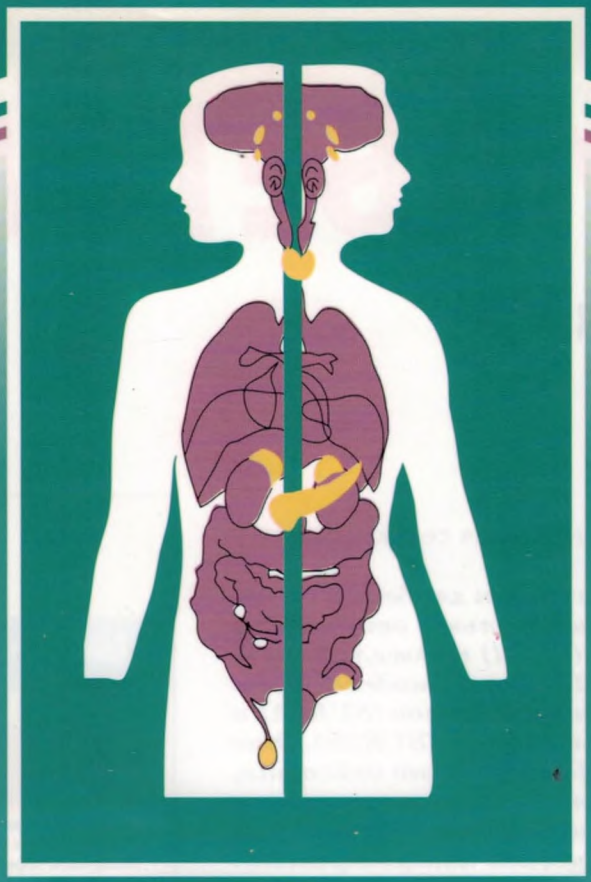
ISSN 0375-9660



ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3.2003
Том 49

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Эндокринологический научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии" основан в 1955 г.

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

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

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

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

Редактор *Н. К. Гришина*
Переводчик *Т. А. Чечеткина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *А. М. Шувалова*

Сдано в набор 06.02.2003.
Подписано в печать 24.03.2003.
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. 10,79.
Заказ 395.

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

E-mail: meditsina@mtu-net.ru
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. № 3. 1—56.

МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2003

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 49 **май—июнь** **3 • 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)

ЭНЦ АМН
НАУЧНАЯ
БИБЛИОТЕКА

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

Балаболкин М. И., Никишова М. С., Волкова А. К., Недосугова Л. В., Белоярцева М. Ф., Зуева М. В., Цапенко И. В., Беглярова А. С., Рудько И. А. Применение антиоксидантов из группы флавоноидов в лечении диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 3

Горшунская М. Ю., Белецкая О. М. Функция β-клеток и чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом типа 2 6

Власова И. С., Беркетова Т. Ю., Мельниченко Г. А. Изменение минеральной плотности костной ткани у пациентов с тиреотоксикозом 9

Кадричева С. Г., Савченко А. А., Догадин С. А. Активность неспецифической эстеразы и α-глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах крови у больных аутоиммунным тиреоидитом 14

Савченко А. А., Кадричева С. Г., Догадин С. А., Бураков А. Ю. Информативность показателей активности ферментов лимфоцитов у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы 18

Осокина И. В., Манчук В. Т. Йоддефицитные заболевания в Республике Хакасия 22

Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Одинцов С. В., Герасимова И. Ш., Кузнецова И. Ю., Кузьминова О. И. Мониторинг йодной обеспеченности у школьников пубертатного возраста в Мирнинском улусе Республики Саха (Якутия) 24

Султаналиева Р. Б., Мамутова С. К. Состояние проблемы йодной недостаточности в Кыргызстане 26

Никитина И. Л., Бишарова Г. И. Нейропсихологические и электрофизиологические параметры у детей с эндемическим зобом в йоддефицитном регионе 28

Тишкевич О. А., Шахгильдян В. И., Пархоменко Ю. Г. Клинико-морфологические особенности цитомегаловирусного поражения надпочечников у больных ВИЧ-инфекцией 32

В помощь практическому врачу

Котова И. В., Калинин А. П. Первичный гиперпаратиреоз и синдром множественных эндокринных неоплазий (лекция) 37

Заметки из практики

Калинченко Н. Ю., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А., Семичева Т. В., Петер М., Зиппель В. Клинико-гормональная и молекулярная характеристика врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита P450c11 (11β-гидроксилаза): описание двух случаев заболевания 39

Бухман А. И., Дзеранова Л. К., Кадышев Б. А., Кибирева Е. Е., Воронцов А. В., Новолодская Ю. В., Марова Е. И. Сочетание фиброзной дисплазии и акромегалии 42

Экспериментальная эндокринология

Кадырова Д. А., Артыкбаева Г. М., Туракулов Я. Х. Влияние метилирования ДНК на изменение структуры хроматина при тиреоидной патологии 46

Баблоян Р. С. Всасывание в кишечнике и транспорт ^{14}C-аминокислот при изменении баланса ионов Na^+ и Ca^{2+} крови в условиях недостаточности функции околощитовидных желез у крыс 48

Обзор

Сыч Ю. П., Зилов А. В. Возможности применения актовегина в лечении сахарного диабета 51

Юбилейные даты

Памяти М. С. Мицкевича (к 100-летию со дня рождения) 53

Некролог

Памяти профессора М. И. Мартыновой 55

CONTENTS

Clinical Endocrinology

Balabolkin M. I., Nikishova M. S., Volkova A. K., Nedosugova L. V., Beloyarseva M. F., Zuyeva M. V., Tsapenko I. V., Beglyarova A. S., Rudko I. A. Use of antioxidants from a group of flavonoids in the treatment of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus 3

Gorshunskaya M. Yu., Beletskaya O. M. β-cell function and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus 6

Vlasova I. S., Berketova T. Yu., Melnichenko G. A. Altered mineral bone tissue density in patients with thyrotoxicosis 9

Kadricheva S. G., Savchenko A. A., Dogadin S. A. The lymphocytic activity of nonspecific esterase and α-glycerophospate dehydrogenase in patients with autoimmune thyroiditis 14

Savchenko A. A., Kadricheva S. G., Dogadin S. A., Burakov A. Yu. The informative value of the parameters of lymphocytic enzyme activity in patients with autoimmune thyroid diseases 18

Osokina I. V., Manchuk V. T. Iodine deficiencies in the Republic of Khakassia 22

Selyatitskaya V. G., Palchikova N. A., Odintsov S. V., Gerasimova I. Sh., Kuznetsova I. Yu., Kuzminova O. I. Iodine provision monitoring in schoolchildren of puberty in the Mirninsk ulus, Republic of Sakha (Yakutia) 24

Sultanaliyeva R. B., Mamutova S. K. Iodine deficiency in Kyrgyzstan: State-of-the-art 26

Nikitina I. L., Bisharova G. I. Neuropsychological and electrophysiological parameters in children with endemic goiter in an iodine-deficient area 28

Tishkevich O. A., Shakhgildyan V. I., Parkhomenko Yu. G. Clinical and morphological features of adrenal cytomegalovirus lesion in HIV-infected patients 32

Guidelines for the Practitioner

Kotova I. V., Kalinin A. P. Primary hyperparathyrosis and multiple endocrine neoplasia syndrome (a lecture) 37

Clinical Notes

Kalinchenko N. Yu., Tyulpakov A. N., Peterkova V. A., Semicheva T. V., Peter M., Zippel V. Clinicohormonal and molecular characteristics of congenital adrenal cortical dysfunction due to P450c11 (11β-hydroxylase): description of two cases of the diseases 39

Bukhman A. I., Dzeranova L. K., Kadyshev B. A., Kibireva Ye. Ye., Vorontsov A. V., Novolodskaya Yu. V., Marova Ye. I. A combination of fibrous dysplasia and acromegaly 42

Experimental Endocrinology

Kadyrova D. A., Artykbayeva G. M., Turakulov Ya. Kh. Effects of DNA methylation on the altered structure of chromatin in thyroid disease 46

Babloyan R. S. Intestinal absorption of ^{14}C amino acids and its transport in the altered blood balance of Na^+ and Ca^{2+} in malfunction of the parathyroid glands in rats 48

Review of Literature

Sych Yu. P., Zilov A. V. Potentialities of the use of actovegin in the treatment of diabetes mellitus 51

Anniversaries

In memory of M. S. Mitskevich (on the occasion of his 100th birthday) 53

Obituary

In memory of Professor M. I. Martynova 55

© ИЗДАТЕЛЬСТВО "МЕДИЦИНА", 2003

♦ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 615.322.03:617.735-02:616.379-008.64]-07

М. И. Балаболкин, М. С. Никишова, А. К. Волкова, Л. В. Недосугова, М. Ф. Белоярцева, М. В. Зуева, И. В. Цапенко, А. С. Беглярова, И. А. Рудько

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ИЗ ГРУППЫ ФЛАВОНОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

Кафедра эндокринологии ФППО (зав. — проф. М. И. Балаболкин) ММА им. И. М. Сеченова, кафедра общей патологии (зав. — проф. А. А. Кубатиев) РМАПО, МНИИГБ им. Гельмгольца (дир. — проф. А. М. Южаков)

Окислительный стресс играет важную роль в развитии диабетической ангиопатии, ферменты антиоксидантной (АО) защиты: супероксиддисмутаза, глютатионпероксидаза и каталаза защищают клетки от свободных радикалов. Обследовали 40 пациентов с уровнем гликированного гемоглобина меньше 7,5% с непролиферативной ретинопатией. Обнаружено положительное воздействие АО флавоноидного ряда: танакана и диквертина на прогрессирование диабетической ретинопатии и уровень АО защиты.

Oxidative stress plays an important role in the development of diabetic angiopathy. Antioxidative enzymes, such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase protect cells from free radicals. Forty patients with a level of glycated hemoglobin of < 7.5% and preproliferative retinopathy were examined. The flavonoid antioxidants tanakan and diquertin were found to have a positive impact on the progression of diabetic retinopathy and the level of antioxidant defense.

В последние годы возрастает интерес к изучению перекисного окисления липидов (ПОЛ) при различных заболеваниях, в том числе сахарном диабете (СД). Одним из основных механизмов структурно-функциональных нарушений, лежащих в основе диабетической ангиопатии, является окислительный стресс. Аутоокисление глюкозы повышает образование свободных радикалов [7]. Продукты ПОЛ токсичны для клеток сосудов сетчатки и служат одной из главных причин развития микроангиопатий [4]. Важность контроля уровня гликемии при СД типа 2 является объектом для изучения в ряде обширных исследований (Kumamoto, UKPDS) [5, 6]. В основе патогенеза диабетической ретинопатии (ДР) лежат взаимодействия генетических, иммунологических и обменных нарушений, приводящих к изменению структуры сосудистой стенки. Адекватная сахароснижающая терапия является необходимым, но недостаточным условием для полной нормализации уровня ПОЛ. В настоящее время для борьбы с избыточным образованием свободных радикалов в клинической практике применяются антиоксиданты (АО). Актуальным является изучение влияния АО природного происхождения из группы флавоноидов на процессы ПОЛ и течение микроангиопатии у больных СД типа 2.

