты, у всех пациентов оперативное лечение выполнено при повышении в сыворотке уровня кальцитонина МРЩЖ выявлен у 17 (77%) детей, и только 5 имели С-клеточную ги-

перплазию; у 13 из 19 детей была макроскопическая опухоль, метастазы выявлены у 4 (24%) детей. На основании проведенного исследования авторы делают заключение о том, что базальный и стимулированный уровень кальцитонина надежно не дифференцирует стадию МРЩЖ и не должен использоваться как критерий выбора времени оперативного вмешательства у детей с МЭН-2а. Хирургическое лечение должно быть предпринято в раннем детстве на основе молекулярного генетического исследования.

Итак, несмотря на повышенный уровень как базального, так и стимулированного кальцитонина, он был выявлен лишь при развернутой стадии заболевания, что не может удовлетворять современной концепции профилактической направленности лечения.

Диагностика феохромоцитомы подразумевает исследование уровня свободных метанефринов и (или) катехоламинов и их производных в крови и моче. Особенно важно выявление асимптоматических феохромоцитом, так как возможны осложнения при операциях по поводу МРЩЖ. Обычно проводят исследование уровня адреналина, норадреналина, ванилилминдальной кислоты в суточной моче или в 3-часовой пробе мочи после приступа [66]. При установлении показаний к оперативному лечению очень важна точная топическая диагностика феохромоцитомы. С этой целью используют комплекс методов лучевой диагностики, куда входят УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия хромоаффинной ткани. Правильно поставленный топический диагноз дает возможность избежать широкого операционного доступа с целью ревизии обоих надпочечников и парааортальной области. Сцинтиграфия считается необходимой при подозрении на истинный рецидив феохромоцитомы, при опухолях небольших размеров. Чувствительность метода достигает 90%, авторы отмечают менее 5% ложноположительных результатов [2, 46].

Диагноз гиперпаратиреоза у больных с МЭН-2 ставят на основании результатов исследования уровня кальция крови (общего и ионизированного) и паратиреоидного гормона. Для проведения оперативного лечения крайне важны данные топической диагностики — УЗИ, сцинтиграфии (применяются изотопы технеций-99, таллий-201, йод-123). Дооперационная диагностика достаточно точна и составляет при применении комплекса методов около 90% [7, 19, 50]. Менее оптимистичные результаты получены при топической диагностике рецидивирующей послеоперационной гиперкальциемии — 32% [19]. Однако при проведении интраоперационной ревизии с применением интраоперационного УЗИ положительные результаты достигаются в 95% наблюдений.

Лечение МЭН-2

Проблема лечения синдромов МЭН-2 является чисто хирургической. В первую очередь необходимо решить вопрос о своевременной диагностике и оперативном лечении МРЩЖ, так как при прогнозе МЭН-2 этот фактор является основным. В лите-

ратуре мы не встретили сообщений об эффективном химиотерапевтическом лечении МРЩЖ. Кроме того, опухоль относительно радиорезистентна [59]. Методом выбора лечения МРЩЖ является тиреоидэктомия [6, 10, 16, 23, 24, 26—32, 35, 37, 46, 51, 63, 69, 70, 73, 74, 76, 78—80]. У больных с клинически выявленным МРЩЖ или при проведении профилактической тиреоидэктомии должны быть удалены лимфатические узлы в центральной зоне шеи (между яремными венами от яремной вырезки до щитовидного хряща). При подозрении на метастазы в области боковых треугольников шеи операция должна быть дополнена футлярно-фасциальным иссечением клетчаточных пространств этой зоны. Также боковая лимфаденэктомия должна быть выполнена при повышенном уровне базального или стимулированного кальцитонина после первичной операции [6, 22, 39, 51, 69, 74, 79]. Учитывая отсутствие четких лабораторно-морфологических корреляций между стадией МРЩЖ и уровнем кальцитонина, подавляющее большинство исследователей являются сторонниками проведения профилактической тиреоидэктомии несмотря на возраст, опираясь лишь на данные генетического анализа [24, 28, 33, 39, 41, 48, 69, 74, 76, 78, 79]. Уровень базального и стимулированного кальцитонина является качественным маркером рецидива или метастатического роста опухоли.

При сочетании МРЩЖ и феохромоцитомы предпочтительнее начинать с удаления последней. Обсуждается возможность выполнения одновременных оперативных вмешательств на щитовидной железе и надпочечниках (если позволяет соматическое состояние больного) [53, 58, 65].

Объем оперативного вмешательства при феохромоцитоме, включающий в себя адреналэктомию с опухолью при одностороннем поражении и тотальную адреналэктомию при двустороннем поражении, считали длительное время "золотым стандартом". Тем не менее все чаще в последние 5 лет появляются работы, подвергающие этот тезис сомнению. Н. Neumann и соавт. [57] применили минимально агрессивную эндоскопическую субтотальную адреналэктомию у 4 больных с двусторонними феохромоцитомами при МЭН-2. От 2 до 24 мес наблюдения АД было стабильным. После операции у всех пациентов наблюдались нормальный уровень натрия, калия, глюкозы, альдостерона, ренина, кортизола сыворотки, суточная экскреция норадреналина и ВМК. Метод позволяет сохранить корковую функцию, и авторы делают вывод о том, что субтотальная адреналэктомия может быть успешна в случае двусторонней феохромоцитомы и может считаться методом выбора при лечении этого заболевания. Необходимо отметить, что настоятельно недостаточный срок послеоперационного наблюдения, тем не менее количество подобных исследований все увеличивается [11, 12, 21, 25, 34, 60].

Наиболее полным исследованием применения эндоскопической техники при феохромоцитомах является работа М. Gagner и соавт. [25], выполнивших 82 лапароскопические адреналэктомии, из них 23 у больных с феохромоцитомами, 6 — с двусторонними опухолями хромоаффинной ткани. Феохромоцитомы были значительно больше других

опухолей, требовали большего операционного времени и длительности пребывания в стационаре. В группе больных с феохромоцитомами произошло 87% всех интраоперационных осложнений и 67% — послеоперационных. Данных, указывающих на местный рецидив феохромоцитомы, не отмечено. Авторы делают заключение о необходимости жесткого отбора больных для эндоскопической адреналэктомии, основанного на размере опухоли и соматическом состоянии больного. Большинство осложнений связано с гормональной активностью опухолей, несмотря на адекватную фармакологическую блокаду. Метастатического рецидива после операции не выявлено, и поэтому злокачественное поражение, по мнению авторов, не может быть противопоказанием к применению метода.

Вопрос о пересадке корковой ткани после тотальной адреналэктомии решается на современном уровне отрицательно, так как эти больные все равно нуждаются в заместительной терапии кортикостероидами [11, 60]. Превентивное удаление обоих надпочечников при синдромах МЭН-2 недопустимо из-за возникновения хронической надпочечниковой недостаточности, требующей постоянной заместительной терапии кортикостероидами [16, 12, 25].

В настоящее время хирургическая тактика в отношении гиперпаратиреоза при МЭН-2 крайне противоречива. Одни авторы являются сторонниками тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией фрагмента ткани наименьшей железы в мышцу предплечья. К. Herfarth и соавт. [32] сообщают о 35 операциях по поводу гиперпаратиреоза у членов 14 семей с МЭН-2. При первичном вмешательстве у 21 (62%) пациента выполнена выборочная резекция, у 8 (24%) — субтотальная паратиреоидэктомия, у 5 (14%) — тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией и у 1 — паратиреоидэктомия. 27 (77%) пациентов выздоровели после первой операции. Персистирующий гиперпаратиреоз отмечен у 3 (8,6%) больных, которым была выполнена выборочная или субтотальная резекция. Постоянный послеоперационный гипопаратиреоз развился у 6 (21%) из 29 пациентов после субтотальной или выборочной резекции и у 1 с тотальной паратиреоидэктомией, у 1 из 5 (20%) с тотальной паратиреоидэктомией и аутотрансплантацией. На основании этого исследования авторы указывают на необходимость тотальной паратиреоидэктомии с гетеротопной аутотрансплантацией при МЭН-2а. В противоположность этому D. O'Riordan и соавт. [61] считают, что у пациентов с МЭН-2 возможна выборочная резекция увеличенных желез, а субтотальную паратиреоидэктомию можно не выполнять, так как лечебные результаты удовлетворительны и при меньших объемах, рецидивы же при этом редки. Этой же точки зрения придерживаются большинство авторов [19, 20, 38]. Вопрос о превентивной паратиреоидэктомии при выполнении тиреоидэктомии решается отрицательно на основании редкой встречаемости гиперпаратиреоза при МЭН-2.

Прогноз

Фактически прогноз при МЭН-2 зависит в основном от стадии МРЩЖ. По данным литературы, основным прогностическим фактором является стадия МРЩЖ [45, 59]. Исходя из вышесказанного, оптимальным моментом в улучшении результатов лечения заболевания является разъяснение больным с МЭН-2 и членам их семей необходимости профилактической тиреоидэктомии на основании данных генетического скрининга. Большинство авторов отмечают большую агрессивность опухолей щитовидной железы у больных с МЭН-26 [18, 62, 67].

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson R. J., Lynch H. T. // *Curr. Opin. Oncol.* — 1993. — Vol. 5, N 1. — P. 75–84.
2. Beatty O. L., Russell C. F., Kennedy L. et al. // *Eur. J. Surg.* — 1996. — Vol. 162, N 9. — P. 695–702.
3. Blind E., Schmidt-Gayk J. J., Sittl H. P. et al. // *Thyroid.* — 1992. — Vol. 2, N 1. — P. 5–10.
4. Bilgic M. J., Limbert E., Sobrinho L. G. et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 70, N 11. — P. 2664–2667.
5. Borger T., Potratz D., Gabbert H. et al. // *Chirurg.* — 1993. — Bd 64, N 2. — S. 122–129.
6. Buhr H. J., Kallinowski F., Raue F., Herfarth C. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 268–270.
7. Burgess J. R., David R., Parameswaran V. et al. // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133, N 2. — P. 126–129.
8. Calmettes C., Rosenberg-Gourgin M., Caron J., Feingold N. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 276–277.
9. Chabre O., Labat F., Pinel N. et al. // *Ibid.* — P. 245–248.
10. Chi D. D., Moley J. F. // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 7, N 4. — P. 681–706.
11. de Graaf J. S., Dullaart R. P., Zwierstra R. P. // *Eur. J. Surg.* — 1999. — Vol. 165, N 9. — P. 843–846.
12. de Graaf J. S., Lips C. J., Rutter J. E., van Vroonhoven T. J. // *Ibid.* — N 6. — P. 535–538.
13. De Toma G., Lucandri G., Gabriele R. et al. // *G. Chir.* — 1995. — Vol. 16, N 6–7. — P. 297–301.
14. Decker R. A., Toyama W. M., O'Neal L. W. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1990. — Vol. 25, N 9. — P. 939–943.
15. Decker R. A., Peacock M. L., Borst M. J. et al. // *Surgery.* — 1995. — Vol. 118, N 2. — P. 257–263.
16. Decker R. A., Geiger J. D., Cox C. E. et al. // *Wld J. Surg.* — 1996. — Vol. 20, N 7. — P. 814–820.
17. Decker R. A., Peacock M. L. // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, N 2. — P. 207–214.
18. Delbridge L., Robinson B. // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 12. — P. 1212–1217.
19. Dotzenrath C., Goretzki P. E., Roher H. D. // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1994. — Bd 379, N 4. — S. 218–223.
20. Dotzenrath C., Goretzki P. E., Farnebo F. A. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1996. — Vol. 104. — P. 105–107.
21. Edstrom E., Grondal S., Norstrom F. et al. // *Eur. J. Surg.* — 1999. — Vol. 165, N 5. — P. 431–435.
22. Ezabella M. C., Hayashida C. Y., Bisi H. et al. // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* — 1990. — Vol. 45, N 3. — P. 105–109.
23. Frilling A., Roher H. D., Ponder B. A. // *Wld J. Surg.* — 1994. — Vol. 18, N 4. — P. 577–581.
24. Gagel R. F. // *Cancer Treat. Res.* — 1997. — Vol. 89. — P. 421–441.
25. Gagner M., Breton G., Pharand D., Pomp A. // *Surgery.* — 1996. — Vol. 120, N 6. — P. 1076–1079.
26. Gallegos-Martinez J., Herrera M. F., del Rincon J. P. et al. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 123, N 5. — P. 587–588.
27. Gavilan I., Astorga R., Sasian S. et al. // *Rev. Clin. Esp.* — 1996. — Vol. 196, N 2. — P. 92–98.
28. Gimm O., Dralle H. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1999. — Bd 384, N 1. — S. 16–23.
29. Girelli M. E., Nacamulli D., Pelizzo M. R. et al. // *Thyroid.* — 1998. — Vol. 8, N 6. — P. 517–523.
30. Giuffrida D., Ferrau F., Bordonaro R. et al. // *Clin. Ter.* — 2000. — Vol. 151, N 1. — P. 29–35.
31. Hazard J. // *Am. J. Pathol.* — 1977. — Vol. 88. — P. 213.

32. Herfarth K. K., Bartsch D., Doherty G. M. et al. // *Surgery*. — 1996. — Vol. 120, N 6. — P. 966–973.
33. Horz H. G., Bunkel N. S., Frank-Raue K. et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Bd 383, N 2. — S. 170–173.
34. Howe J. R., Norton J. A., Wells S. A. Jr. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1070–1077.
35. Iler M. A., King D. R., Ginn-Pease M. E. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, N 1. — P. 92–96.
36. Jackson C. E., Norum R. A. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 232–235.
37. Kaplan M. M., Stall G. M., Cummings T. et al. // *Ibid.* — 1998. — P. 227–231.
38. Kraimps J. L., Denizot A., Carnaille B. et al. // *Wld J. Surg.* — 1996. — Vol. 20, N 7. — P. 808–812.
39. Lallier M., St-Vil D., Giroux M. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, N 6. — P. 846–848.
40. Lamothe E. M., Narod S. A., Miller S. et al. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 224–226.
41. Ledger G. A., Khosla S., Lindor N. M. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, N 2. — P. 118–124.
42. Libroia A., Muratori F., Verga U. et al. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 281–283.
43. Lichter J. B., Hackleman S. M., Ponder B. A. et al. // *Ibid.* — P. 205–209.
44. Lichter J. B., Wu J. S., Genel M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 368–373.
45. Lips C. J., Landsvater R. M., Hoppener J. W. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 4. — P. 347–356.
46. Lisa Caton V., Pena Somovilla J. L., Ochoa Gomez F. J. et al. // *An. Med. Interna.* — Vol. 11, N 9. — P. 452–454.
47. Lumachi F., Polistina F., Favia G., D'Amico D. F. // *Exp. Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 17, N 3. — P. 303–305.
48. McNally D., Campbell W. J., Sloan J. M. et al. // *Ulster Med. J.* — 1997. — Vol. 66, N 2. — P. 134–135.
49. Maier W., Marangos N., Laszig R. // *J. Laryngol. Otol.* — 1999. — Vol. 113, N 11. — P. 978–982.
50. Mariette C., Pellissier L., Combemale F. et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Bd 383, N 2. — S. 174–179.
51. Marzano L. A., Porcelli A., Biondi B. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 59, N 3. — P. 162–168.
52. Matias-Guiu X. // *Adv. Anat. Pathol.* — 1998. — Vol. 5, N 3. — P. 196–201.
53. Modigliani E., Vasen H. M., Raue K. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 4. — P. 363–367.
54. Mole S. E., Mulligan L. M., Healey C. S. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1993. — Vol. 2, N 3. — P. 247–252.
55. Moley J. F. // *Annu. Rev. Med.* — 1997. — Vol. 48. — P. 409–420.
56. Nakayama T., Soma M., Kageura H. et al. // *Nippon Naibum-pi Gakkai Zasshi.* — 1992. — Vol. 68, N 1. — P. 39–50.
57. Neumann H. P., Reincke M., Bender B. U. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 8. — P. 2608–2610.
58. Obara T., Kanbe M., Okamoto T. et al. // *Surgery*. — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 1083–1089.
59. Oberg K. // *Curr. Opin. Oncol.* — 1998. — Vol. 10, N 1. — P. 58–65.
60. Okamoto T., Obara T., Ito Y. et al. // *Endocr. J.* — 1996. — Vol. 43, N 2. — P. 169–175.
61. O'Riordain D. S., O'Brien T., Grant C. S. et al. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1031–1037.
62. O'Riordain D. S., O'Brien T., Crotty T. B. et al. // *Ibid.* — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 936–942.
63. Padberg B. C., Holl K., Schroder S. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 38, N 2. — P. 24–30.
64. Pears A. G. E. // *Proc. Roy. Soc.* — 1968. — Vol. 170. — P. 171.
65. Petrolo A., Borrelli A., Presenti L. et al. // *G. Chir.* — 1999. — Vol. 20, N 1–2. — P. 57–62.
66. Proye C. A., Vix M., Jansson S. et al. // *Wld J. Surg.* — 1994. — Vol. 18, N 4. — P. 467–472.
67. Raue F. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Bd 383, N 5. — S. 334–336.
68. Ritter M. M., Frilling A., Crossey P. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 1035–1037.
69. Schafer K., Senninger N., Roth H., Buhr H. J. // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1996. — Bd 113. — Suppl. — S. 202–204.
70. Schifter S. // *Eur. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 28, N 2–3. — P. 341–345.
71. Shimotake T., Iwai N., Yanagihara J. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1992. — Vol. 27, N 4. — P. 444–446.
72. Sipple J. H. // *Am. J. Med.* — 1961. — Vol. 31. — P. 163.
73. Skinner M. A., Wells S. A. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1994. — Vol. 6, N 3. — P. 134–140.
74. Telander R. L., Moir C. R. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1994. — Vol. 3, N 3. — P. 88–93.
75. Tominaga Y., Takagi H. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1996. — Vol. 5, N 4. — P. 336–341.
76. Uchino S., Noguchi S., Sato M. et al. // *Surg. Today.* — 1999. — Vol. 29, N 9. — P. 862–827.
77. Van de Louw A., Plaud B., Debaene B. // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 1998. — Vol. 17, N 4. — P. 301–305.
78. Van Heurn L. W., Schaap C., Sie G. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, N 4. — P. 568–571.
79. Wells S. A. Jr., Skinner M. A. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1998. — Vol. 106, N 1. — P. 29–34.
80. Wion-Barbot N., Schuffenecker I., Niccoli P. et al. // *Ann. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 58, N 4. — P. 302–308.

Поступила 04.01.01

© Ю. В. НАТОЧИН, 2003

УДК 616-092:577.175.343

Ю. В. Наточин

ВАЗОПРЕССИН: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ¹

Лаборатория физиологии почки (руководитель — акад. Ю. В. Наточин) Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Круг проблем физиологии, биохимии и клиники аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона — АДГ) многообразен, имеющиеся данные не могут быть в полном объеме представлены ни в большом обзоре, ни в достаточно объемной монографии. Сохранение термина АДГ наряду с вазопрессином оправдано, поскольку у ряда видов позвоночных функцию АДГ выполняют другие нано-пептиды гипофиза, в том числе лизин-вазопрес-

син, аргинин-вазотоцин, гидрин 2 [17, 54, 65]. Вазопрессину посвящены оригинальные статьи, обзоры [4, 6, 63], монографии и сборники [54, 86]. Идентифицированы клинические синдромы, связанные с неадекватной секрецией АДГ (синдром Шварцца—Бартера), дефицитом секреции АДГ (несахарный диабет), нечувствительностью клеток канальцев к этому гормону (нефрогенный несахарный диабет) [3, 5]. Отсутствие реакции почки на АДГ может быть обусловлено дефектом многих элементов каскада, от которых зависит увеличение проницаемости для воды в ответ на прием гормона. Описаны формы диабета, обусловленные мутацией

¹Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 99-04-49198 и 00-15-97803) и Программой президиума РАН.

гена V_2 -рецептора [21, 83], гена аквапорина 2 [80]. В настоящей статье будет уделено внимание вопросам механизма действия и клинической физиологии вазопрессина, в решении которых наш коллектив принимал участие, и итоги исследований дали новое видение ряда этих проблем.

В 1895 г. G. Oliver и E. Schafer обнаружили способность экстракта задней доли гипофиза повышать артериальное давление, а в 1913 г. R. von den Velden обнаружил его антидиуретическое действие при несахарном диабете. Долгое время полагали, что прессорный агент и антидиуретическое начало — разные вещества, пока не была установлена их химическая идентичность. В 20-х годах XX века, когда было сформулировано представление о гормоне, это активное начало было названо вазопрессином. Его синтез был осуществлен V. Du Vigneaud, биохимиком из университета Джорджа Вашингтона в Сент-Луисе, который был удостоен Нобелевской премии за синтез окситоцина и вазопрессина. Аргинин-вазопрессин представляет собой нанолепептид: Цис—Тир—Фен—Глу—Асп—Цис—Про—Арг—Гли; в 60-е годы в Чехословакии был синтезирован его аналог — 1-дезамино-8D-аргинин-вазопрессин (dDAVP, десмопрессин), получивший широкое клиническое применение в качестве агониста V_2 -рецепторов [54].

Функции вазопрессина

АДГ вырабатывается в ядрах гипоталамуса, его функция, начиная с бесхвостых амфибий, заключается в осмотической регуляции, в сохранении воды в организме [17, 65]. У бесхвостых амфибий (лягушки, жабы) АДГ повышает проницаемость для воды клеток эпителия кожи, мочевого пузыря, почечных канальцев, усиливает транспорт ионов натрия, что обеспечивает осморегуляцию [17, 66]. Вода поступает во внутреннюю среду через покровы в пресной воде, всасывается в кровь в конечных отделах канальцев и в мочевом пузыре. Вазопрессин и соответственно агонисты V_1 - и V_2 -рецепторов дают различные эффекты, они оказывают влияние на тонус сосудов [24, 29], антидиуретическое действие [46, 54], влияют на функцию кровяных пластинок [16], способствуют выделению VIII фактора свертывания крови [54], оказывают инотропное действие в мышце желудочка сердца [31], влияют на поведение [35, 73, 81], модулируют вокальную функцию [36], при введении в определенные участки мозга индуцируют гипергликемию [87], влияют на температуру тела [75], внутриглазное давление [34] и состав жидкостей внутреннего уха [47].

Организм человека как целостная система взаимодействует с окружающей средой и приспосабливается к ее меняющимся условиям, в том числе водному, солевому и температурному режиму. Вазопрессин определяет поддержание стабильного осмотического давления крови и тем самым внеклеточной жидкости [6, 17]. Исследование физико-химических показателей сыворотки крови у здоровых людей в обычных и экстремальных условиях, а также у пациентов при ряде патологических состояний показало, что наиболее строго системы регуляции контролируют осмоляльность внеклеточ-

ной жидкости, концентрацию в ней свободного Ca^{2+} , pH, вариабельность концентрации ионов K^+ и ряда других веществ [60]. При обследовании почти 200 космонавтов и астронавтов после полета не было найдено отличий средних значений осмоляльности сыворотки крови по сравнению с исходными, дополетными величинами, но вариабельность этого показателя после приземления возросла на 44% [60]. От осмоляльности крови и внеклеточной жидкости зависит объем клеток: растет осмоляльность крови — объем клетки уменьшается, наступает гипоосмия — и он увеличивается. Это обусловлено тем, что через водопроницаемую плазматическую мембрану из клетки при гиперосмии вода оттекает по осмотическому градиенту во внеклеточную жидкость. Когда возрастает реабсорбция воды в почке человека при синдроме неадекватной секреции АДГ, снижается осмоляльность крови, наступает гипоосмия, внеклеточная жидкость становится гипотоничнее внутриклеточного содержимого. Вода по водным каналам (аквапоринам) по осмотическому градиенту начинает поступать в клетки, это приводит к их набуханию. Изменение объема клеток вызывает сдвиги метаболизма в клетке, изменение ее функционального состояния, ее реакции на регулирующие внеклеточные воздействия, включая действие гормонов и медиаторов.