Материалы и методы

Обследовали 40 больных СД типа 2 с длительностью заболевания от 13,5 до 18 лет с ДР с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) меньше 7,5%. Из них 20 находились на инсулинотерапии, 20 принимали ПССП (диабетон, сиофор, манинил). Препролиферативная (ПП) ДР подтверждена офтальмоскопическим исследованием.

В зависимости от типа назначенных флавоноидов больных разделили на две равные группы: одни из них получали диквертин по 120 мг/сут и 60 мг/сут, другие — танакан по 120 мг/сут. Группу сравнения составили 10 больных СД типа 2 с ПП ДР, находившиеся в состоянии компенсации углеводного обмена, без терапии флавоноидами. Выраженность окислительного стресса определяли по уровню супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы спектрофотометрическим методом в лаборатории перекисного окисления липидов (зав. лабораторией — проф. В. З. Ланкин, РКНПК Минздрава РФ). Все обследуемые параметры определяли до начала терапии и через 3 мес после лечения. Отобрали группу больных с ПП ДР для оценки влияния диквертина и танакана на течение ДР, учитывая незначительную эффективность многочисленных препаратов при терапии тяжелых изменений глазного дна (пролиферативная форма ДР). При обследовании пациентов использовали прямую и обратную офтальмоскопию, исследование с 3-зеркальной линзой Гольдмана, биомикроскопию, а также электрофизиологические (ЭФИ) методы — электроретинографию (ЭРГ) (исследования проводили в отделениях МНИИГБ им. Гельмгольца). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы "SPSS 9,0". Результаты исследования выражали как $M \pm SD$. Различия статистически значимы при $p < 0,05$. В тех случаях, когда характер распределения неизвестен, использовали непараметрические методы: критерий Вилкоксона и Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

В нашей работе использовали новый отечественный препарат флавоноидной природы диквертин (ДКВ, дигидрокверцетин, таксифолин)-3, 3, 4, 5, 7 — пентагидроксифлавон, который получают из измельченной древесины лиственницы даурской (Larix dahurica T) и лиственницы сибирской (Larix cibirica L). На фоне лечения как диквертином, так

Таблица 1

Уровень АО-ферментов эритроцитов у больных СД типа 2 до и после лечения диквертином и танаканом

Показатель	СОД, ед/г гем		Каталаза, мкмоль/мин/мг гем		ГП, ед/мл	
	до	после	до	после	до	после
Танакан	4000,25 ± 1297''	5181,6 ± 1526**'''	213,5 ± 38''	243,2 ± 51*'''	4,51 ± 0,7'''	4,8 ± 0,97***'''
Диквертин	3559,1 ± 905'	4457,5 ± 1174**'''	211,2 ± 62''	249,45 ± 48,7*'''	4,98 ± 0,98'''	5,2 ± 0,9***'''
Контрольная группа	4681,4 ± 443,5		272,9 ± 99,5		4,9 ± 0,5	

Примечание. Сравнение уровня ферментов до и после лечения: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,003$; *** — $p > 0,05$; с контрольной группой: ' — $p < 0,01$; '' — $p < 0,05$; ''' — $p > 0,05$.

Таблица 2

Динамика биопотенциалов сетчатки после лечения диквертином в дозе 60 мг/сут

Срок обследования	ЭРГ		РЭРГ, Гц			МЭРГ
	α-волна	β-волна	12	32	40	
До лечения	50,0 ± 23,2	143,0 ± 44,1	24,3 ± 8,3	5,8 ± 2,0	3,9 ± 1,2	16,4 ± 4,2
2 мес	57,0 ± 20,3	154,3 ± 53,2	20,6 ± 9,4	5,3 ± 1,8	3,0 ± 0,9	20,4 ± 4,8
6 мес	52,6 ± 21	159,2 ± 46,8	21,6 ± 7,9*	5,5 ± 0,8	3,1 ± 1,1	18,3 ± 3,7*

и танаканом не выявлено достоверного повышения уровня ГП эритроцитов (табл. 1). Уровень СОД и каталазы в эритроцитах больных СД типа 2 достоверно ниже такового в контрольной группе практически здоровых добровольцев, аналогичных по полу и возрасту. После терапии танаканом и диквертином наблюдается статистически значимое повышение ферментов СОД и каталазы, приближающееся к уровню этих ферментов в эритроцитах контрольной группы. На фоне терапии диквертином отмечено достоверное снижение уровня HbA1c с 7,16 ± 0,84 до 6,57 ± 0,83% ($p < 0,05$). После приема танакана выявлена тенденция к понижению уровня HbA1c с 7,06 ± 0,94 до 6,9 ± 0,9% ($p < 0,1$). В группе сравнения показатели HbA1c практически не изменились.

В группе пациентов, получавших диквертин в суточной дозе 120 мг в течение 3 мес, выявлена ПП ДР в 37 глазах, в 3 глазах пролиферативная ДР с неоваскуляризацией. В 25 глазах отмечена васкулярная ПП ДР, в 12 — экссудативно-геморрагическая. На фоне проведенной терапии диквертином в 33 глазах не выявлено офтальмоскопических изменений по сравнению с исходным состоянием. В 7 глазах отмечена положительная динамика. При этом в 4 глазах уменьшилась экссудативная активность, в 2 глазах уменьшился центральный отек сетчатки, в 1 глазу наступила резорбция петехиальных геморрагий. Ни у одного больного не выявлено прогрессирования процесса. Таким образом, в 82,5% случаев отмечена стабилизация ДР, а в 17,5% — положительная динамика.

Известно [1—3], что по динамике данных ЭФИ можно судить о благоприятном или неблагоприятном течении ДР. При проведении ЭФИ (табл. 2) до курса лечения выявлены изменения функциональной активности сетчатки, типичные для ретинального электрогенеза при ПП ДР, а именно: резкое угнетение a-волны ЭРГ и ритмической ЭРГ (РЭРГ) и значительно более умеренные изменения b-волны и макулярных ответов сетчатки. На фоне приема диквертина 120 мг/сут отмечена стабилизация функциональной активности наружных слоев сетчатки. Амплитуды волн низкочастотной РЭРГ, а также b-волны практически не изменились. В то же время макулярные ответы и амплитуда a-волны несколько снизились, соответственно на 12,5 и на 7%, что, вероятно, указывает на некоторое снижение функциональной активности наружных и внутренних слоев сетчатки (табл. 3).

При офтальмоскопическом исследовании в группе пациентов, получавших диквертин в дозе 60 мг в сутки, положительная динамика отмечалась в 42,8% случаев, в 57,2% случаев состояние глазного дна осталось без изменений. По данным ЭФИ на фоне терапии в среднем по группе выявлялась четкая положительная динамика для a- и b-волн общей ЭРГ на одиночные вспышки света, средняя амплитуда

Таблица 3

Динамика биопотенциалов сетчатки после лечения диквертином в дозе 120 мг/сут

Срок обследования	ЭРГ		РЭРГ, Гц			МЭРГ
	α-волна	β-волна	12	32	40	
До лечения	62,25 ± 30,8	133,0 ± 28,6	17,8 ± 8,8	4,8 ± 2,1	2,0 ± 0,93	16,0 ± 4,1
4 мес	57,9 ± 31,5	132,4 ± 35,3	17,5 ± 7,9	4,8 ± 2,3	1,7 ± 0,78	14,0 ± 3,7*
Нижняя граница нормы	150	150	45	15	8	20

Примечание. Здесь и в табл. 3—5: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием.

Таблица 4

Динамика биопотенциалов (в мкВ) сетчатки после лечения танаканом

Срок обследования	ЭРГ			РЭРГ, Гц			МЭРГ
	α-волна	β-волна		12	32	40	
		20%	80%				
До лечения	62,25 ± 32,6	302 ± 24,5	136 ± 57,5	23,65 ± 9,0	8,5 ± 4,9	3,5 ± 1,7	18,67 ± 3,8
4 мес	60,15 ± 25,7	227 ± 46,6*	151 ± 54,9	18,9 ± 8,9*	7,1 ± 2,7	4,0 ± 1,6	16,7 ± 2,83

Таблица 5

Динамика биопотенциалов (в мкВ) сетчатки в группе контроля

Срок обследования	ЭРГ		РЭРГ, Гц			МЭРГ
	α-волна	β-волна	12	32	40	
До наблюдения	61,4 ± 21,6	138 ± 31,5	23,3 ± 8,0	8,5 ± 4,5	3,7 ± 1,8	17,0 ± 3,5
Через 3 мес	56,4 ± 24,7	118 ± 24*	21,0 ± 7,9*	7,8 ± 3,0	3,4 ± 1,6	14,5 ± 2,8*

которых сразу после окончания курса лечения возросла соответственно на 14 и 8% от исходной. Через 6 мес после лечения величина a-волны практически вернулась к первоначальной, а b-волна продолжала возрастать, превышая в среднем на 11% исходные значения для данной группы больных.

Индивидуальный анализ данных пациентов выявил, что положительная динамика a- и b-волн ЭРГ наблюдалась у 69% больных. Амплитуда a-волны у них возрастала в среднем на 34% (как сразу после лечения, так и через 6 мес). Величина b-волны ЭРГ увеличивалась на 23% сразу после курса лечения и на 37% от исходной — через 6 мес после него. Небольшое снижение амплитуды обнаружено для обеих волн в 31% случаев (в среднем на 20—23% для a- и на 11—19% для b-волны ЭРГ), что, однако, не отразилось на общей положительной динамике данных по группе, как указано выше. Макулярная ЭРГ (МЭРГ) существенно возрастала по амплитуде практически у всех больных. Возрастание амплитуды ЭРГ (как общей, так и макулярной) свидетельствует о положительной реакции на лечение диквертином, о некотором снижении ишемизации сетчатки.

В группе 15 пациентов (30 глаз) с ПП ДР, получавшей танакан, в 20 глазах выявлена васкулярная фаза ПП ДР, в 10 глазах — экссудативно-геморрагическая, в 10 глазах — экссудативная макулопатия. На фоне приема танакана в 6,6% случаев отмечены улучшение состояния сетчатки и повышение зрительных функций. Результаты ЭФИ в группе больных, получавших танакан, свидетельствовали о некотором положительном эффекте от проведенного курса лечения, наиболее выраженном для b-волны ЭРГ (табл. 4). До курса лечения в 80% случаев амплитуда b-волны в этой группе больных регистрировалась субнормальной (не более 90% от нижней границы нормы), а в 20% случаев — супернормальной, в среднем на 21% превышая верхнюю границу нормальных значений. После курса лечения танаканом амплитуда b-волны селективно возросла (на 11%) у больных с исходно сниженными ответами сетчатки и снизилась до нормальных значений (с 302 до 227 мкВ) при супернормальных значениях этого потенциала. Таким образом, наблюдалось улучшение показателей, характеризующих функциональное состояние внутренних слоев сетчатки. Отмечено некоторое повышение функциональной активности клеточных элементов центральных отделов сетчатки, выразившееся в увеличении амплитуды высокочастотной РЭРГ в среднем на 14%, что может быть связано с уменьшением центрального отека сетчатки. У больных, имеющих супернормальную МЭРГ, она снижалась до нормальных значений параллельно возрастанию величины РЭРГ на 40 Гц, что является электрофизиологическим критерием уменьшения макулярного отека сетчатки.

В группе сравнения, состоявшей из 10 пациентов (20 глаз), после 3 мес наблюдения в 8 глазах не выявлено офтальмоскопических изменений по сравнению с первоначальным осмотром. В 12 глазах отмечена отрицательная динамика. При этом в 2 глазах наблюдалось появление новых петехиальных геморрагий. В 7 глазах выявлено увеличение отека сетчатки в макулярной зоне. Увеличилась экссудативная активность сетчатки в 3 глазах. В 7 глазах отмечено уменьшение остроты зрения на 0,1. Таким образом, в 60% случаев наблюдалось ухудшение состояния сетчатки, в 35% случаев — уменьшение зрительных функций. При ЭФИ уже к концу 3-го месяца наблюдения мы выявили у пациентов дальнейшее снижение функциональной активности наружных и внутренних слоев сетчатки (табл. 5). Амплитуда a-волны ЭРГ снизилась в среднем на 8%, b-волны — на 14%, низкочастотной РЭРГ — на 10%, высокочастотной РЭРГ — на 8%, макулярные ответы — на 15%. Вероятно, это обусловлено дальнейшим прогрессированием ДР.

Выводы

1. Флавоноиды диквертин и танакан повышают активность ферментов АО-защиты: СОД и каталазы.

2. Флавоноиды танакан и диквертин способствуют замедлению прогрессирования ПП ДР и улучшению электрофизиологических показателей сетчатки. При оценке комплекса офтальмологических

данных можно отметить, что оптимальной дозой диквертина является 60 мг/сут.

3. Препараты диквертин и танакан сравнимы по эффективности и могут применяться в лечении ДР. Преимуществом диквертина являются относительно невысокая стоимость и доступность его природного сырьевого материала в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дудникова Л. К., Зайцева Н. С., Слепова О. С.* и др. // Офтальмохирургия. — 1994. — № 2. — С. 25—28.
2. Комплексная клинико-электрофизиологическая характеристика пролиферативной ретинопатии при диабетической ретинопатии: Пособие для врачей / Нероев В. В., Зуева М. В., Цапенко И. В. и др. — М., 2000.
3. *Цапенко И. В.* Ритмическая электроретинография: физиологические особенности и роль в диагностике заболеваний сетчатки: Дис. ... канд. биол. наук. — М., 1995.
4. *Morisaki N., Watanabe S.* et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 1994. — Vol. 42. — P. 142—145.
5. *Turner R., Cull C., Holman R.* // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124. — P. 136—145.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 1249—1258.
7. *Wolff S. P., Dean R. T.* // Biochem. J. — 1987. — Vol. 245. — P. 243—250.

Поступила 02.09.02

© М. Ю. ГОРШУНСКАЯ, О. М. БЕЛЕЦКАЯ, 2003

УДК 616.379-008.64-092-074

М. Ю. Горшунская, О. М. Белецкая

ФУНКЦИЯ β-КЛЕТОК И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

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

С помощью гомеостатической модели оценки (HOMA) изучены функция β-клеток (ФБК) и резистентность к инсулину (ИР) в гетерогенной по гликемическому контролю и длительности заболевания группе женщин, больных сахарным диабетом типа 2 с проявлениями метаболического синдрома. Охарактеризована также степень корреляции HOMA-индексов с параметрами глюкозного и липидного гомеостаза в сыворотке крови натощак (базальная гликемия, составляющие липидного профиля, содержание гидроперекисей в ЛПОНП + ЛПНП и ЛПВП). Изучение углеводного и липидного обмена проведено унифицированными биохимическими методами, уровень инсулина в крови определен радиоиммунологическим методом. Установлен вариабельный характер ФБК, обратно коррелирующий с уровнем глюкозы крови натощак, а именно, повышенная базальная инсулинемия при нормогликемии (по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц) и ее снижение по мере увеличения гипергликемии. Верифицированная HOMA-анализом ИР высокозначимо ассоциировалась с уровнем глюкозы натощак и сохранялась даже при нормогликемии, обнаружена также прямая корреляция HOMA-ИР-индекса с параметрами липидного профиля (общий холестерол, холестерол ЛПНП) и активностью липидной пероксидации (содержание гидроперекисей в ЛПОНП + ЛПНП и ЛПВП). Полученные результаты согласуются с концепцией "глюкотоксичности" и обосновывают ее доминирование над "липотоксичностью" в генезе дисфункции β-клеток.

Beta-cell function (BCF) and insulin resistance (IR) assayed by HOMA analysis were evaluated in type 2 diabetic women with signs of the metabolic syndrome, different glycemic control, and duration of diabetes. Correlations of HOMA indices with fasting blood glucose (FBG) and serum lipid parameters (lipid profile, VLDL + LDL and HDL hydroperoxides) were estimated. Glucose and lipid metabolic parameters were studied by universal biochemical methods, blood insulin was measured by radioimmunoassay. There was a significant negative correlation between BCF and FBL levels. IR verified by HOMA analysis was highly associated with FBG levels and it persisted even under god glycemic control. HOMA IR values positively correlated with lipid profiles (total cholesterol, LDL cholesterol) and lipid peroxidation activity (VLDL + HDL hydroperoxides). The results agree with the glucotoxicity concept and validate its predominance over lipotoxicity in the genesis of beta-cell dysfunction.

Нарушение нормальной взаимосвязи между функцией β-клеток (ФБК) и чувствительностью к инсулину является центральным в патогенезе гипергликемии при сахарном диабете (СД) типа 2 [1, 8, 11]. Вместе с тем количественное определение вклада недостаточной секреции инсулина и ухудшенной к нему чувствительности в клинической практике до последнего времени было затруднено в связи со сложностью и трудоемкостью методов "золотого стандарта" (гликемический и гипергликемический зажимы, внутривенный тест толерантности к глюкозе). В настоящее время имеется информация, свидетельствующая о возможности использования простых способов оценки ФБК и резистентности к инсулину (ИР), которые подобны или превосходят методы "золотого стандарта" по ряду аспектов [4, 10]. Так, гомеостатическая модель оценки (HOMA — Homeostasis Model Assessment) обеспечивает простое неинвазивное определение ФБК и ИР, имеющее силу как для популяции [3, 15], так и для больных СД при анализе естественного течения заболевания [9], прогнозировании вторичной сульфаниламидорезистентности [15], определении эффектов фармакологического воздействия [12].

Целью настоящего исследования было определение HOMA-анализом ФБК и ИР у больных СД типа 2 с дислипидемией и повышенной перокси-

дацией липидов при условии разного гликемического контроля и длительности заболевания. Выбор исследуемых метаболических коррелятов обоснован их доказанной или постулируемой ролью в генезе дисфункции β-клеток и снижении биологического действия инсулина [6, 11].

Материалы и методы

Обследовано 159 женщин, больных СД типа 2, в возрасте 35—65 лет (средний возраст 54 ± 0,5 года) с широким диапазоном базальной гликемии и длительности заболевания: концентрация глюкозы в крови натощак колебалась от 4 до 21 ммоль/л, длительность диабета варьировала от 2 мес до 25 лет (в среднем 7 ± 0,5 года). У всех больных диагностирована дислипидемия по превышению принятых уровней риска [6]. Уровень глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом на глюкоанализаторе "Эксан Г", концентрацию общего холестерола (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) — ферментативным методом с помощью стандартных наборов фирмы "Boehringer-Mannheim" (Германия), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле [7]. С помощью спектрофотометрии измеряли содержание гидроперекисей (ГП) во фракциях ЛПВП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) + ЛПНП [2].

Концентрацию инсулина в сыворотке крови натощак определяли радиоиммунологическим методом (наборы рио-ИНС-ПГ-^{125}I, Республика Беларусь). Для анализа ФБК и ИР использованы HOMA-индексы, рассчитанные по формулам [14]:

HOMA-ФБК-индекс = 20 · инсулин 0':(глюкоза 0'-3,5);

HOMA-ИР-индекс = инсулин 0':22,5e$^{-\ln \text{глюкоза } 0'}$

(ln — натуральный логарифм; инсулин — мкЕд/мл; глюкоза — ммоль/л).

Статистический анализ полученных результатов проведен параметрическими методами с использованием статистических программ пакета EXCEL, версия 7.0) процессора INTEL PENTIUM 150. Контрольная группа состояла из 21 практически здоровой женщины соответствующего возраста (52 ± 2,3 года).