Если свести воедино многие из перечисленных эффектов вазопрессина в основное физиологическое назначение этого гормона, можно высказать мысль о том, что оно состоит в создании условий для стабилизации объема клеток в организме благодаря поддержанию эуосмии и приведению объема крови в соответствие емкости сосудистого русла. Это во многом определяет эффективную работу физиологических систем организма, продуктивность которых определяется высокой стабильностью физико-химических показателей жидкостей внутренней среды, которые зависят от систем осморегуляции и волюморегуляции. Только в условиях постоянства состава околоклеточной среды клетки могут точно реагировать на приходящие к ним сигналы (нервные стимулы, гормоны, локально образующиеся физиологически активные вещества).

Когда человек попадает в условия пустыни, работает в горячем цехе, наступает дефицит воды в организме, появляется жажда. Желание пить воду возникает для компенсации потери жидкости, одновременно активируются системы сохранения воды в теле. Сигнал об осмоляльности крови, воспринятый осморепцепторами [4, 55], передается к нейронам ядер гипоталамической области головного мозга. При гиперосмии эти нейроны активируются, из окончаний аксонов в задней доле гипофиза в кровь человека секретируется аргинин-вазопрессин, его концентрация в крови у человека возрастает с 1 до 5 пг/мл. Секреция вазопрессина растет при гиповолемии, стрессе [4].

Эффекты вазопрессина в почке

С током крови АДГ достигает почек и в клетках собирательных трубок увеличивает проницаемость

плазматических мембран для воды. В итоге возрастает всасывание воды в кровь из просвета почечных канальцев для восстановления водного баланса. В обращенных в сторону внеклеточной жидкости мембранах клеток почечных канальцев (собираательных трубок) имеются рецепторы вазопрессина [37]. После взаимодействия вазопрессина с V_2 -рецепторами базолатеральных мембран в клетке увеличивается концентрация цАМФ, этот вторичный посредник активирует протеинкиназу А, и в люминальную мембрану встраиваются водные каналы — аквапорин 2 [46, 63, 69]. Итог — увеличение проницаемости клеток канальца для воды, усиление ее всасывания в кровь, возвращение к норме осмоляльности крови. Эта схема описана в руководствах [4, 6, 54], согласно ей осмотический гомеостаз зависит от эффективности осморегулирующего рефлекса и концентрации в крови одного гормона — вазопрессина. Концентрация в плазме крови АДГ определяется соотношением его секреции гипофизом и скорости клиренса крови, т. е. ферментативным расщеплением гормона и удалением его печенью или почкой. Считается, что проницаемость для воды осморегулирующего эпителия зависит только от сдвигов концентрации АДГ в плазме крови [4, 63], однако один наш эксперимент поколебал эту общепринятую схему [64], см. ниже.

Рецепторы вазопрессина имеются в плазматических мембранах различных клеток почки. АДГ увеличивает проницаемость для воды клеток связующего отдела нефрона и собираательных трубок [19], меняет соотношение объема фильтруемой жидкости в клубочках различных популяций нефронов при переходе от водного диуреза к антидиурезу [6], в мембранах клеток толстого восходящего отдела петли Генле стимуляция V_2 -рецепторов приводит к образованию цАМФ и увеличению реабсорбции ионов Na, Ca, Mg [37], в клетках собираательных трубок коры АДГ стимулирует транспорт ионов хлора [27], а в клетках собираательных трубок наружного мозгового вещества почки, где имеется транспортер мочевины [18], АДГ усиливает ее реабсорбцию. В постнатальном онтогенезе вазопрессин восстанавливает гетерогенность нефронов у крыс с наследственным несахарным диабетом (линия Браттлборо) [85]. Вазопрессин влияет на гломерулярную фильтрацию благодаря изменению тонуса сосудов и действию на клетки мезангия [6]. Их сокращение приводит к уменьшению поверхности капилляров, через стенку которых происходит ультрафильтрация жидкости в полость капсулы клубочка, снижается коэффициент гломерулярной ультрафильтрации. Этот эффект обусловлен образованием цАМФ и не зависит от секреции ренина. Все перечисленные эффекты вазопрессина направлены на обеспечение максимальной реабсорбции осмотически свободной воды, осмотическое концентрирование мочи. Для этого требуется увеличение осмоляльности мозгового вещества, повышение проницаемости плазматических мембран для воды.

Эффекты стимуляции различных типов рецепторов вазопрессина

Описано несколько типов рецепторов вазопрессина — V_1 , V_{1a} , V_2 [15, 44, 46, 61] и выявлены связанные с ними гены, их мутации [48, 53, 70, 79]. Стимуляция V_1 -рецепторов обеспечивает модуляцию эффекта вазопрессина [1, 33], вазоконстрикцию [61], гликогенолиз, освобождение АКТГ, сокращение мышц кишечника. Специфический агонист рецепторов этого типа реместип применяют при остром геморрагическом гастрите, послеоперационной кишечной непроходимости, кровотечении, вызванном варикозным расширением сосудов пищевода. Стимуляция V_1 -рецепторов влияет на тонус сосудов [54], внутриглазное давление [34], блокада центральных V_1 -рецепторов уменьшает гипотензивное состояние [23]. В свою очередь антагонисты V_{1a}/V_2 -рецепторов [88], селективные антагонисты V_1 - и V_2 -рецепторов нашли применение в экспериментальных исследованиях [43, 76, 77] и клинической практике [20] при лечении гипоосмии, гипонатриемии [72], гипертензивных состояний [84].

Стимуляция V_2 -рецепторов вызывает увеличение проницаемости для воды клеток осморегулирующего эпителия, в том числе собираательных трубок в почке [46, 54], выделение VIII фактора свертывания крови. Это и определяет эффективность агониста этих рецепторов десмопрессина при несахарном диабете, ночном энурезе, болезни Виллебранда, при сложных формах нарушения гемостаза (уремическое кровотечение, цирроз) и лечении побочных эффектов действия лекарств и нарушении гемостаза (аспирин, тиклопедин) [68, 78]. Стимуляция V_2 -рецепторов наряду с увеличением реабсорбции воды в собираательных трубках мозгового вещества почки способствует возрастанию реабсорбции мочевины, в клетках толстого восходящего отдела петли Генле увеличивается реабсорбция ионов Na, Mg, K, Ca.

Механизм антидиуретического действия вазопрессина

На рубеже 50—60-х годов стало очевидно, что в ответ на действие пептидного гормона на клетку в ней образуется вещество, которое вызывает изменение химических процессов в клетке и в конечном счете изменяет ее функции. Выяснение механизма действия АДГ во многом зависело от результатов исследований, увенчанных присуждением нескольких Нобелевских премий по физиологии и медицине — среди них открытие Э. У. Сазерлендом роли цАМФ в механизме действия гормонов [82], создание Р. Ялоу радиоиммунного метода определения пептидных гормонов, в том числе вазопрессина, пришедшего на смену биологическому тестированию его активности, исследования С. Бергстрёма, Б. Самуэльсона и Дж. Вейна, которые открыли простагландины, оказавшиеся физиологическими конкурентами антидиуретического эффекта вазопрессина [2, 10, 19].

Пептидные гормоны не способны проникать через клеточную мембрану, и физиологическая реакция клетки зависит от системы внутриклеточной сигнализации. Вазопрессин не проникает в клетку, в плазматическую мембрану клетки встроены рецепторы вазопрессина, обращенные с ее внешней стороны к внеклеточной жидкости. Состав этой жидкости постоянно обновляется, она образуется из крови и вскоре удаляется из ткани кровеносными или лимфатическими сосудами, чтобы поддерживалась необходимая концентрация АДГ. Во внеклеточную жидкость из крови диффундирует АДГ, взаимодействует с рецептором, встроенным в плазматическую мембрану клетки, меняется конформация молекулы рецептора и дальнейшие события происходят уже с внутренней стороны плазматической мембраны клетки. Эффект АДГ удалось воспроизвести при добавлении цАМФ к клетке либо при угнетении активности фосфодиэстеразы цАМФ, что увеличивало время его жизни в клетке из-за замедления расщепления цАМФ [63]. Гормончувствительный комплекс состоит из 3 компонентов — рецептора вазопрессина, блока сопряжения (G-белок) и аденилатциклазы. Конечным результатом взаимодействия гормона с рецептором служит активация фермента аденилатциклазы, что способствует превращению АТФ в цАМФ; последний внутри клетки стимулирует специфическую функциональную реакцию клетки на АДГ. G-белки состоят из 3 субъединиц (α , β , γ). Стимулирующий и ингибирующий G-белки отличаются по α -субъединице. Важную роль в деятельности системы регуляции играет соотношение между количеством α -субъединиц стимулирующего и ингибирующего G-белков. Внутри клетки образуется цАМФ, под его влиянием активируется протеинкиназа А и усиливается специфическая функция данной клетки. В клетке собирательной трубки после взаимодействия АДГ с V_2 -рецептором образуется цАМФ и происходит встраивание аквапорина 2 в люминальную мембрану [12, 50, 52, 58], что увеличивает ее проницаемость для воды [56, 58] и начинается ее всасывание по осмотическому градиенту в кровь. В результате нормализуется концентрация растворенных веществ в крови, восстанавливается осмоляльность крови. В условиях патологии при нефротоксическом действии цисплатина снижается содержание аквапоринов [49].

Чтобы избежать ошибки и "чужой" цАМФ из другой клетки или из крови не мог бы активировать процессы в данной клетке, плазматическая мембрана непроницаема для АТФ и цАМФ, последний оказывает действие внутри своей же клетки, инактивируется в ней фосфодиэстеразой цАМФ. Удлинить время жизни цАМФ в клетке можно, если снизить активность фосфодиэстеразы цАМФ, к ингибиторам активности этого фермента относятся теofilлин, в меньшей степени кофеин.

Кроме цАМФ, имеются вторичные посредники иной химической природы, которые участвуют во внутриклеточной сигнализации при активации V_1 -рецепторов вазопрессинном. В качестве вторичного посредника участвуют инозиттрифосфат, диацилглицерин, ионы Ca [39]. Они в гранулярных клетках эпителия мочевого пузыря и в клетках почечных

канальцев снижают эффект АДГ, связанный со стимуляцией транспорта ионов и воды [46].

Мысль о роли гиалуронидазы в механизме действия вазопрессина и увеличении проницаемости для воды высказал А. Г. Гинецинский [32], острая дискуссия продолжалась многие годы, и до настоящего времени вопрос о месте этого механизма в единой схеме действия АДГ остается дискуссионным. В то же время до последних лет ведется поиск значения этого фермента в действии АДГ [30, 41, 42, 45].