Результаты и их обсуждение

Обследованная группа больных СД характеризовалась наличием клинических и биохимических признаков ИР: достоверное повышение индекса объем талии:объем бедер ($p < 0,01$), уровня ТГ ($p < 0,001$), ОХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p < 0,001$) и снижение ХС ЛПВП ($p < 0,001$) (см. таблицу). У

Параметры глюкозного метаболизма и липидного профиля у женщин, больных СД типа 2, по сравнению с контрольной группой ($M \pm m$)

Показатель	Больные СД типа 2				Контрольные лица ($n = 21$)
	вся группа ($n = 159$)	компенсация ($n = 62$)	субкомпенсация ($n = 41$)	декомпенсация ($n = 56$)	
Глюкемия натощак, ммоль/л	7,6 ± 0,21	5,4 ± 0,20	7,6 ± 0,15	10,2 ± 0,32	5,4 ± 0,12
	$p < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
		$p_2 < 0,001$	$p_3 < 0,001$		
ИРИ, мкЕд/мл	25,0 ± 1,30	25,0 ± 2,27	25,3 ± 2,47	24,1 ± 2,06	14,0 ± 1,34
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
HOMA-ФБК, индекс	202,4 ± 19,15	358,5 ± 40,10	129,8 ± 11,01	75,6 ± 6,69	160,7 ± 21,02
p		< 0,001		< 0,01	
		$p_1 < 0,001$	$p_3 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	
HOMA-ИР, индекс	8,6 ± 0,55	6,2 ± 0,67	8,6 ± 1,06	11,1 ± 1,01	3,3 ± 0,31
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
				$p_2 < 0,001$	
ТГ, ммоль/л	4,0 ± 0,06	3,9 ± 0,09	4,1 ± 0,13	4,2 ± 0,11	1,6 ± 0,08
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ОХС, ммоль/л	7,2 ± 0,09	6,9 ± 0,13	7,0 ± 0,20	7,6 ± 0,14	6,0 ± 0,21
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,6 ± 0,09	4,4 ± 0,13	4,4 ± 0,21	4,9 ± 0,14	4,1 ± 0,19
p	< 0,05		< 0,05	< 0,01	
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,8 ± 0,01	0,8 ± 0,01	0,8 ± 0,01	0,8 ± 0,01	1,2 ± 0,05
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
АИ	8,1 ± 0,16	7,8 ± 0,25	8,0 ± 0,34	8,5 ± 0,24	5,6 ± 0,34
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ГП (ЛПОНП + ЛПНП), нмоль/мл	107,3 ± 1,92	101,2 ± 3,38	106,8 ± 3,74	113,9 ± 2,64	49,5 ± 2,01
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ГП ЛПВП, нмоль/мл	98,1 ± 2,48	90,2 ± 4,06	98,9 ± 4,51	105,2 ± 3,92	35,8 ± 2,40
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
ИМТ, кг/м^2	30,6 ± 0,41	31,0 ± 0,74	30,6 ± 0,87	30,5 ± 0,61	26,8 ± 0,76
p	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001	
Индекс объем талии: объем бедер	0,9 ± 0,004	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,01	0,8 ± 0,01
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Примечание. Достоверность различий: p — с контролем; p_1 — компенсации и субкомпенсации; p_2 — компенсации и декомпенсации; p_3 — субкомпенсации и декомпенсации.

больных диабетом также отмечено высокодостоверное ($p < 0,001$) повышение такого параметра липидной пероксидации, как концентрация ГП в ЛПОНП + ЛПНП и ЛПВП (см. таблицу). Средняя концентрация иммунореактивного инсулина в сыворотке крови натощак у обследованных больных была достоверно выше по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,001$) (см. таблицу). При использовании HOMA-анализа для оценки ФБК различия между обследованными группами отсутствовали. При разделении больных соответственно степени компенсации (по уровню гликемии) выявлено существенное повышение HOMA-ФБК-индекса при уровнях гликемии, сопоставимых с наблюдаемыми у контрольных лиц, и его снижение по мере нарастания гипергликемии (см. таблицу). По сравнению с контрольной группой отмечено повышение HOMA-ФБК-индексов у больных с нормогликемией на 123,0 ± 24,95% ($p < 0,001$). Напротив, при гликемической суб- и декомпенсации HOMA-ФБК-индекс составил лишь 80,7 ± 6,85 и 47,1 ± 4,16% соответственно от показателей контрольной группы ($p < 0,001$).

Оценка ИР с помощью HOMA-анализа свидетельствует о существенном ее увеличении у больных диабетом относительно контрольной группы ($p < 0,001$), при этом максимальная степень ИР верифицирована у декомпенсированных больных (11,1 ± 1,01 против 6,2 ± 0,67 у компенсированных; $p_2 < 0,001$). У обследованной общей группы больных диабетом установлены высокодостоверная отрицательная ассоциация между HOMA-ФБК-индексом и базальной гликемией ($r = -0,530$; $p < 0,001$) и положительная корреляция между HOMA-ИР-индексом и базальной гликемией ($r = 0,502$; $p < 0,001$). HOMA-ИР-индекс также положительно коррелировал с показателями липидной пероксидации (гидроперекиси ЛПОНП + ЛПНП: $r = 0,174$; $p < 0,01$; гидроперекиси ЛПВП: $r = 0,204$; $p < 0,01$) и отдельными составляющими липидного профиля (ОХС: $r = 0,240$; $p < 0,01$; ХС ЛПНП: $r = 0,216$; $p < 0,01$). Отсутствовала достоверная взаимосвязь между длительностью диабета и показателями HOMA-анализа как ФБК ($r = 0,032$; $p > 0,05$), так и ИР ($r = 0,041$; $p > 0,05$).

Снижение ИР у обследованных больных при улучшении гликемического контроля, несомненно, свидетельствует о вкладе гипергликемии в формирование чувствительности к гормону, вместе с тем отсутствие полного ее восстановления при нормальной базальной гликемии обосновывает мультифакториальный генез данного дефекта и хорошо согласуется с наличием выраженной дислипидемии, гиперинсулинемии и повышенной пероксидации липидов. Полученные данные, в частности, поддерживают гипотезу о связи ИР с оксидативным стрессом, индуцируемым гиперинсулинемией, который в свою очередь уменьшает биологическое действие инсулина и его секрецию [5]. Четкая обратная взаимосвязь между базальной гликемией и ФБК, как и отсутствие корреляции между последней и длительностью заболевания, подтверждают детерминирующее значение феномена "глюкотоксичности" в формировании секреторного ответа β-клеток [11]. Следует отметить согласованность наших результатов с недавним сообщением [13] об отсутствии существенного снижения ФБК у больных СД типа 2, верифицированной по содержанию С-пептида в плазме крови, с течением времени. Однако статичный характер наблюдения в обеих работах исключает сопоставительный анализ с динамичными исследованиями ФБК у больных СД типа 2, свидетельствующими о прогрессирующем ее снижении с увеличением длительности заболевания [15, 17]. Вероятнее всего, обнаруженное в нашем исследовании отсутствие корреляции между продолжительностью заболевания и снижением ФБК иллюстрирует большую вариабельность резервных возможностей последних. В отличие от сообщения [13] мы наблюдали четкую обратную зависимость ФБК от уровня гликемического контроля, а именно, повышение HOMA-ФБК-индекса при базальной нормогликемии и прогрессирующее его снижение по мере роста гипергликемии. Полученный характер секреторного ответа β-клеток на глюкозу согласуется с распространенной точкой зрения о так называемом "эффекте волнореза", соответственно которому увеличение инсулинового ответа, индуцированное растущим гликемическим стимулом, наблюдается только до определенной критической точки, по достижении которой дальнейшее увеличение гликемии вызывает снижение секреторного ответа [13]. Наличие обратной связи между базальной гликемией и HOMA-ФБК-индексом при сопоставимой степени дислипидемии у больных диабетом с нормальным и повышенным уровнем глюкозы натощак обосновывает превалирование "глюкотоксичности" над "липотоксичностью" в генезе нарушений функциональной активности β-клеток [11]. Менее выраженная, но персистирующая HOMA-ИР при базальной нормогликемии и повышенной HOMA-ФБК позволяет вычленить каузальную (первичную) роль сниженной чувствительности к инсулину в нарушении глюкозного гомеостаза у обследованного контингента больных диабетом с отчетливыми проявлениями метаболического синдрома X (избыточная масса тела, центральный тип распределения жира, дислипидемия).

Выводы

1. У женщин, больных СД типа 2, установлено повышение ФБК, оцененной HOMA-методом, в условиях нормогликемии натощак и прогрессирующее ее снижение по мере ухудшения гликемического контроля.

2. ИР у обследованных больных диабетом типа 2, верифицированная по HOMA-ИР-индексам, увеличивалась по мере роста гипергликемии и позитивно коррелировала с отдельными параметрами повышенной пероксидации липидов и атерогенного липидного профиля.

3. Установленная обратная взаимосвязь между ФБК и базальной гликемией, как и наличие прямой корреляции между последней и ИР, подтверждает мнение о том, что глюкоза per se может оказывать повреждающее действие на эти патогенетические дефекты при СД типа 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаболкин М. И.* // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43, № 6. — С. 3—9.
2. *Романова Л. А., Стальная И. Д.* // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М., 1977. — С. 64—66.
3. *Albareda M., Rodriguez-Espinosa J., Murugo M.* et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, N 12. — P. 1507—1511.
4. *Bonora E., Targher G., Alberiche M.* et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. 57—63.
5. *Ceriello A.* // Metabolism. — 2000. — Vol. 42, N 2. — Suppl. 1TO. — P. 27—29.
6. Diabetes Association Consensus Statement // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16. — Suppl. 2. — P. 106—112.
7. *Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S.* / Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18, N 6. — P. 499—502.
8. *Fujimoto W. Y.* // Am. J. Med. — 2000. — Vol. 108. — Suppl. 6A. — P. 9S-14S.
9. *Haffner S. M., Gonzalles C., Miettinen H.* et al. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19, N 10. — P. 1138—1141.
10. *Hermans M. P., Levy J. C., Morris R. J., Turner R. C.* // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 9. — P. 1779—1786.
11. *Kahn S. E.* // Am. J. Med. — 2000. — Vol. 108. — Suppl. 6A. — P. 2S—8S.
12. *Kumar S., Boulton A. J. M., Beck-Nielsen H.* et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, N 6. — P. 701—709.
13. *Lev-Ran A., Limor R., Weissglas L.* // Ibid. — 2000. — Vol. 43. — Suppl. 1. — P. A17. — Abstr. 68.
14. *Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S.* et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28, N 7. — P. 412—419.
15. *Matthews D. R., Cull C. A., Stratton I. M.* et al. // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15, N 4. — P. 297—303.
16. *Taverna M., Pacher N., Brusso F.* et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — Suppl. 1. — P. A127. — Abstr. 492.
17. *Taylor R.* // Clin. Pract. — 1999. — Suppl. 104. — P. 14—17

Поступила 02.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-07:616.71-018.4-073.175

И. С. Власова, Т. Ю. Беркетова, Г. А. Мельниченко

ИЗМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Отделение лучевой диагностики (зав. — доктор мед. наук И. С. Власова) ОАО "Медросконтракт", кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Методом количественной компьютерной томографии (ККТ) обследовано 57 женщин с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), у которых на момент обследования наблюдались рецидив заболевания (27), эутиреоз (19) и постоперационный гипотиреоз (11). Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) костей предплечья выполнена 38 пациенткам.

Изучение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводили на аппаратах "Xvision" фирмы "Toshiba" (ККТ) и DTX-200 фирмы "Osteometer" (ДРА). Полученные результаты указывают на сходную частоту снижения МПКТ по Z-индексу у пациенток с ДТЗ при измерении трабекулярного вещества позвонков (22,8%) и ультрадистального отдела (УДО) предплечья (23,7%). В дистальном отделе (ДО) остеопения и остеопороз были более распространены (31,6%). Однако значимых различий в частоте снижения МПКТ в УДО и ДО ($t = 0,76$; $p > 0,05$), а также в позвонках и ДО ($t = 0,93$; $p > 0,05$) не выявлено.

Данные сравнительного анализа — снижение уровня ТТГ у пациенток с пониженной МПКТ УДО предплечья ($t = 2,56$; $p < 0,05$) и особенно корреляционного анализа — отрицательная взаимосвязь уровня $свT_4$ в сыворотке крови с МПКТ позвонков, УДО и ДО предплечья ($r = -0,30$; $p < 0,05$ и $r = -0,48$, $r = -0,43$; $p < 0,01$ соответственно), а также положительная корреляция МПКТ УДО с уровнем ТТГ ($r = 0,40$; $p < 0,05$) — свидетельствуют об отрицательном влиянии тиреотоксикоза как на трабекулярную, так и на кортикальную костную ткань.

Значимые различия между пациентками с пониженной и нормальной МПКТ позвонков и УДО предплечья выявлены по возрасту начала заболевания ($t = 2,11$ и $t = 2,01$ соответственно; $p < 0,05$), которые подтверждаются негативной корреляцией показателей МПКТ позвонков и костей предплечья с дебютом ДТЗ ($r = -0,39$; $p < 0,05$).

Более широкое распространение остеопении и остеопороза у больных с ДТЗ по Т-индексу в позвонках (70,2%) и костях предплечья (39,47 и 44,74%) обусловлено постменопаузальными и возрастными изменениями.

Статистически значимая разница имелась между больными с ДТЗ с нормальной и пониженной МПКТ позвонков по длительности менопаузы ($t = 2,53$; $p = 0,01$) и возрасту на

Quantitative computed tomography (QCT) was used to examine 57 females with diffuse toxic goiter (DTG) who were found to have its recurrence ($n = 27$), euthyrosis ($n = 19$), and postoperative hypothyroidism ($n = 11$) at the moment of examination. Double-energy X-ray absorptiometry (DEXA) of antebrachial bones was performed in 38 patients.

Mineral bone tissue density (MBTD) was studied on an Xvision, Toshiba (CCT) apparatus and on DTX-200, Osteometer. The findings point to the similar rate of decreases in MBTD by the Z index in patients with DTG when measuring the trabecular substance of vertebrae (22.8%) and the ultradistal part (UDP) of the forearm (23.7%). In the distal part (DP), osteopenia and osteoporosis were more prevalent (31.6%). However, no significant differences were found in the rate of decreases in MBTD in the UDP and DP ($t = 0.76$, $p > 0.05$), as well as in the vertebrae and DP ($t = 0.93$, $p > 0.05$).

The data of a comparative analysis (a decrease in the TSH in patients with decreased MBTD in the antebrachial UDP ($t = 2.56$, $p < 0.05$) and particularly those of a correlation analysis (a negative correlation of serum free T_4 levels with vertebral MBTD and antebrachial UDP and DP ($r = -0.30$, $p < 0.05$ and $r = -0.48$, $r = -0.43$, $p < 0.01$, respectively) and a positive correlation of MBTD in the UDP with TSH levels ($r = 0.40$, $p < 0.05$) suggest that thyrotoxicosis adversely affects both the trabecular and cortical bone tissue.

Significant differences between patients with lower and normal vertebral MBTD and antebrachial UDP were revealed by age at the onset of the disease ($t = 2.11$ and $t = 2.01$, $p < 0.05$), which are supported by a negative correlation of MBTD of vertebrae and antebrachial bones with DTG debut ($r = -0.39$, $p < 0.05$). A wider prevalence of osteopenia and osteoporosis in patients with DTG (70.2%) by the T index in the vertebrae (70.2%) and antebrachial bones (39.47 and 44.74%) was due to postmenopausal and age-related changes.

There was a significant difference between DTG patients with normal and decreased vertebral MBTD in the duration of a menopause ($t = 2.53$, $p < 0.01$) and in their age at the onset of the disease ($t = 3.22$, $p < 0.01$). Moreover, there was a negative correlation of MBTD of the vertebral trabecular substance and the integral values of MBTD of antebrachial UDP with the duration of a menopause ($r = -0.66$, $p < 0.001$; $r = -0.35$, $p < 0.05$) and

момент проведения исследования ($t = 3,22$; $p < 0,01$). Кроме того, наблюдалась отрицательная зависимость МПКТ трабекулярного вещества позвонков и интегральных значений МПКТ УДО предплечья от длительности менопаузы ($r = -0,66$, $p < 0,001$; $r = -0,35$, $p < 0,05$), а также от возраста: наибольшая — с показателями трабекулярного вещества позвонков ($r = -0,72$, $p < 0,001$) и наименьшая — со значениями ДО предплечья ($r = -0,41$; $p < 0,05$).
Таким образом, тиреотоксикоз оказывает отрицательное влияние на метаболизм двух типов костной ткани и в основном связан с декомпенсацией гипертиреоза. И хотя при ДТЗ распространение остеопении в периферических и осевых отделах скелета достаточно равномерно, потеря кальция, преимущественно трабекулярным веществом позвонков, усугубляется постменопаузальными и возрастными изменениями.

with their age: the highest correlation with the values of vertebral trabecular substance ($r = -0.72$, $p < 0.001$) and the least correlation with the values of antebrachial DP ($r = -0.41$, $p < 0.05$). Thus, thyrotoxicosis negatively affects the metabolism of two types of bone tissue and it is mainly associated with decompensation of hyperthyroidism. And though in DTG patients, the extent of osteopenia is rather uniformly, calcium loss mainly by vertebral trabecular substance is dramatized by postmenopausal and age-related changes.

При тиреотоксикозе усиленное ремоделирование костной ткани вызывается уменьшением активности остеокластов и остеобластов, что приводит к одновременному повышению скорости ее резорбции и формирования [2]. При этом процессы резорбции преобладают над костеобразованием [3, 12], развиваются отрицательный кальциевый баланс и снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Следствием усиленной резорбции костной ткани при тиреотоксикозе считают снижение уровня паратгормона и кальцитриола, увеличение содержания кальция и фосфора в сыворотке крови и ухудшение всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте [4, 12, 18]. Однако в результате лечения и нормализации функции щитовидной железы абсорбция кальция в кишечнике восстанавливается [10].

Первые абсорбциометрические исследования костей скелета у пациентов с тиреотоксикозом показали лишь минимальное понижение МПКТ в костях предплечья [16, 19] и большую потерю кальция в позвонках [15, 22]. По мнению E. Seeman и соавт. [22], объяснением этого является то, что тиреотоксикоз в большей степени влияет на минерализацию костной ткани в осевом, а не в периферическом отделе скелета.

В дальнейшем измерение МПКТ позвонков с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) также подтвердило более выраженную потерю кальция костной тканью позвонков по сравнению с конечностями [9, 14].

В то же время одни авторы полагают, что отрицательное воздействие избытка тиреоидных гормонов преобладает в костях с преимущественно кортикальным типом строения [1, 2, 9, 21, 25], из которых в основном состоит периферический отдел скелета, а другие считают, что тиреотоксикоз вызывает потерю кальция и в кортикальном, и в трабекулярном веществе, т. е. в костях как осевого, так и периферического отделов скелета [3, 5—7, 14].

Вопрос о полном или частичном восстановлении содержания кальция в костях у больных тиреотоксикозом после проведения антитиреоидной терапии и нормализации функции щитовидной железы остается спорным. Ряд исследователей отмечают повышение минерализации костной ткани у пациентов после эффективного лечения тиреотоксикоза вскоре после достижения эутиреоидного статуса [3, 7, 14, 17, 20]. Однако, по данным S. Toh и соавт. [24] и S. Chen и соавт. [6], значения МПКТ не возрастали после успешной терапии тиреотоксикоза в течение как длительного (2 лет), так и короткого промежутка времени (3 мес). Кроме того, результаты исследования B. Wejda и соавт. [26] показали, что из 116 пациенток (в менопаузе) с переломами бедренной кости 6,9% имели в анамнезе тиреотоксикоз, а по мнению B. Solomon и соавт. [23], у женщин с тиреотоксикозом в постменопаузальном периоде переломы костей происходят в более раннем возрасте по сравнению с пациентками того же возраста без заболеваний щитовидной железы.

Таким образом, опубликованные данные по распространенности остеопении в различных областях скелета (осевого и периферического) у больных с тиреотоксикозом противоречивы. Хотя отрицательное влияние избытка тиреоидных гормонов на костную ткань хорошо известно, их воздействие избирательно на трабекулярное вещество костей не изучено, так как до настоящего времени все исследования проводили только по измерению интегральной или кортикальной костной ткани с помощью двуэнергетической фотонной или рентгеновской абсорбциометрии.

Материалы и методы

Методом количественной компьютерной томографии (ККТ) обследовано 57 женщин с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), из них 38 женщинам выполнена ДРА костей предплечья.

Из 57 женщин на момент обследования тиреотоксикоз (рецидив) наблюдался у 27, эутиреоз — у 19 и постоперационный гипотиреоз — у 11. При этом 24 больным с тиреотоксикозом проводили антитиреоидную терапию (30—40 мг тианазола в сутки), 11 женщинам с постоперационным гипотиреозом — заместительную терапию левотироксином (75—150 мкг/сут).

По поводу сопутствующей эндокринной офтальмопатии 14 женщин получали терапию глюкокортикоидами (ГК) длительностью от 1 до 6 мес со средней максимальной дозой от 34,5 ± 17,8 мг/сут и с кумулятивной дозой 2,5 ± 1,6 г.

Рецидивы ДТЗ отмечены у 31 (54,4%) больной, а начало заболевания — у 10 (17,5%) женщин младше 30 лет, у 21 (36,9%) от 30 до 45 лет и у 26 (45,6%) старше 45 лет. Степень тяжести ДТЗ преимущественно была средней (82,5%), а лечение — консер-

вативным (70,18%). Радикальное вмешательство применяли у 17 (29,82%) пациенток: у 15 субтотальную резекцию щитовидной железы, у 1 хирургическое лечение и лечение радиоактивным йодом-131, у 1 терапию радиоактивным йодом-131.

ККТ выполняли на аппарате "Xvision" фирмы "Toshiba". Измерение МПКТ проводили в губчатом веществе тел позвонков L2, L3, L4, показатели выражали в миллиграммах на 1 $см^3$. Для статистической обработки использовали их средние арифметические значения, которые сопоставляли с нормативной базой данных, созданной для жителей центральных регионов России.

ДРА костей предплечья выполняли на аппарате DTX-200 фирмы "Osteometer" (Дания). С помощью специального программного обеспечения результаты исследования сравнивали с референсной базой данных, представленной фирмой-производителем. Полученные значения МПКТ выражали в граммах на 1 $см^2$.

Для оценки влияния различных факторов на содержание кальция в костях предплечья при ДТЗ анализировали показатели МПКТ ультрадистального отдела (УДО), который преимущественно (65%) состоит из губчатой кости и более подвержен метаболическим изменениям, и дистального отдела (ДО) предплечья, так как имеется мнение о существенном влиянии избытка тиреоидных гормонов на кортикальную костную ткань.