Модуляция эффекта вазопрессина

Стимуляция вазопрессинном V_2 -рецепторов мембран клеток почечных канальцев или мочевого пузыря при его действии со стороны внеклеточной жидкости приводила к аккумуляции в клетке цАМФ и встраиванию в люминальную мембрану аквапорина 2 [52, 69]. При одновременном действии на базальную плазматическую мембрану вазопрессина и антагонистов V_1 -рецепторов усиливается эффект вазопрессина, связанный с увеличением проницаемости для воды и реабсорбцией ионов в начальных частях дистального канальца [33]. Эти данные позволяют предположить, что в базальную плазматическую мембрану встроены V_2 - и V_1 -рецепторы; первые в данном случае являются триггерами (они стимулируют процесс), а вторые — модуляторами физиологического эффекта, они меняют силу реакции, не давая возможности для чрезмерной реакции. Рецепторы вазопрессина имеются и на апикальной плазматической мембране, т. е. они обращены в сторону просвета канальца, и в сторону полости мочевого пузыря [11]. При действии агониста на эти рецепторы меняется реакция клеток на одновременную стимуляцию V_2 -рецепторов базолатеральных мембран клетки.

Аутакоиды и восстановление водонепроницаемости клеток после действия АДГ

Выше речь шла о неожиданном результате эксперимента на мочевом пузыре, который показал, что сбалансированная регуляция осмотического давления крови основана не только на секреции и инактивации АДГ, но и на локальной продукции физиологически активных веществ [9, 64]. В этих опытах впервые было установлено, что водонепроницаемость клеток эпителия осморегулирующих органов зависит от эндогенной продукции в очень низких концентрациях аутакоидов, выявлены молекулярные механизмы функции этой системы [52, 64]. В опытах на изолированном мочевом пузыре лягушки, который участвует в осморегуляции у амфибий наряду с почками [17], а клетки его эпителия реагируют на АДГ так же, как и клетки эпителия собирательных трубок почек млекопитающих, установлено сходство молекулярных механизмов реакции на АДГ у человека и бесхвостых амфибий [63]. Проницаемость для воды слизистой оболочки мочевого пузыря лягушки, как и клеток собирательных трубок почки млекопитающих, может увеличиваться этим гормоном в 50 раз и более [64]. В опытах *in vitro* мочевой пузырь с введенным внутрь

него гипотоническим физиологическим раствором помещали в раствор Рингера, со стороны серозной оболочки мочевого пузыря находился физиологический раствор, внутри пузыря со стороны слизистой оболочки — гипотонический раствор, что создавало возможность для движения воды по осмотическому градиенту при увеличении проницаемости клеток эпителия для воды. К раствору у серозной оболочки добавляли 10^{-11} М аргинин-вазотонин, проницаемость для воды возрастала в десятки раз. Через некоторое время этот физиологический раствор, содержащий АДГ, меняли на свежий раствор Рингера без гормона. Возросшая проницаемость для воды медленно, в течение 15–20 мин снижалась. Возникло предположение о том, что замедленное снижение проницаемости даже в опытах *in vitro* зависит от связывания части АДГ с рецептором и надо более энергично отмыть оставшийся АДГ частыми сменами физиологического раствора. Эта процедура была выполнена, вначале проницаемость для воды стала снижаться, а затем увеличилась до значений, сопоставимых с действием АДГ [64]. Для объяснения этой парадоксальной ситуации возникло предположение о том, что, может быть восстановление водонепроницаемости тоже является регулируемым процессом и клетки выделяют местно-действующее физиологически активное вещество, восстанавливающее водонепроницаемость эпителия. Было показано, что при отсутствии АДГ и удалении аутокидов молекулярный механизм повышения проницаемости тот же — найдена корреляция между возрастанием проницаемости и аккумуляцией в клетке цАМФ [64], в люминальной мембране клетки обнаружено образование агрегатов внутримембранных частиц [52], которые служат местом скопления встраивающихся в мембрану аквапоринов.

Биохимическая идентификация веществ, снижающих проницаемость для воды, показала, что клетки мочевого пузыря лягушки выделяют эйкозаноиды, в частности простагландин E_2 [64]. Они были выявлены в жидкости, взятой после инкубации мочевых пузырей в физиологическом растворе, а после добавления простагландинов E_2 , E_1 , $F_{2\alpha}$ к раствору у серозной оболочки возросшая проницаемость мочевого пузыря для воды снижалась до нормальных низких значений [13].

Обычно большое внимание уделяют механизму увеличения проницаемости для воды при добавлении АДГ [3, 5, 6], но мало разработан вопрос о регуляции перехода от состояния высокой проницаемости канальцев для воды при ее реабсорбции к водонепроницаемости канальцевой стенки, когда обеспечивается выделение воды из организма. Полагают, что достаточно прекратить секрецию и удалить из крови АДГ и сама собой восстановится водонепроницаемость канальцевой стенки. Имеются данные об эндцитозе аквапоринов [26], но важно выяснить, какая система регулирует этот процесс. Это имеет и важное клиническое значение, так как при ряде патологических состояний увеличение реабсорбции воды приводит к гипоосмии, гипонатриемии, лечение которых представляет собой непростую задачу при отсутствии клинически доступ-

ных акваретиков, антагонистов V_2 -рецепторов или иных способов угнетения эффекта АДГ.

Почка сформировалась в эволюции как полифункциональный орган, подчиненный множественному контролю экстраренальных факторов регуляции — нервных и эндокринных и системе ауторегуляции, в частности почечного кровотока, клубочковой фильтрации. В почке синтезируется и действует большое число физиологически активных веществ, которые контролируют ряд ее функций и меняют реакцию клеток канальцев на гормоны и медиаторы. В почке образуются и местно действуют продукты метаболизма арахидоновой кислоты [2, 10, 51], имеется и специфическое по отношению к мембранам клеток разных отделов нефрона распределение рецепторов этих физиологически активных веществ. Для простагландина E_2 выявлено несколько типов рецепторов, установлены их локализация в почке [62] и особенности вторичных посредников при активации разных типов рецепторов. Это предопределяет возможность как активации (или угнетения) тех или иных функций клеток данного типа, так и модуляции эффекта вазопрессина и других гормонов, действующих на эти же клетки.

При отсутствии вазопрессина в крови почки выделяют гипотоническую мочу. Наши данные показали, что поддержание низкой проницаемости, переход в состояние водонепроницаемости и сохранение такого состояния оказались регулируемые процессами, зависимыми от извне действующих на клетку веществ, заставляющих ее повиноваться приходящим к мембране клетки стимулам. Их особенность в том, что эти стимулы исходят от данной или соседней клетки, заставляют ее же подчиняться им и перестраивать свою работу. Оказалось, что увеличение осмотической проницаемости без АДГ связано с тем, что от мембран клетки удаляются синтезируемые ею простагландины [9, 74], а восстановление водонепроницаемости при удалении АДГ нуждается в присутствии простагландинов. В проведенных нами опытах с применением ингибиторов циклооксигеназы (вальторен, индометацин) и блокадой фосфолипазы A_2 с помощью кинакрин было показано, что уменьшение секреции простагландинов приостанавливает восстановление водонепроницаемости.

Синдром неадекватной секреции вазопрессина

Это состояние, зависящее от резкого увеличения в крови концентрации АДГ, сопровождается гипоосмией и наблюдается при ряде форм патологии — заболеваниях центральной нервной системы (тромбоз сосудов мозга, острый психоз, травма, острая перемежающаяся порфирия, синдром острого идиопатического полиневрита, субдуральная гематома, энцефалит, субарахноидальное кровоотечение, менингит), болезнях органов грудной полости (пневмония, астма, туберкулез), опухолях и метастазах опухолей ряда органов (поджелудочная железа, желудок, мелкоклеточная карцинома легких и др.) (см. таблицу). Безусловно, требуется коррекция гипоосмии и гипонатриемии [22, 25, 40].

Изменение концентрации вазопрессина в плазме крови при физиологических и патологических состояниях (изменено по [7])

Увеличение концентрации вазопрессина	Снижение концентрации вазопрессина
Артериальная гипотензия	Гиперволемия
Беременность	Гипоосмия
Болевой синдром	Нефротический синдром
Бронхогенная карцинома	Потребление избытка воды
Гестоз	Психогенная полидипсия
Гиперосмия	Центральный несахарный диабет
Гиповолемия	
Дегидратация	
Застойная сердечная недостаточность	
Лекарственная терапия (апоморфин, винкристин, никотин, циклофосфамид)	
Менингит	
Недостаточность глюкокортикоидов	
Нефрогенный несахарный диабет	
Пневмония	
Опухоль мозга (первичная, метастазы)	
Опухоли APUD-системы	
Острая перемежающаяся порфирия	
Синдром избыточной секреции АДГ	
Синдром Жюльена—Барре	
Стресс	
Тошнота	
Туберкулез легких	
Туберкулезный менингит	
Энцефалит	

Причиной снижения осмоляльности крови является увеличенная реабсорбция воды в почке как следствие высокой концентрации в крови вазопрессина. Клинически важно дифференцировать этот синдром от состояний, сопровождающихся гипоосмией, таких как психогенная полидипсия, водная интоксикация, гипокортицизм. Дифференциально-диагностический прием состоит в измерении осмоляльности сыворотки крови: если она выше 295 мОсм/кг H_2O , то полиурия гипоталамического генеза, жажда у пациента обусловлена гиперосмией. Если осмоляльность плазмы крови ниже 280 мОсм/кг H_2O , можно думать о первичной полидипсии, водной интоксикации, синдроме неадекватной секреции вазопрессина. При этом синдроме осмоляльность мочи превысит осмоляльность крови, будет выделяться осмотически концентрированная моча из-за действия вазопрессина на почку, в то время как для первичной полидипсии характерна полиурия с низкой осмоляльностью мочи из-за приема большого количества воды и вызванного этим снижения секреции вазопрессина.

Ночной энурез, хроническая почечная недостаточность (ХПН)

Естественно, возникал вопрос о клиническом значении результатов исследования взаимодействия вазопрессина и аутокоидов, выяснении воз-

можных нарушений функции этой системы у человека, способах лечения таких состояний, если они будут найдены. Исследования были выполнены в педиатрической и нефрологической клиниках и охарактеризованы 2 формы патологии — в одном случае (ночное энурез) развитие заболевания связано с дефицитом АДГ или снижением его эффекта, в другом (ХПН) состояние почки столь изменено, что осмотическое концентрирование, а затем и осмотическое разведение мочи при действии АДГ оказываются неосуществимыми.

Одной из частых форм патологии у детей является ночной энурез, которым страдает в некоторых странах от 15 до 28% детей. Согласно одной из гипотез, его механизм объясняют тем, что при ночном энурезе и некоторых иных формах патологии наблюдается инвертированный ритм секреции вазопрессина (у здоровых секреция АДГ возрастает ночью) [14, 28, 71] — ночью он не увеличивается, как в норме, а снижен, в результате чего наблюдается большой диурез, а из-за дефекта восприятия увеличенного поступления жидкости в мочевой пузырь во время глубокого сна наблюдаются эксцессы в виде ночного энуреза. Наряду с таким вариантом патогенеза существует и иной. Было показано, что у этих детей снижена реабсорбция ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, это обуславливает увеличение ночного мочеотделения [68]. Снижение всасывания ионов в клетках этих канальцев почки могло быть обусловлено недостаточной секрецией в кровь вазопрессина либо его неэффективным действием, если какие-то факторы препятствуют реакции клетки на гормон, такую роль могла играть избыточная секреция аутокоидов у этих пациентов [67]. Установлено, что у 85% пациентов с ночным энурезом нормализацию транспорта воды и ионов в почке и благоприятное клиническое действие оказывает десмопрессин; хороший результат у части детей наблюдался при их лечении блокаторами циклооксигеназы и благодаря этому уменьшению секреции аутокоидов [68].

У части пациентов с ночным энурезом выявлен иной генез — ночная полиурия обусловлена снижением реабсорбции ионов Na и Mg с сопровождающимися анионами, т. е. наблюдается не водный диурез, а салурез [63]. Выявлена высокодостоверная корреляция между возрастанием экскреции ионов Na и Mg, что позволило предположить локализацию снижения реабсорбции этих ионов в клетках толстого восходящего отдела петли Генле, где действует АДГ и ему может противостоять простагландин E_2 . Известно, что реабсорбция ионов Na стимулируется в клетках этого канальца вазопрессин [37, 38], поэтому показано возмещение его дефицита. Оказалось, что возрастание салуреза сопровождается увеличением выделения с мочой простагландина E_2 [57]. Можно было предположить, что применение десмопрессина либо вольтарена (ингибитор простагландинсинтазы) усилит реабсорбцию ионов Na, Mg и воды и окажет лечебное действие при ночном энурезе: десмопрессин оказался эффективным у 85% пациентов, вольтарен — у 35% [63]. Очевидно, патогенез заболевания полиморфен и выбор типа лекарственной терапии должен зависеть от характера нарушений системы

регуляции у данного пациента [63, 78]. Нами была высказана мысль о существовании заболеваний, патогенез которых основан на избыточной локальной секреции аутоакоидов, что и определяет клиническую картину болезни; они были названы аутоакоидозами [8].

С другой стороны, были найдены заболевания, при которых АДГ неэффективен, а усиление секреции аутоакоидов играет компенсаторную роль и помогает дольше сохранять функциональную эффективность почки. Примером служат конечные стадии ХПН: секреция в почке простагландина E_2 снижает реабсорбцию ионов в толстом восходящем отделе петли Генле [67] и способствует увеличению диуреза, выделению конечных продуктов обмена, позволяет дольше сохранить жизнь пациентов без подключения к искусственной почке. У пациентов с ХПН, у которых снижение скорости клубочковой фильтрации составляет 30 мл/мин и менее, имеется изостенурия и вазопрессин оказывается неэффективным в регуляции функции почки. Наши данные позволяют корректно объяснить известный клиницистам факт — пациентам с ХПН не показано применение нестероидных противовоспалительных средств. Ясно, что их потребление привело бы к снижению секреции простагландинов, а потому к уменьшению диуреза и тем самым к нарастанию уремии.

Важное значение аутоакоиды имеют в регуляции артериального давления (эндотелин, простагландин $F_{2\alpha}$, тромбоксан A_2 , простагландин I_2 , эндотелий гиперполяризующий фактор и др.) наряду с эфферентными нервами, ангиотензином II, катехоламинами, вазопрессином. Выявление множественности эндокринных факторов, которые участвуют в регуляции функций почки, регуляции сосудистого тонуса, выдвигает проблему взаимозависимости эффекта вазопрессина и аутоакоидов.

Заключение

Представленные данные существенны для общей эндокринологии. Обычно рассматривают 2 уровня физиологических регуляций в организме человека — нервную и эндокринную регуляцию. В первом случае сигнал передается по эфферентным нервным волокнам к клеткам определенных органов и тканей, во втором — гормон попадает в кровь и одновременно разносится по всему организму. Факты, приведенные в обзоре на примере регуляции водного обмена при участии вазопрессина, показывают значение еще одного уровня системы регуляций, связанного с локальным выделением физиологически активных веществ клетками эффекторного органа в межклеточную жидкость, действующих на ту же (аутокринно) или соседнюю (паракринно) клетку и противодействующих вазопрессину. Это обеспечивает баланс в системе регуляции, восстановление водонепроницаемости эпителия. Аутоакоиды влияют на мембранные рецепторы, стимулируют образование специфических вторичных мессенджеров. Если ранее регуляцию водного обмена рассматривали только как функцию действия одного гормона — АДГ, то теперь становится очевидным, что функционирует пара ве-

ществ: вазопрессин — аутоакоид, в частности простагландин E_2 . Тем самым в эндокринной регуляции водного обмена тоже играет роль пара физиологически активных веществ — вазопрессин и аутоакоид, а не 2 гормона, как во многих других случаях — инсулин/глюкагон, альдостерон/предсердный натрийуретический фактор, паратгормон/кальцитонин. Это пример еще одного типа регуляций в сочетании с нервной и эндокринной системами. Обращает на себя внимание тот факт, что, подобно регуляции водного обмена, столь же важную роль в энергетическом обмене играет открытый в середине 90-х годов лептин, образующийся в клетках белого жира и сигнализирующий о состоянии жировых депо. Когда эти клетки заполнены жиром, секретируются лептины и тормозится центр аппетита. Появление в эволюции регуляции с образованием физиологически активных веществ, определяющих отношение организма к воде и еде, не в одном эндокринном органе, а в большом числе клеток эффекторных органов, вероятно, повышало надежность системы. Аутоакоиды наряду с вазопрессином имеют важное значение в регуляции водно-солевого обмена не только у здоровых организмов, но и при патологии человека, а устранение этих дефектов оказывает лечебное действие при фармакологической блокаде гиперпродукции аутоакоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаревская О. А., Наточин Ю. В. // Докл. АН. — 1994. — Т. 337, № 1. — С. 125–127.
2. Дани М. Дж. // Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Дани. — М., 1987. — С. 11–111.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2000.
4. Иванова Л. Н. // Физиология почки и водно-солевого обмена. — СПб, 1993. — С. 46–50.
5. Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патифизиология эндокринной системы: Пер. с англ. — М.; СПб, 2001.
6. Наточин Ю. В. // Физиология почки и водно-солевого обмена. — СПб.
7. Наточин Ю. В., Немцов В. И., Эмануэль В. Л. Биохимия крови и диагностика. — СПб, 1993.
8. Наточин Ю. В., Кузнецова А. А. // Тер. арх. — 1997. — № 12. — С. 67–72.
9. Наточин Ю. В. // Вестн. РАН. — 2000. — Т. 70, № 1. — С. 21–35.
10. Перов Ю. Л. // Физиология почки и водно-солевого обмена. — СПб, 1993. — С. 494–552.
11. Пруцкова Н. П., Шахматова Е. И., Наточин Ю. В. // Рос. физиол. журн. — 2000. — Т. 86, № 1. С. 76–85.
12. Сизиревская Е. С., Комиссарчик Я. Ю. // Цитология. — 1999. — Т. 41, № 10. — С. 864–870.
13. Шахматова Е. И., Пруцкова Н. П., Наточин Ю. В. // Рос. физиол. журн. — 1997. — Т. 83, № 11–12. — С. 168–172.
14. Aikawa T., Kasahara T., Uchiyama M. // Scand. J. Urol. Nephrol. — 1999. — Vol. 33. — Suppl. 202. — P. 47–49.
15. Ancellin N., Preisser L., Le-Maout S. et al. // Cell Signal. — 1999. — Vol. 11, N 10. — P. 743–751.
16. Balduini C. L., Noris P., Belletti S. et al. // Haematologica. — 1999. — Vol. 84, N 10. — P. 891–896.
17. Bentley P. J. Endocrines and Osmoregulation. A Comparative Account of the Regulation of Water and Salt in Vertebrates. — Berlin, 1971.
18. Bradford A. D., Terris J. M., Ecelbarger C. A. et al. // Am. J. Physiol. — 2001. — Vol. 281, N 1. — P. F133–F143.
19. Breyer M., Jacobson H., Hebert R. // Kidney Int. — 1990. — Vol. 38. — P. 618–624.
20. Burnier M., Fricker A. F., Hayoz D. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 55, N 9. — P. 633–637.
21. Chan Seem C. P., Dossetor J. F., Penney M. D. // Ann. Clin. Biochem. — 1999. — Vol. 36, N 6. — P. 779–782.

22. Cherney D. Z., Zevallos G., Oreopoulos D., Halperin M. L. // *Perit. Dial. Int.* — 2001. — Vol. 21, N 1. — P. 7–13.
23. Collins H. L., Rodenbaugh D. W., DiCarlo S. E. // *Am. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 281, N 2. — P. R375–R380.
24. Correia A. G., Denton K. M., Evans R. G. // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, N 3, Pt 2. — P. 649–657.
25. Decaux G. // *J. Lab. Clin. Med.* — 2001. — Vol. 138, N 1. — P. 18–21.
26. Dibas A., Mia A., Yorio T. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 223, N 2. — P. 203–209.
27. Djelidi S., Fay M., Gluzeaud F. et al. // *FEBS Lett.* — 1999. — Vol. 460, N 3. — P. 533–538.
28. Djurhuus J. C., Rittig S. // *Eur. Urol.* — 1998. — Vol. 33. — Suppl. 3. — P. 30–33.
29. Fernandez N., Martinez M. A., Garcia Villalon A. L. et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 132, N 8. — P. 1837–1844.
30. Flamion B., Lacremans J., Mertens-Strijthagen J. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 7A.
31. Fujisawa S., Iijima T. // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 81, N 3. — P. 309–312.
32. Gineztinsky A. G. // *Nature.* — 1958. — Vol. 182. — P. 1218–1219.
33. Goncharevskaya O. A., Shakhmatova E. I., Natochin Yu. V. // *Eur. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 430. — P. 1004–1011.
34. Gondim E. L., Liu J. H., Costa V. P., Weinreb R. N. // *Curr. Eye Res.* — 2001. — Vol. 22, N 4. — P. 295–303.
35. Goodson J. L., Bass A. H. // *Nature.* — 2000. — Vol. 403, N 6771. — P. 769–772.
36. Goodson J. L., Bass A. H. // *Brain Res. Rev.* — 2001. — Vol. 35, N 3. — P. 246–265.
37. Greger R. // *Comprehensive Human Physiology* / Eds R. Greger, U. Windhorst. — Berlin; Heidelberg, 1996. — Vol. 2. — P. 1517–1544.
38. Greger R. // *Am. J. Med. Sci.* — 2000. — Vol. 319, N 1. — P. 51–62.
39. Greger R. // *Z. Kardiol.* — 2000. — Bd 89. — Suppl. 2. — S. 4–8.
40. Gross P. // *Semin. Nephrol.* — 2001. — Vol. 21, N 3. — P. 269–272.
41. Hansell P., Maric C., Alcorn D. et al. // *Acta Physiol. Scand.* — 1999. — Vol. 165. — P. 115–116.
42. Hansell P., Goransson V., Odland C. et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58. — P. 2061–2068.
43. Hirano T., Yamamura Y., Nakamura S. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 292, N 1. — P. 288–294.
44. Hoyle C. H. // *Brain Res.* — 1999. — Vol. 848, N 1–2. — P. 1–25.
45. Ivanova L. N., Melidi N. N. // *Eur. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 443, N 1. — P. 72–77.
46. Jackson E. K. // *The Pharmacological Basis of Therapeutics* / Eds J. G. Hardman et al. — New York, 1996. — P. 715–731.
47. Juhn S. K., Li W., Kim J. Y. et al. // *Am. J. Otol.* — 1999. — Vol. 20, N 6. — P. 800–806.
48. Kikuchi S., Tanoue A., Goda N. et al. // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 81, N 4. — P. 388–392.
49. Kim S. W., Lee J. U., Nah M. Y. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12, N 5. — P. 875–882.
50. Klusmann E., Tamma G., Lorenz D. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, N 23. — P. 20451–20457.
51. Kohjimoto J., Honeman T. W., Johanssen J. et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58, N 2. — P. 638–646.
52. Komissarchik Y. Y., Snigirevskaya E. S., Shakhmatova E. I., Natochin Yu. V. // *Tissue Res.* — 1998. — Vol. 293. — P. 517–525.
53. Koukoulas I., Webb G. C., Bottema C. D. et al. // *Gene.* — 1999. — Vol. 240, N 1. — P. 183–192.
54. Kováč L., Lichardus B. *Vasopressin: Disturbed Secretion and its Effects.* — Dordrecht, 1989.
55. Kuramochi G., Kobayashi I. // *Am. J. Nephrol.* — 2000. — Vol. 20, N 1. — P. 42–47.
56. Kuwahara M., Shinbo I., Sato K. et al. // *Biochemistry.* — 1999. — Vol. 38, N 49. — P. 16340–16346.
57. Kuznetsova A. A., Shakhmatova E. I., Prutskova N. P., Natochin Yu. V. // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2000. — Vol. 34, N 1. — P. 27–31.
58. Kwon T. H., Hager H., Nejsum L. N. et al. // *Semin. Nephrol.* — 2001. — Vol. 21, N 3. — P. 231–238.
59. Laski M. E., Pressley T. A. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 19, N 6. — P. 533–550.
60. Leach Huntoon C. S., Grigoriev A. I., Natochin Yu. V. *Fluid and Electrolyte Regulation in Spaceflight.* — San Diego, 1998.
61. Loichot C., Krieger J. P., De Jong W. et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 363, N 4. — P. 369–375.
62. Morath R., Klein T., Seyberth H. W., Nusing R. M. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10, N 9. — P. 1851–1860.
63. Natochin Yu. V. // *Sov. Sci. Rev. F. Physiol. Gen. Biol. Harwood Acad. Publ.* — 1994. — Vol. 7. — P. 85–147.
64. Natochin Yu. V., Parnova R. G., Shakhmatova E. I. et al. // *Eur. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 433. — P. 136–145.
65. Natochin Yu. V., Chernigovskaya T. V. // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1997. — Vol. 118A. — P. 63–79.
66. Natochin Yu. V., Shakhmatova E. I., Komissarchik Ya. Yu. et al. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 121A. — P. 59–66.
67. Natochin Yu. V., Bogolepova A. E., Kuznetsova A. A., Shakhmatova E. I. // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2000. — Vol. 34. — P. 327–330.
68. Natochin Yu. V., Kuznetsova A. A. // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14, N 1. — P. 42–47.
69. Nielsen S., Chou C., Marples D. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1013–1017.
70. North W. G., Fay M. J., Du J. // *Peptides.* — 1999. — Vol. 20, N 7. — P. 837–842.
71. Ozawa T., Tanaka H., Nakano R. et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 67, N 4. — P. 542–545.
72. Palm C., Gross P. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — Vol. 14, N 11. — P. 2559–2562.
73. Parker K. J., Lee T. M. // *Horm. Behav.* — 2001. — Vol. 39, N 4. — P. 285–294.
74. Parnova R. G., Shakhmatova E. I., Plesneva S. A. et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1997. — Vol. 1356. — P. 160–170.
75. Parrott R. F., Vellucci S. V., Goode J. A. // *Peptides.* — 1999. — Vol. 20, N 6. — P. 753–759.
76. Pouzet B., Serradeil Le Gal C., Bouby N. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — Vol. 16, N 4. — P. 725–734.
77. Risvanis J., Naitoh M., Johnston C. I., Burrell L. M. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 381, N 1. — P. 23–30.
78. Robertson G., Rittig S., Kovacs L. et al. // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 1999. — Vol. 33. — Suppl. 202. — P. 36–38.
79. Schulz A., Grosse R., Schultz G. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, N 4. — P. 2381–2389.
80. Shinbo I., Fushimi K., Kasahara M. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 255, N 5, Pt 2. — P. F734–F741.
81. Stribley J. M., Carter C. S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 96, N 22. — P. 12601–12604.
82. Sutherland E. W. // *Nobel Lectures in Physiology and Medicine* / Eds J. Lindstein. — Singapore, 1992. — P. 5–23.
83. Szalai C., Triga D., Czinner A. // *Hum. Mutat.* — 1998. — Vol. 12, N 2. — P. 137–138.
84. Thibonnier M., Kilani A., Rahman M. et al. // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34, N 6. — P. 1293–1300.
85. Trinh-Trang-Tan M. M., Bouby N., Doute M., Bankir L. // *Am. J. Physiol.* — 1984. — Vol. 245. — P. F879–F888.
86. *Vasopressin* / Eds P. Gross et al. — Paris, 1993.
87. Yarkov A., Montero S., Lemus M. et al. // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 902, N 2. — P. 212–222.
88. Yatsu T., Tomura Y., Tahara A. et al. // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* — 1999. — Vol. 114. — Suppl. 1. — P. 113P–117P.