Изменения МПКТ оценивали по Z-индексу (относительно средних значений для данного возраста и пола) и Т-индексу (сравнение с пиковыми значениями МПКТ у женщин в возрасте 30 лет). Снижение МПКТ более чем на 1 стандартную девиацию (СД) рассматривали как остеопению, а более 2 СД (Z-индекс) и 2,5 СД (Т-индекс) — как остеопороз.

Функциональное состояние щитовидной железы оценивали на основании определения уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина ($свТ_3$) и тироксина ($свТ_4$) в сыворотке крови, исследование которых проводили иммунохемилюминесцентным методом.

Значения в тексте и таблицах представлены как $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка средней. Статистическая значимость различий между группами оценена с помощью критерия Стьюдента (t); различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для изучения связи между показателями применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции (r) для прямолинейных связей ($r = 0,3$—$0,4$ рассматривали как слабую, $r = 0,5$—$0,6$ — как умеренную и $r = 0,7$—$0,9$ — как высокую зависимость).

Результаты измерения МПКТ методами ККТ и ДРА по Т- и Z-индексам у больных с ДТЗ приведены в виде диаграмм на рис. 1 и 2.

При измерении МПКТ трабекулярного вещества позвонков по Т-индексу (Т < -1) остеопения и остеопороз установлены у 40 (70,2%) пациенток, а при исследовании УДО и ДО костей предплечья — у 15 (39,5%) и 17 (44,7%) женщин соответственно.

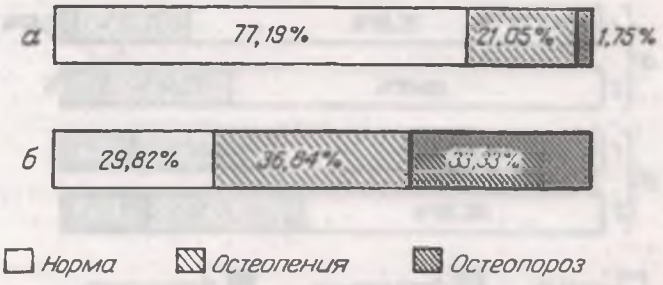


Рис. 1. Распространенность (в %) остеопении и остеопороза у больных с ДТЗ, выявленная методом ККТ ($n = 57$).

Здесь и на рис. 2: *а* — Z-индекс; *б* — Т-индекс.

По Z-индексу (Z < -1) частота снижения МПКТ позвонков и УДО предплечья была сходной: соответственно в 13 (22,8%) и 15 (23,7%) случаях. Остеопения и остеопороз в ДО наблюдались несколько чаще — у 17 (31,6%) больных. Однако статистически значимых различий в частоте снижения МПКТ в УДО и ДО ($t = 0,76$; $p > 0,05$), а также в позвонках и ДО ($t = 0,93$; $p > 0,05$) не выявлено.

Среди женщин с остеопенией (по Z-индексу) по данным ККТ на момент исследования тиреотоксикоз наблюдался у 6 (10,5%) пациенток, а по результатам измерения ДРА УДО и ДО костей предплечья — у 5 (55,6 и 45,5% соответственно).

При разделении больных с ДТЗ по Z-индексу ($Z \geq -1$ и $Z < -1$) получены подгруппы, в которых у пациентов с нормальной и пониженной минерализацией костной ткани значения МПКТ позвонков, УДО и ДО предплечья статистически значимо различались ($p < 0,001$ и $p < 0,05$).

По результатам измерения МПКТ позвонков и УДО предплечья между подгруппами установлено статистически значимое различие по возрасту начала заболевания: 45,3 ± 2,2 года против 38,9 ± 2,1 года ($t = 2,11$) и 37,2 ± 1,9 года против 47,1 ± 4,5 года ($t = 2,01$; $p < 0,05$), т. е. пациентки с нормальным содержанием кальция в костной ткани находились в репродуктивном периоде, а женщины с пониженной МПКТ — в перименопаузе.

Длительность заболевания не оказывала негативного влияния на минерализацию костной ткани. Так, по данным ДРА УДО предплечья отмечено даже более продолжительное течение ДТЗ у женщин с нормальными показателями МПКТ (14,8 ± 1,9 года против 7,1 ± 2,5 года; t = 2,46, $p < 0,05$), а в других отделах различия отсутствовали ($p > 0,05$).

Результаты сравнительного анализа показали, что у пациенток с пониженной МПКТ костей УДО предплечья по сравнению с больными с нормальным содержанием кальция определялся статистически значимо более низкий уровень ТТГ (0,78 ± 0,35 мкМЕ/мл против 2,14 ± 0,40 мкМЕ/мл; $t = 2,56$, $p < 0,05$). Статистически значимых различий по уровню $свТ_3$ и $свТ_4$ в сыворотке крови не наблюдалось.

В отличие от ДРА при измерении позвонков методом ККТ выявлены статистически значимые различия между подгруппами по возрасту на момент проведения исследования ($t = 3,22$; $p < 0,01$) и по длительности менопаузы ($t = 2,53$; $p = 0,01$).

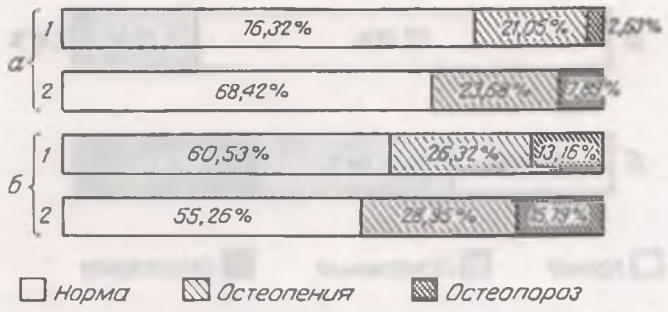


Рис. 2. Распространенность (в %) остеопении и остеопороза у больных с ДТЗ, выявленная методом ДРА (n = 38).

1 – УДО; *2* – ДО.

По данным ККТ и ДРА статистически значимых различий между подгруппами с рецидивами ДТЗ и без них, а также в подгруппах лиц, получавших и не получавших терапию ГК, не отмечено.

При оценке зависимости распространения остеопении и остеопороза от менструальной функции выявлено, что по данным ККТ и ДРА (УДО и ДО предплечья) по Z-индексу 92,3, 77,8 и 50,0% женщин, а по Т-индексу 80,0, 86,7 и 64,7% женщин соответственно находились в постменопаузе.

С помощью корреляционного анализа (см. таблицу) выявлены статистически значимые негативные зависимости МПКТ позвонков, а также МПКТ УДО и ДО предплечья от возраста на момент исследования (r = -0,72, $p < 0,001$; r = -0,48, $p < 0,01$; r = -0,41, $p < 0,05$ соответственно) и возраста в начале заболевания (r = -0,39, $p < 0,05$). Кроме того, отмечена отрицательная взаимосвязь между длительностью менопаузы и МПКТ позвонков (r = -0,66, $p < 0,001$) и УДО предплечья (r = -0,35, $p < 0,05$). При этом следует отметить, что корреляция МПКТ трабекулярного вещества позвонков с возрастом и длительностью менопаузы была высокой, а интегральных значений МПКТ предплечья — умеренной или низкой (рис. 3, *а*, *б*).

Корреляционный анализ изменения МПКТ в зависимости от различных факторов у больных с ДТЗ

Показатель	ККТ	ДРА	
	позвонки	УДО предплечья	ДО предплечья
Возраст	r = -0,72***	r = -0,48***	r = -0,41**
Возраст в начале заболевания	r = -0,39**	r = -0,39**	r = -0,39**
Длительность заболевания	r = -0,01*	r = 0,11*	r = -0,12*
Длительность постменопаузы	r = -0,66***	r = -0,35**	r = -0,24*
ТТГ	r = 0,22*	r = 0,40**	r = 0,32*
$свТ_3$	r = -0,17*	r = -0,33*	r = -0,28*
$свТ_4$	r = -0,30**	r = -0,48***	r = -0,43***
Максимальная доза терапии ГК, мг/день	r = 0,02*	r = 0,29*	r = 0,26*
Кумулятивная доза терапии ГК, г	r = -0,30*	r = -0,24*	r = -0,26*
ИМТ	r = 0,29*	r = 0,43***	r = 0,50***

Примечание. Звездочки — статистическая значимость коэффициентов корреляции: одна — при $p > 0,05$; две — при $p < 0,05$; три — при $p < 0,01$; четыре — при $p < 0,001$.

В подтверждение уже представленных до этого результатов сравнительной оценки больных с нормальной и пониженной МПКТ наблюдалась значимая умеренная положительная корреляция между МПКТ УДО предплечья и уровнем ТТГ в сыворотке крови (r = 0,40; $p < 0,05$).

Следует обратить внимание на то, что значимая отрицательная зависимость МПКТ от уровня $свТ_4$ в сыворотке крови выявлена во всех областях измерения: умеренная — в УДО (r = -0,48, $p < 0,01$), меньшей степени — в ДО предплечья (r = -0,43, $p < 0,01$) и слабая — в трабекулярном веществе позвонков (r = -0,30; $p < 0,05$). Корреляционные зависимости изображены на рис. 4. По данным обоих методов, значимой взаимосвязи показателей МПКТ с уровнем $свТ_3$ не отмечено.

Какая-либо значимая корреляция длительности заболевания, а также максимальной и кумулятивной доз при терапии ГК с МПКТ позвонков и костей предплечья отсутствовала.

При сравнительном и корреляционном анализе наблюдались статистически значимые различия между подгруппами по ИМТ и его зависимость от МПКТ предплечья.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты указывают на сходную распространенность снижения МПКТ по Z-индексу у пациенток с ДТЗ при измерении позвонков (22,8%) и УДО предплечья (23,7%). В дистальном отделе остеопения и остеопороз были более распространены (31,6%). Однако значимых различий в частоте снижения МПКТ в УДО и ДО (t = 0,76, $p > 0,05$), а также в позвонках и ДО (t = 0,93, $p > 0,05$) не выявлено. В связи с этим можно утверждать, что у больных с ДТЗ распространение остеопении в периферических и осевых отделах скелета достаточно равномерно. Кроме того, подобное снижение МПКТ указывает на негативное воздействие тиреотоксикоза на отделы скелета, имеющие преимущественно как кортикальное, так и трабекулярное строение.

Данные сравнительного анализа (статистически значимо более низкий уровень ТТГ у пациенток с ДТЗ с пониженной МПКТ УДО предплечья; t = 2,56, $p < 0,05$) и особенно корреляционного анализа (значимая отрицательная взаимосвязь уровня $свТ_4$ в сыворотке крови с МПКТ позвонков и измеряемых отделов костей предплечья) свидетельствуют об отрицательном влиянии тиреотоксикоза на оба типа костной ткани. Несмотря на то что J. Foeldes и соавт. [9], D. Ross и соавт. [21], B. Uzzan и соавт. [25] полагают, что избыток тиреоидных гормонов в основном негативно влияет на кортикальную костную ткань, выявленная, хотя и слабая, но статистически значимая (r = -0,30; $p < 0,05$) отрицательная корреляция содержания $свТ_4$ с МПКТ позвонков указывает на воздействие тиреоидных гормонов также на трабекулярное вещество костей. Это подтверждается более выраженной обратной взаимосвязью уровня $свТ_4$ с

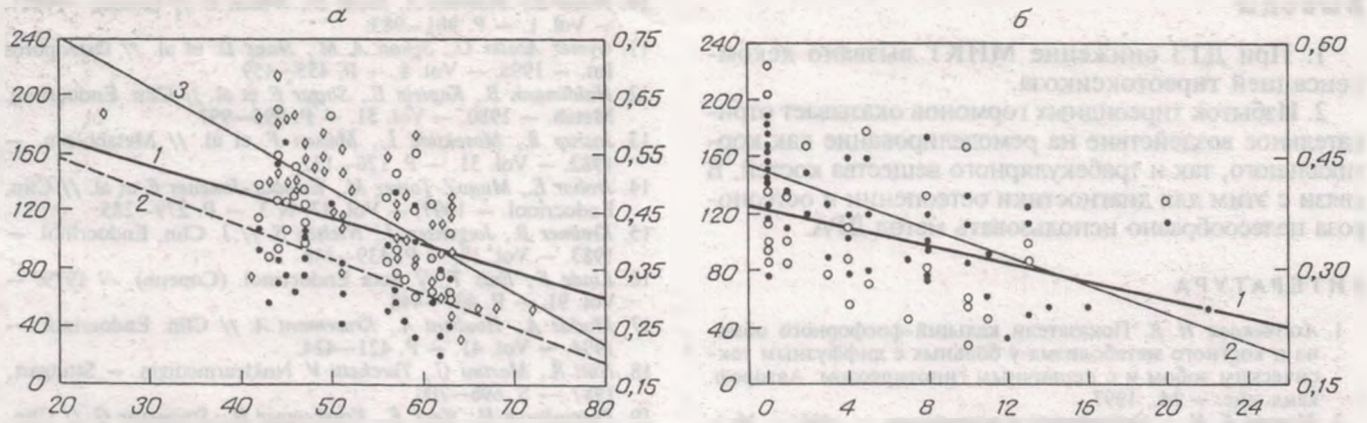


Рис. 3. Графики линейной регрессии МПКТ трабекулярного вещества позвонков (ККТ), ДО и УДО предплечья (ДРА) в зависимости от возраста (*а*) и длительности менопаузы (*б*) у больных с ДТЗ.

По осям ординат здесь и на рис. 4: слева — МПКТ (в мг/см³), справа — МПКТ (в г/см²); по осям абсцисс: *а* — возраст (в годах); *б* — длительность менопаузы (в годах). а: *1* — ДО; *2* — УДО; *3* — позвонки; б: *1* — УДО; *2* — позвонки.

МПКТ УДО (r = -0,48, $p < 0,01$), в котором преобладает губчатое вещество, по сравнению с ДО предплечья (r = -0,43, $p < 0,01$), состоящего в основном из кортикальной ткани. При этом именно МПКТ УДО предплечья положительно коррелировала с уровнем ТТГ (r = 0,40, $p < 0,05$). Полученные результаты исследования совпадают с данными других авторов [3, 5—7, 11, 14], наблюдавших снижение МПКТ, хотя и интегральных значений (метод ДРА), в позвонках и отделах бедренной кости, преимущественно состоящих из губчатого вещества.

У больных с ДТЗ большое значение имеет возраст начала заболевания. Значимые различия между пациентками с пониженной и нормальной МПКТ позвонков и УДО предплечья выявлены по возрасту начала заболевания (t = 2,11 и t = 2,01 соответственно; $p < 0,05$). Женщины с нормальным содержанием кальция в костной ткани находились в репродуктивном периоде. Данные сравнительного анализа подтверждаются наличием статистически значимой негативной корреляции возраста начала ДТЗ со значениями МПКТ позвонков и костей предплечья (r = -0,39; $p < 0,05$). Все это свидетельствует о более выраженном отрицательном воздействии тиреотоксикоза на метаболизм костной ткани с возрастом и при уменьшении секреции эстрогенов, которые способствуют ее формированию. При этом ускоренная потеря кальция костной тканью наблюдается в основном в трабекулярном веществе и преимущественно в позвонках, на что указывают результаты сравнительного и корреляционного анализа.

Так, имеется статистически значимая разница (t = 2,53, p = 0,01) по длительности менопаузы между больными с ДТЗ с нормальной и пониженной МПКТ позвонков и достоверная отрицательная зависимость МПКТ трабекулярного вещества позвонков от длительности менопаузы (r = -0,66, $p < 0,001$). Кроме того, у больных с ДТЗ наблюдалась подобная, но слабая взаимосвязь с интегральными значениями МПКТ УДО предплечья (r = -0,35, $p < 0,05$). Значительное влияние менопаузы у больных с тиреотоксикозом на минерализацию костной ткани также отмечают другие авторы [9, 21, 25].

Более широкое распространение остеопении и остеопороза у больных с ДТЗ по Т-индексу в позвонках (70,2%) и костях предплечья (39,5 и 44,7%) обусловлено не только постменопаузальными, но и возрастными изменениями. По возрасту на момент проведения исследования отмечено значимое различие между пациентками с ДТЗ с пониженной и нормальной МПКТ трабекулярного вещества позвонков (t = 3,22, $p < 0,01$). Кроме того, установлена негативная зависимость МПКТ от возраста: наибольшая с показателями трабекулярного вещества позвонков (r = -0,72, $p < 0,001$) и наименьшая со значениями ДО предплечья (r = -0,41, $p < 0,05$).

Таким образом, тиреотоксикоз оказывает отрицательное влияние на метаболизм двух типов костной ткани. И хотя при ДТЗ распространение остеопении в периферических и осевых отделах скелета достаточно равномерно, потеря кальция, преимущественно трабекулярным веществом позвонков, усугубляется постменопаузальными и возрастными изменениями.

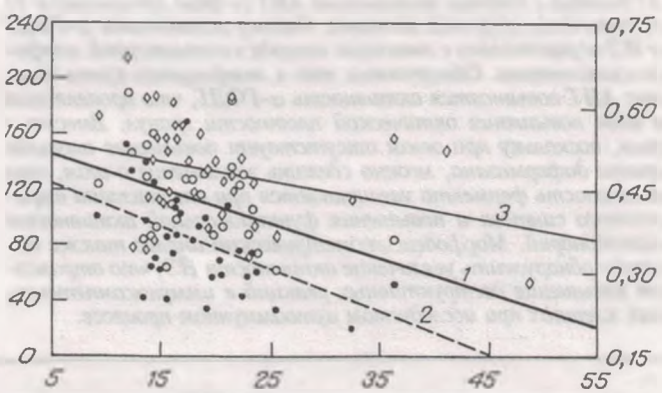


Рис. 4. График линейной регрессии МПКТ позвонков и костей предплечья в зависимости от уровня $свТ_4$ в сыворотке крови у больных с ДТЗ.

По оси абсцисс — уровень $свТ_4$ (в пмоль/л). *1* — ДО; *2* — УДО; *3* — позвонки.

Выводы

1. При ДТЗ снижение МПКТ вызвано декомпенсацией тиреотоксикоза.

2. Избыток тиреоидных гормонов оказывает отрицательное воздействие на ремоделирование как кортикального, так и трабекулярного вещества костей. В связи с этим для диагностики остеопении и остеопороза целесообразно использовать метод ДРА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аккубекова Н. К.* Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных с диффузным токсическим зобом и с первичным гипотиреозом: Автореф. канд. дис. — М., 1997.
2. *Марова Е. И.* // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 8—12.
3. *Arata N., Momotani N., Maruyama H.* et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 4. — P. 547—554.
4. *Bouillon, Muls E., De Moor P.* // Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 793—797.
5. *Campos P., Munoz T., Escobar J.* et al. // Bone Miner. — 1993. — Vol. 21, N 1. — P. 1—8.
6. *Chen S. T., Huang M. J., Lin J. D.* et al. // Chang Keng I Hsueg. — 1990. — Vol. 13, N 4. — P. 274—281.
7. *Diamond T., Vine J., Smart R., Butler P.* // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120, N 1. — P. 8—11.
8. *Fallon M., Perry H., Bergfeld M.* et al. // Arch. Intern. Med. — 1983. — Vol. 143. — P. 442—444.
9. *Foeldes J., Tarjan G., Szathamari M.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39, N 5. — P. 521—527.
10. *Fraser S., Anderson J., Smith D., Wilson G.* // Lancet. — 1971. — Vol. 1. — P. 981—983.
11. *Gymez Acotto C., Schott A. M., Hans D.* et al. // Osteoporos Int. — 1998. — Vol. 8. — P. 455—459.
12. *Haldimann B., Kaptein E., Singer F.* et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 995—997.
13. *Jasrup B., Mosekilde L., Melsen F.* et al. // Metabolism. — 1982. — Vol. 31. — P. 126—132.
14. *Jrobar E., MunoZ-Torrez M., Escobar-Jimenes F.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 3. — P. 279—285.
15. *Krolmer B., Jorgensen J., Nielsen S.* // J. Clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 18. — P. 439—446.
16. *Linde F., Friis T.* // Acta Endocrinol. (Copenh). — 1979. — Vol. 91. — P. 437—448.
17. *Mudde A., Houbent A., Krusemant A.* // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41. — P. 421—424.
18. *Nuti R., Martini G., Turchetti V.* Nuklearmedizin. — Sttutgart, 1987. — S. 696—700.
19. *Peerenboom H., Keck E., Kruskemper H., Stromeyer G.* // Clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59. — P. 936—940.
20. *Rosen C., Alder R.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 1531—1534.
21. *Ross D.* // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 3. — P. 319—326.
22. *Seeman E., Waner H., Oford K.* et al. // J. Clin. Invest. — 1982. — Vol. 69. — P. 1302—1309.
23. *Solomon B., Wartofsky L., Burman K.* // Thyroid. — 1993. — Vol. 3. — P. 17—23.
24. *Toh S., Claunch B., Brown P.* // Arch. Intern. Med. — 1985. — Vol. 145. — P. 883—886.
25. *Uzzan B., Campos J., Cucherat M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 12. — P. 4278—4289.
26. *Wejda B., Hintze G., Katschinski B.* et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 237, N 3. — P. 241—247.