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.379-008.64-085.252.349]-008.9-074

К. В. Антонова, Л. В. Недосугова, М. И. Балаболкин, Г. Г. Коновалова, М. О. Лисина, В. З. Ланкин

ВЛИЯНИЕ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

ММА им. И. М. Сеченова, НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава РФ, Москва

Окислительный стресс играет важную роль в возникновении и прогрессировании ряда тяжелых болезней, включая патологию сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы, нейродегенеративные заболевания, злокачественный рост, болезни, связанные с действием неблагоприятных факторов окружающей среды, и др. [1, 4]. В последние годы в литературе также активно обсуждается участие свободнорадикальных процессов в патогенезе сахарного диабета (СД) и его осложнений [13, 17].

Для больных СД типа 2 характерно четырехкратное повышение риска летальности от острой сердечно-сосудистой недостаточности (инфаркты, инсульты) по сравнению с общей популяцией [11, 20, 25], что обусловлено ускоренным прогрессированием атеросклероза у этих больных. По современным представлениям, это связано с активацией свободнорадикального окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови, вследствие чего эти частицы претерпевают окислительную модификацию и усиленно поглощаются моноцитами—макрофагами, которые превращаются в пенистые клетки, что способствует предатерогенной липидной инфильтрации стенки сосуда [26, 28]. Основным фактором, вызывающим атерогенную модификацию ЛПНП *in vivo*, являются различные альдегиды, в том числе малоновый диальдегид (МДА), в большом количестве образующиеся при окислительной деструкции липидных гидропероксидов, а также при автоокислении глюкозы и образовании конечных продуктов гликозилирования у больных диабетом с хронической гипергликемией [7]. Поскольку окислительная модификация ЛПНП, индуцируемая неферментным гликозилированием, резко повышает их атерогенность, т. е. способность проникать в интиму сосудов и захватываться макрофагами с образованием пенистых клеток, не является неожиданным существование определенной взаимосвязи между скоростью прогрессирования атеросклероза и уровнем гипергликемии при СВ [15]. Исходя из этого, вполне оправданы попытки ограничить интенсивность свободнорадикального окисления при диабете за счет компенсации углеводного обмена, что подтверждают результаты исследования UKPDS [24]. Вместе с тем при комплексной терапии диабета логичным представляется также использование пре-

паратов, обладающих антиоксидантной активностью, которые, ограничивая интенсивность свободнорадикальных процессов, могут подавлять манифестирование атеросклероза вне зависимости от степени компенсации углеводного обмена.

Исходя из вышесказанного, целью настоящей работы явилось изучение влияния компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление ЛПНП у больных СД типа 2 на фоне применения различных препаратов сульфонилмочевины, обладающих выраженной гипогликемической активностью: гликлазида (Диабетона), который, по имеющимся данным, кроме сахарпонижающей, обладает и антиоксидантной активностью [18], и глибенкламида (Манинила), являющегося самым активным сахарпонижающим средством среди препаратов этой группы.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин), страдающих СД типа 2. В зависимости от получаемой терапии больные были распределены на 2 группы, сопоставимые по индексу массы тела, возрасту, длительности заболевания и степени компенсации углеводного обмена. В 1-ю группу ($n = 15$) вошли больные, получавшие на момент включения в исследование Диабетон в суточной дозе от 80 до 240 мг, во 2-ю ($n = 15$) — больные, получавшие на момент включения в исследование Манинил (1,75/3,5 мг) в суточной дозе от 3,5 до 10,5 мг. Одновременно обследовали группу из 10 практически здоровых лиц (без признаков гиперлипидемии и гипергликемии). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Перед началом исследования и через 2 мес после достижения удовлетворительной компенсации углеводного обмена в соответствии с критериями European Diabetes Police Group (1998) в крови пациентов определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления ненасыщенных липидов ЛПНП, активность ключевых антиоксидантных ферментов, а также показатели липидного обмена.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	Доноры	Декомпенсация		Компенсация	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	56,3 $\pm$ 1,8	58,3 $\pm$ 2,4	55,4 $\pm$ 1,6	—	—
ИМТ, кг/м ²	26,9 $\pm$ 0,4	29,85 $\pm$ 1,03	29,16 $\pm$ 0,82	—	—
Длительность СД, годы	—	5,5 $\pm$ 0,64	5,5 $\pm$ 1,01	—	—
HbA _{1c} , %	5,5 $\pm$ 0,1	8,14 $\pm$ 0,35	8,1 $\pm$ 0,575	7,192 $\pm$ 0,201*	7,01 $\pm$ 0,298*
ХС, мг%	185,1 $\pm$ 3,9	230,5 $\pm$ 12,7	270,3 $\pm$ 19,9	231,4 $\pm$ 13,2	238,9 $\pm$ 14,7
Триглицериды, мг%	83,6 $\pm$ 3,7	239,5 $\pm$ 32,7	191,5 $\pm$ 19,5	176,8 $\pm$ 27,4*	170,2 $\pm$ 17,7
ХС ЛПВП, мг%	110,2 $\pm$ 4,2	41,5 $\pm$ 3,6	35,5 $\pm$ 1,4	41,4 $\pm$ 2,9	41,2 $\pm$ 3,3
ХС ЛПОНП, мг%	—	40,23 $\pm$ 4,48	36,92 $\pm$ 3,57	36,3 $\pm$ 4,8	32,2 $\pm$ 2,2
ХС ЛПНП, мг%	61,2 $\pm$ 2,2	135,2 $\pm$ 15,8	172,3 $\pm$ 18,2	159 $\pm$ 13,2	169,5 $\pm$ 11,7

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ХС — холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности. * — $p < 0,05$ по сравнению с фазой декомпенсации.

Уровень HbA_{1c} определяли на приборе DCA 2000 Analyser ("Bayer") методом латексного ингибирования иммуноагглютинации с помощью Hb A_{1c} Reagent Kit.

Для выделения ЛПНП у больных натошак брали венозную кровь в присутствии 1 мг/мл ЭДТА в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. Плазму подвергали двукратному центрифугированию в градиенте плотности NaBr в течение 2 ч при 42 000 об/мин в угловом роторе 50Ti при 4°C рефрижераторной ультрацентрифуге Beckman L-8 согласно работе [23], а затем подвергали диализу при 4°C в течение 16 ч. Искользованный метод ввиду кратковременности процедуры центрифугирования позволяет избежать окисления нативных ЛПНП в процессе выделения [22], что неизбежно происходит при получении ЛПНП стандартными методами [14]. В образцах ЛПНП, выделенных описанным методом [23], не выявлено загрязнений другими фракциями липопротеидов или белками плазмы по данным электрофореза, причем по размеру частиц и составу липидов эти ЛПНП были идентичны выделенным по классическому методу [14]. Содержание белка в ЛПНП определяли по методу Лоури. Уровень липидных гидропероксидов в ЛПНП измеряли специфичным модифицированным методом, при котором липогидропероксидазы окисляли ионы Fe²⁺, после чего содержание Fe³⁺ до и после восстановления органических гидропероксидов трифенилфосфином количественно определяли с помощью цветной реакции с ксиленолоранжем [16]. Содержание вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов — МДА — в ЛПНП определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой при 532 нм на спектрофотометре Hitachi-557 [2].

Для определения активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) — образцы цельной крови (0,1 мл) смешивали в соотношении 1 : 9 с гипотоническим 5 мМ К,Na-фосфатным буфером pH 7,4, после гемолиза быстро замораживали и хранили до определения активности ферментов не более 1 мес при -20°C. Активность СОД в эритроцитах определяли на спектрофотометре Hitachi-220A после осаждения гема смесью этанол : хлороформ (3 : 5),

используя систему ксантин—ксантиноксидаза для генерирования супероксидного анион-радикала [5]. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для 50% ингибирования реакции восстановления нитротетразолия синего в условиях определения. Активность ГП в лизатах эритроцитов определяли на химическом анализаторе Labsystems Oy FP-900 (Финляндия) в сопряженной глутатионредуктазной системе по окислению NADPH, используя гидроперекись трет-бутила в качестве субстрата [3, 19]. За единицу активности ГП принимали количество фермента, необходимое для окисления 1 мкмоль восстановленного глутатиона в условиях определения.

Содержание общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов в плазме крови определяли с помощью энзиматического метода на химическом анализаторе Kone Progress с использованием тест-наборов фирмы "Boehringer", содержание холестерина ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности рассчитывали, исходя из этих показателей.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, к началу исследования все больные находились в состоянии декомпенсации углеводного и липидного обмена, не отмечалось достоверного различия в уровне HbA_{1c} между больными 1-й и 2-й групп, по показателям липидного обмена обе группы также были сопоставимы. Удовлетворительной компенсации углеводного обмена у больных обеих групп удалось добиться в среднем через 2 мес с помощью коррекции диетотерапии, физической нагрузки и подбора оптимальных доз сахарпонижающей терапии. В 1-й группе у 4 (27%) пациентов компенсации углеводного обмена добились путем терапии Диабетоном МВ в суточной дозе 60—120 мг, у 9 (60%) критериев компенсации достигли с помощью дополнительного к Диабетону приема метформина в суточной дозе 850—1000 мг, 2 (13%) пациента были переведены на комбинацию Диабетона с фоновой ночной инсулинотерапией в дозе 0,15 ЕД/кг.

Во 2-й группе у 5 (33,3%) человек компенсации углеводного обмена достигли путем коррекции до-

Таблица 2

Влияние компенсации углеводного обмена на показатели окислительного стресса у больных СД типа 2

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	декомпенсация	компенсация	декомпенсация	компенсация
HbA _{1c} , %	8,1 ± 0,35	7,2 ± 0,20*	8,1 ± 0,58	7,0 ± 0,30*
СОД, ЕД/г гемоглобина	4125 ± 232	9482 ± 331**	4450 ± 23	9248 ± 480**
ГП, ЕД/г гемоглобина	3,7 ± 0,19	4,2 ± 0,29	4,5 ± 0,25	6,6 ± 0,40**
МДА в ЛПНП, нмоль/мг белка	8,3 ± 1,42	5,2 ± 0,83*	10,1 ± 1,24	4,9 ± 0,84**
Гидроперекиси в ЛПНП, мкмоль/мг белка	182 ± 24,7	146 ± 89,4	216 ± 30,4	130 ± 24,4*

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

зы Манинила, остальные 10 (66,7%) пациентов были переведены на прием Глибомета (комбинированный препарат, содержащий 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина в 1 таблетке) в суточной дозе от 2 до 4 таблеток.

Достижение компенсации углеводного обмена характеризовалось достоверным ($p < 0,05$ в 1-й группе и $p < 0,01$ во 2-й группе) снижением уровня HbA_{1c} (см. табл. 1), при этом отмечалась и тенденция ($p < 0,1$) к снижению гипертриглицеридемии. В то же время достоверной разницы в оцениваемых показателях липидного и углеводного обмена между 1-й и 2-й группами не отмечено.

Компенсация углеводного обмена в обеих группах сопровождалась достоверным повышением активности СОД в эритроцитах, тогда как достоверное повышение активности ГП было выявлено только в группе больных, получавших Манинил (табл. 2).

При сравнении степени окисленности ЛПНП плазмы крови на фоне достижения компенсации углеводного обмена не было выявлено достоверного изменения уровня липогидроперексидов у больных 1-й группы, тогда как уровень МДА в этих частицах был достоверно ниже. В то же время во 2-й группе на фоне приема Манинила отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня как липогидроперексидов, так и МДА (см. табл. 2). Возможно, этот факт обусловлен несколько более выраженным снижением уровня HbA_{1c} в этой группе ($7,0 \pm 0,3\%$ против $7,2 \pm 0,3\%$ на фоне приема Диабетона), что может свидетельствовать о снижении процессов неферментного гликозилирования и подтверждает роль этих процессов в механизмах окислительного модифицирования липопротеидов.

По современным представлениям, свободные радикалы, генерируемые при автоокислении глюкозы, могут запускать окисление ЛПНП или способствовать образованию липогидроперексидов в этих частицах, особенно при гипергликемии [6, 9–12, 27]. С другой стороны, усиленная липопероксидация может способствовать образованию конечных продуктов гликозилирования [8, 10]. Таким образом, повышенное образование конечных продуктов гликозилирования может усиливаться вследствие индукции свободнорадикальных реакций в ненасыщенных липидах ЛПНП у больных СД. Следовательно, однонаправленное действие усиленного гликозилирования и свободноради-

кального окисления ЛПНП при диабете способствует активации молекулярных механизмов образования атеросклеротической бляшки, поскольку ЛПНП, модифицированные вследствие как их окисления, так и гликозилирования, в равной степени опознаются сквенджер-рецепторами макрофагов и аккумулируются в них с образованием пенных клеток [21, 24, 25, 27]. На основании этого становится понятным, что скорость прогрессирования атеросклероза при СД напрямую зависит от уровня гипергликемии, причем атерогенность конечных продуктов неферментного гликозилирования может быть снижена за счет эффективной и длительной компенсации углеводного обмена.

Выводы

1. Компенсация углеводного обмена у больных СД типа 2, приводя к уменьшению образования конечных продуктов неферментного гликозилирования, подавляет также и атерогенную липопероксидацию ЛПНП, способствуя снижению прогрессирования атеросклероза.

2. Несмотря на то что повышение активности ферментативных систем антиоксидантной защиты и снижение проявлений окислительного стресса напрямую коррелировало со степенью компенсации углеводного обмена, нами не выявлено преимуществ того или иного исследуемого сахаропонижающего препарата в воздействии на эти процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. — М., 2001.
2. Ланкин В. З., Гуревич С. М., Бурлакова Е. Б. // Биоантиокислители. — М., 1975. — С. 73–78.
3. Ланкин В. З., Гуревич С. М. // Докл. АН СССР. — 1976. — Т. 226, № 3. — С. 705–708.
4. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: Пособие для врачей. — М., 2001.
5. Beauchamp C., Fridovich I. // Anal. Biochem. — 1971. — Vol. 44. — P. 276–287.
6. Dunn J. A., Patric J. S., Thorpe S. R. et al. // Biochemistry. — 1989. — Vol. 28. — P. 9464–9468.
7. Esaterrbauer H., Schaur R. J., Zollner H. // Free Radic. Biol. Med. — 1991. — Vol. 11. — P. 81–128.
8. Hicks M., Delbridge L., Yue D. K. et al. // Arch. Biochem. — 1989. — Vol. 268. — P. 249–254.
9. Hunt J. V., Smith C. C. T., Wolff S. P. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39. — P. 1420–1424.
10. Hunt J. V., Bottoms M. A., Clare K. et al. // Biochem. J. — 1994. — Vol. 300. — P. 243–249.

11. Kannel W B., McGee D L. // J. A. M. A. — 1979. — Vol. 241. — P. 2035–2038.
12. Kawamura M., Heinecke J. W., Chait A. // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 94. — P. 771–778.
13. Lajth D. W., Carrier M. J., Anggard E. E. // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 47. — P. 457–464.
14. Lindgren F. T. // Analysis of Lipids and Lipoproteins. — New York, 1975. — P. 204–224.
15. Mullarkey C. J., Edelstein D., Brownlee M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 173. — P. 932–939.
16. Nourooz-Zadeh J., Tajaddini-Sarmadi J., Wolff S. R. // Anal. Biochem. — 1994. — Vol. 220. — P. 403–409.
17. Oberley L. M. // Free Radic. Biol. Med. — 1988. — Vol. 5. — P. 113–124.
18. O'Brien R. S., Luo M. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45 — Suppl. 1. — P. 36–39.
19. Paglia D. E., Valentine W. N. // J. Lab. Clin. Med. — 1967. — Vol. 70. — P. 158–167.
20. Ruderman N. B., Haudmschild C. // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1984. — Vol. 26. — P. 373–412.
21. Schidt A. M., Mora R., Cao R. et al. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 9882–9888.
22. Szczeklik A., Gruglewski R. J., Domagala B. et al. // Prostaglandins. — 1981. — Vol. 22. — P. 795–807.
23. Teriov V. V., Kaplun V. V., Dvoryantsev S. N. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 214. — P. 608–613.
24. UKPDS: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
25. WHO Study Group: Diabetes Mellitus. World Health Organ. Techn. Ser. — 1985. — Vol. 727. — P. 1–113.
26. Witztum J. L., Steinberg D. // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88. — P. 1785–1792.
27. Wolff S. P., Bascal Z. A., Hunt J. V. // The Maillard Reaction in Aging, Diabetes and Nutrition / Eds J. W. Baynes, V. M. Monnier. — New York, 1989. — P. 259–278.
28. Yla-Herttuala S. // Drugs Today. — 1994. — Vol. 30. — P. 507–514.

Поступила 26.11.02

◆ РЕЦЕНЗИЯ

© С. А. ДОГАДИН, 2003

УДК 616.45-008.64(049.32)

И. И. Дедов, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. **Недостаточность надпочечников.** — М., 2002. — 320 с.

Интенсивное развитие экспериментальной эндокринологии, разработка новых методов инструментальной и лабораторной диагностики требуют от практического врача постоянного совершенствования своих знаний, ориентированности в новых диагностических возможностях, умения правильно использовать их и интерпретировать полученные сведения. С другой стороны, практическому врачу порой очень трудно разобраться в информационном потоке новейших сведений, найти необходимое в текущей периодической литературе. Поэтому основными источниками получаемых знаний у специалистов до сих пор являются учебные пособия и монографии. К настоящему времени выпущен ряд прекрасных учебников по эндокринологии. Почти все они стали настольными книгами врачей-практиков. Учебные пособия дают основы знаний. Однако в практической работе у эндокринолога возникают вопросы, ответы на которые можно найти только в монографической литературе. Поэтому выпуск каждой новой монографии специалисты ожидают с большим интересом. В связи с этим нам хотелось бы обратить внимание на выход в свет новой книги "Недостаточность надпочечников", авторами которой являются акад. РАМН И. И. Дедов, канд. мед. наук В. В. Фадеев и проф. Г. А. Мельниченко. Эта книга дает представление о современном состоянии проблемы гипокортицизма. Несмотря на то что недостаточность надпочечников является относительно редкой патологией, в практике эндокринолога это заболевание имеет очень большое значение. Поэтому монография является весьма актуальной.

В монографии 10 глав. Каждая глава структурирована, имеет разделы в виде подглав и список всей цитируемой в ней литературы.

В 1-й главе представлена история изучения надпочечников. Авторами тщательно прослежены все важные вехи истории открытия, изучения морфологии, физиологии, патологии надпочечников. Большая часть главы посвящена Томасу Аддисону, его творческому пути, его исторической роли в исследовании этих желез. Примечателен заканчивающий главу библиографический указатель всех оригинальных работ (первоисточников), оставивших след в истории изучения надпочечников.

Во 2-й главе содержатся сведения об анатомии надпочечников и гормонах, вырабатываемых этими эндокринными железами. Рассмотрены классическая схема биосинтеза кортикостероидов, транспорт, механизм действия и метаболизм стероидных гормонов. Показан патогенез псевдогиперальдостеронизма, обуславливающий артериальную гипертензию и гипокалиемию при эндогенном или экзогенном гиперкортицизме. Более

подробно представлены характеристика глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов и регуляция их биосинтеза.

В 3-й главе дано определение недостаточности надпочечников, рассмотрена классификация гипокортицизма. Авторы подчеркивают, что недостаточная секреция гормонов коры надпочечников может быть обусловлена нарушением функции одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и это характеризуется как первичная, вторичная и третичная недостаточность. При этом наиболее частым вариантом, как указывают авторы, является вторичная недостаточность надпочечников по причине широкого использования в клинической медицине глюкокортикоидов. Однако основную лечебную тактику при этом определяет активность основного заболевания, а не развитие недостаточности надпочечников. Поэтому в практике эндокринолога наибольшее значение имеет первичная хроническая недостаточность надпочечников, которой в основном и посвящены все последующие главы.

Большой интерес вызывает 4-я глава, самая большая по объему, посвященная этиологии первичного гипокортицизма. Авторы на основании данных литературы и собственных наблюдений обращают внимание на произошедший закономерный патоморфоз болезни Аддисона в XX веке, заключающийся в смене этиологической причины — туберкулезного поражения на аутоиммунную деструкцию коры надпочечников. По данным авторов, туберкулез как причина поражения надпочечников в этиологической структуре первичного гипокортицизма составляет 10%, а аутоиммунные поражения — 80%. Рассмотрено влияние противотуберкулезных препаратов, назначаемых при туберкулезе надпочечников, на компенсацию недостаточности надпочечников. Представленная авторами литература свидетельствует о необратимости изменений в коре надпочечников при туберкулезе.

Подробно обобщены сведения литературы и представлены собственные данные об аутоиммунном генезе деструкции коры надпочечников. Приведена характеристика антител к ферментам надпочечникового стероидогенеза, рассмотрена значимость определения разных групп антител в диагностике изолированной недостаточности надпочечников и недостаточности надпочечников как проявления аутоиммунных полигланулярных синдромов. Примечательно заключение авторов о наблюдающемся в настоящее время новом этапе патоморфоза первичной недостаточности надпочечников, характеризующемся постепенным переходом последней в разряд аутоиммунных полигланулярных синдромов. Этим синдромам в книге уделено большое внимание.

Впервые в отечественной литературе, адресованной эндокринологам, рассматривается адренолейкодистрофия как этиологическая причина первичной недостаточности надпочечни-

ков. В этиологической структуре гипокортицизма болезнь накопления в надпочечниках длинноцепочечных жирных кислот по причине врожденного нарушения их метаболизма занимает, как отмечают авторы, третье место и составляет 6—10%. Представлены сведения об этиологии, патогенезе, клинических формах, диагностике адренолейкодистрофии, а также об особенностях течения, клинической симптоматики и лечения недостаточности коры надпочечников при этом наследственном заболевании.

В этой же главе обращено внимание на такие редкие причины развития первичного гипокортицизма, как синдром Уотерхауса—Фридериксена, антифосфолипидный синдром, коагулопатии.

В 5-й главе рассмотрены патогенез и клинические проявления первичного гипокортицизма. Глава уникальна тем, что в ней впервые в отечественной литературе приводятся в переводе с оригинала описания клинической картины первичного гипокортицизма, сделанные самим Томасом Аддисоном и его современниками. Авторами рассматриваются патогенез и дифференциальная диагностика классических клинических проявлений болезни Аддисона, а также обсуждаются новые данные о клинической картине недостаточности надпочечников, связанные с патоморфозом этого заболевания в настоящее время.

В 6-й главе представлена диагностика первичного гипокортицизма. Дан обобщающий алгоритм диагностического поиска, включающий в себя этапы клинической диагностики, лабораторного подтверждения синдрома гипокортицизма и этиологической диагностики причин деструкции коры надпочечников. В разделе, посвященном лабораторной диагностике, показаны особенности гормонального анализа, подробно описываются все стимуляционные тесты. Авторами критически рассматривается диагностическая значимость определения содержания метаболитов кортикостероидов в суточной моче. Подчеркивается, что оптимальным диагностическим тестом является стандартная проба с 1-24-АКТГ (синактеном). При поиске этиологической причины гипокортицизма ключевым маркером дифференциальной диагностики должно быть определение антител к P450c21 и концентрации длинноцепочечных жирных кислот в плазме. К сожалению, этап этиологической диагностики в повседневной практической работе эндокринолога пока остается неосуществимым.

В 7-й главе показаны современные возможности заместительной гормональной терапии первичной недостаточности надпочечников. Интересен раздел, посвященный истории лечения болезни Аддисона, где, в частности, отмечен вклад и оте-

чественных ученых. Достаточно подробно изложены принципы и цели заместительной терапии препаратами минералокортикоидов и глюкокортикоидов, даются схемы подбора доз. Приведены данные о достоинствах и недостатках отдельных препаратов. Особое внимание уделено вопросам стратегии и тактики заместительной терапии гидрокортизоном и кортизон-ацетатом. Обсуждаются критерии компенсации недостаточности надпочечников при заместительной гормональной терапии. Суммируя современные сведения и обобщая богатый собственный опыт, авторы делают вывод об отсутствии в настоящее время лабораторного показателя, позволяющего оценить адекватность заместительной терапии глюкокортикоидными препаратами при первичной хронической недостаточности надпочечников. В главе также рассмотрен риск развития вторичных кортикотропином гипофиза при болезни Аддисона. Обсуждаются вопросы сочетанной заместительной гормональной терапии при аутоиммунных полигланулярных синдромах.

В 8-й главе содержатся современные сведения об острой недостаточности надпочечников. Рассмотрены патогенез, клинические формы, диагностика, принципы и алгоритм лечения, особенности профилактики этого состояния.

В 9-й главе рассмотрены вопросы недостаточности надпочечников и беременности. Обобщая многочисленные данные литературы, а также большой личный опыт, авторы делают заслуживающее внимания заключение о том, что хроническая недостаточность надпочечников не является противопоказанием к беременности и при соответствующем контроле риск развития серьезных осложнений для матери и плода незначителен.

Украшением монографии, бесспорно, является 10-я глава, представляющая собой разбор клинических случаев первичной недостаточности надпочечников разной этиологии. Описания историй болезни сопровождаются рисунками и фотографиями. Впечатление производят комментарии к каждому клиническому случаю.

Монография написана хорошим литературным языком, иллюстрирована таблицами, рисунками, фотографиями, облегчающими изучение материала.

В заключение необходимо подчеркнуть весьма высокий научный уровень и в то же время значительную практическую ориентированность монографии. Поэтому она представляет очевидный интерес как для научных работников, так и для врачей, практикующих в области эндокринологии.

С. А. Догадин (Красноярск)

В издательстве Томского государственного университета готовится к печати атлас "Клинический патоморфоз эритроцита", авторы Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Степовая Е. А., Быстрицкий Л. Д., Ткаченко С. Б. Рецензенты — академики РАМН Е. Д. Гольдберг, А. А. Кубатиев, В. А. Труфакин.

В атласе обобщен уникальный материал, полученный в результате многолетних исследований особенностей поверхностной архитектоники и ультраструктуры эритроцитов в норме и при патологии. С помощью сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии описана морфология красных клеток крови у больных со злокачественными новообразованиями, сахарным диабетом, с нарушениями обмена веществ, психическими расстройствами, заболеваниями атопического генеза, бактериальными и вирусными инфекциями, атеросклерозом и пр. Впервые рассматриваются представления о неспецифичности трансформации эритроцитов и ее механизмах с позиции типового патологического процесса. Атлас включает 430 электронных микрофотографий и представляет интерес для широкого круга специалистов, прежде всего для патологов, гематологов, цитологов, морфологов.

Срок выхода атласа декабрь 2002 года. Объем книги — 218 с.

Атлас можно заказать по адресу: 634029 Томск, ул. Никитина, 4. Издательство Томского государственного университета. Справки по телефону (3822) 532378.

◆ НЕКРОЛОГ

УДК 616.43:92 Бергер

ПАМЯТИ МИХАЭЛЯ БЕРГЕРА



18 августа 2002 г. после тяжелой и продолжительной болезни скончался профессор медицины Университета им. Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия) Михаэль Бергер. Ушел из жизни выдающийся диабетолог XX столетия — настоящий врач, ученый и организатор, человек величайшего ума и большого сердца.

М. Бергер родился в 1944 г. в Тюрингии (Германия). Он получил медицинское образование в ведущих университетах Германии — в Вюрцбурге, Мюнхене и Дюссельдорфе, а также в Гэлуэйском университете (Ирландия). Через год после получения диплома врача М. Бергер защитил диссертацию, посвященную изучению процессов липолиза в жировой ткани человека, и начал работать ассистентом кафедры внутренних болезней медицинского факультета Дюссельдорфского университета. Затем он проходит годичную научную стажировку в Гарвардской школе медицины и лабораториях Джослиновского диабет-центра (Бостон, США) и в 1976 г. занимает должность доцента Дюссельдорфского университета. Еще 2 года научной работы в Институте клинической биохимии Женевского университета — и Михаэль Бергер становится профессором кафедры внутренних болезней в Дюссельдорфе, а в 1985 г. создает клинику болезней обмена веществ и питания, бессменным руководителем которой, а также созданного на ее базе центра ВОЗ по лечению и профилактике сахарного диабета он останется до конца своей жизни.

В разные годы своей жизни профессор М. Бергер стоял во главе или входил в руководство многочисленных диабетологи-

ческих и иных научных организаций — Европейского общества клинических исследований, Научной группы по обучению в диабете и Комитета по постдипломному образованию при Европейской ассоциации по изучению диабета. С 1983 по 1988 г. он был главным редактором журнала "Диабетология", в 1989—1990 гг. — президентом Немецкого диабетического общества, в 1995—1998 гг. — президентом Европейской ассоциации по изучению диабета, в 1994—2000 гг. — вице-президентом Международной федерации диабета. За научные достижения в области диабетологии М. Бергер был удостоен многих научных наград и медалей, среди которых медаль Луи Пастера Французской ассоциации диабета, медаль Клода Бернара Европейской диабетической ассоциации, премия Гарольда Рифкина американской ассоциации диабета и др. М. Бергер был почетным доктором 16 европейских и американских университетов и академий, членом редколлегий многих журналов.

Ровно 600 печатных работ опубликовал этот ученый. Его исследования по физиологии углеводного и липидного метаболизма, эпидемиологии и патологии ожирения и ассоциированных факторов риска, физиологии и патофизиологии физических нагрузок при сахарном диабете, фармакокинетике инсулина стали хрестоматийными. Его книга "Практика инсулинотерапии" выдержала 6 изданий в Германии, переведена на многие языки и до сих пор является настольной книгой диабетологов.

М. Бергер был свидетелем и непосредственным творцом истории диабетологии второй половины XX века. Его вдохновляли примеры Э. Джослина, К. Штольте и других выдающихся диабетологов, живших в разных странах и в разное время. "Навести мосты между наукой и оказанием помощи пациентам с диабетом" в журнале "Diabetologia" в 1996 г. впервые масштабно подняла основную "философскую" проблему диабетологии конца XX—начала XXI века — проблему колоссального разрыва между достижениями фундаментальных и клинических исследований и недопустимо медленным внедрением их результатов в диабетологическую практику. Профессор М. Бергер сумел собрать в медицинской клинике Дюссельдорфского университета уникальный коллектив единомышленников и создать один из лучших в мире специализированных диабет-центров, попасть на стажировку или на лечение в которой одинаково мечтали врачи и пациенты многих стран. Это он, последние 10 лет страдавший тяжелой болезнью, организовывал курсы последипломного образования для диабетологов всей Восточной и Центральной Европы, ежегодно проводил единственные в мире циклы усовершенствования врачей по доказательной диабетологии. Под его руководством вышло 2 издания пособия "Сахарный диабет".

Невозможно поверить в то, что нет больше профессора Михаэля Бергера, но в разных странах, городах, клиниках, университетах и больницах остались его коллеги, последователи, ученики. Продолжаются начатые им ежегодные семинары по доказательной диабетологии. Остались его книги и статьи.