Поступила 07.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-002-092:612.017.1]-008.9-074

С. Г. Кадричева, А. А. Савченко, С. А. Догадин

АКТИВНОСТЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭСТЕРАЗЫ И α-ГЛИЦЕРОФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Эндокринологический центр при Краевой клинической больнице № 1, Красноярск

С целью исследования особенностей взаимосвязи между уровнями активности неспецифической эстеразы (НЭ) и α-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) лимфоцитов и концентрации тиреотропного, тиреоидных гормонов и кортизола в крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) обследовано 37 больных с впервые выявленным АИТ (в фазе эутиреоза) и 15 практически здоровых женщин. Оценку активности α-ГФДГ и НЭ осуществляли с помощью метода компьютерной морфоденситометрии. Обнаружено, что в лимфоцитах крови больных АИТ повышается активность α-ГФДГ, что проявляется в виде повышения оптической плотности гранул. Вместе с тем, поскольку при этом отсутствует повышение площади гранул диформазана, можно сделать заключение о том, что активность фермента увеличивается при отсутствии выраженного синтеза и повышения функциональной активности митохондрий. Морфоденситометрический анализ также позволил обнаружить увеличение активности НЭ, что отражает повышение деструктивных реакций в иммунокомпетентных клетках при исследуемом аутоиммунном процессе.

Thirty-seven female patients with first diagnosed autoimmune thyroiditis (AIT) in the eurothyrosis phase and 15 healthy women were examined to establish a relationship between the activities of lymphocytic nonspecific esterase (NE) and α-glycerophospate dehydrogenase (α-GPDH) and blood concentrations of thyrotropic, thyroid hormones, and hydrocortisone. The activities of α-GPDH and NE were evaluated by computer morphodensitometry. The activity of α-GPDH was higher in the lymphocytes of AIT patients, as manifested by an increase in the optical density of granules. But this was not parallel by a rise in the area of diformasane granules, and therefore it is concluded that the enzymatic activity was increased without a pronounced synthesis and an increase in mitochondrial functional activity. Moreover, a morphodensitometric analysis showed higher NE activity, reflecting enhanced destructive reactions in the immunocompetent cells in AIT.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — широко распространенная патология щитовидной железы, при которой нарушения в иммунной системе являются и этиологическим фактором, и обусловливают основные патогенетические процессы [3, 13]. Иммунокомпетентные клетки, синтезируя биологически активные вещества, а также через аутоиммунные реакции, оказывают значимое влияние на гомеостаз организма. В то же время богатый набор рецепторов делает их высокочувствительными к

разнообразным изменениям во внутренней среде организма [14]. В последние годы значительное развитие получило новое направление исследований, позволяющее одновременно оценить степень нарушения гомеостаза в организме и уровень функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток, — изучение метаболических параметров лимфоцитов в норме и при патологии [1, 5]. Именно на уровне метаболической системы клеток происходит реализация регуляторных воздействий и формируются ответные реакции.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей между уровнями активности неспецифической эстеразы (НЭ) и α-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) лимфоцитов и концентрацией тиреотропина, тиреоидных гормонов и кортизола в крови у лиц с АИТ.

Выбор данных метаболических параметров обусловлен тем, что представленные ферменты определяют функциональную возможность иммунокомпетентных клеток, а синтез α-ГФДГ в клетках регулируется тиреоидными гормонами [9, 11].

Материалы и методы

Обследованы женщины в возрасте 20—50 лет: 37 больных с впервые выявленным АИТ в состоянии эутиреоза и 15 практически здоровых женщин. Диагноз АИТ ставили на основании клинических данных, результатов ультрасонографии щитовидной железы и по оценке титра антител к тиреоидной пероксидазе. Проводили цитологический анализ биопсийного материала щитовидной железы и радиоиммунный анализ концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (T_3, T_4 и FT_4) и кортизола.

Цитохимическое окрашивание лимфоцитов периферической крови на α-ГФДГ осуществляли по методу Р. П. Нарциссова [4]. В качестве субстрата для цитохимической реакции на НЭ использовали α-нафтилбутират [8]. Для оценки активности α-ГФДГ и НЭ применяли метод компьютерной морфоденситометрии [2, 12]. Измерения осуществляли на цитоморфоденситометрической установке "ДиаМорф". Изображение представляется с микроскопа Люмам (объектив 100, оптовар 2,5) в микро-ЭВМ в виде первичной матрицы распределения интенсивностей. Матрица имеет размерность 256 × 256 элементов (пиксель). Каждый элемент матрицы представляет собой усредненную на площади 1 пиксель величину интенсивности. При этом интенсивность каждого ее элемента лежит в пределах от 0 до 255, т. е. всего 256 градаций полутонов серого при квантовании по интенсивности от 0 — черное до 255 — белое (байт на точку). В результате цитохимическое изображение характеризуется оптическими и геометрическими признаками: S — площадь гранул (пиксель^2), P — суммарный периметр гранул (пиксель), FF — фактор формы (где 1 — абсолютная окружность), OD — средняя оптическая плотность (в единицах оптической плотности — е. о. п.), Rx — усредненное (на 1 клетку) значение расстояния между гранулами по оси X (пиксель), Ry — усредненное (на 1 клетку) значение расстояния между гранулами по оси Y (пиксель), IOD — интегральная оптическая плотность (пиксель × е. о. п.).

Для всех полученных данных определяли среднее арифметической значение (X) и ошибку средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической достоверности отличий двух выборок проводили с помощью критерия Манна—Уитни. Уровни взаимосвязи между активностью внутриклеточных ферментов и концентрацией гормонов оценивали с помощью корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

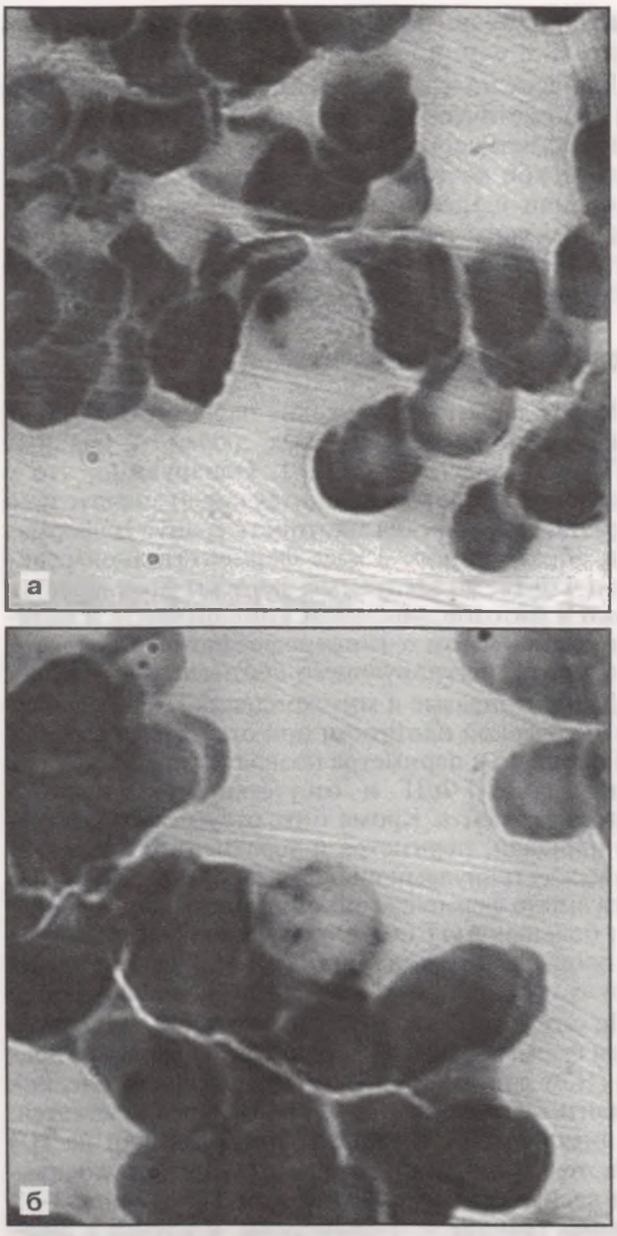
Морфоденситометрические параметры α-ГФДГ лимфоцитов крови здоровых людей и больных АИТ представлены в табл. 1. Обнаружено, что у больных женщин в лимфоцитах крови значительно возрастает оптическая плотность гранул диформазана, образованного в ходе ферментативной реакции α-ГФДГ. Исследуемый фермент локализуется строго в митохондриальном компартменте и является компонентом α-глицерофосфатного водородного шунта, регулирующего соотношение НАДН/НАД$^+$ в цитоплазме и митохондриях [10]. Увеличение оптической плотности при отсутствии изменений площади и периметра позволяет предположить активацию α-ГФДГ и отсутствие повышенного синтеза фермента. Кроме того, отсутствие увеличения площади, периметра и усредненного расстояния между гранулами диформазана (образованного в результате ферментативной реакции) в лимфоцитах у больных АИТ позволяет также предположить, что площадь митохондрий в иммунокомпетентных клетках при данной патологии не изменяется.

До сих пор обсуждается возможность использования ферментативной реакции с α-нафтилбутиратом (НЭ) для дифференциации морфологических вариантов лимфоцитов [6, 8, 11]. Предполагается, что лимфоциты с отрицательной реакцией на НЭ являются В-лимфоцитами, лимфоциты с локальным распределением активности НЭ (в виде 1—2 крупных гранул) — Т-хелперами, а клетки с диффузным распределением активности фермента — оставшимися субпопуляциями Т-клеточной системы (см. рисунок). Нами обнаружено, что у пациентов с АИТ достоверно повышено относительное содержание лимфоцитов с локальным распределением активности НЭ (10,83 ± 2,69% у здоровых, 25,58 ± 3,55% у больных АИТ; $p < 0,05$), но снижена концентрация иммунокомпетентных клеток с

Таблица 1

Морфоденситометрические параметры активности α-ГФДГ в лимфоцитах крови здоровых людей и больных АИТ ($X \pm m$)

Показатель	Здоровые (n = 15)	АИТ (n = 37)	p
S, пиксель^2	295,37 ± 89,77	253,42 ± 33,95	-
P, пиксель	65,86 ± 13,94	94,86 ± 15,22	-
FF, о. е.	0,94 ± 0,01	0,88 ± 0,01	-
OD, е. о. п.	8,12 ± 0,98	14,82 ± 0,70	< 0,01
Rx, пиксель	15,43 ± 5,70	16,74 ± 1,69	-
Ry, пиксель	12,48 ± 4,48	16,68 ± 1,82	-
IOD, (пиксель · е. о. п.)	982,23 ± 211,67	1278,04 ± 161,38	-



Лимфоциты с локальным (*а*) и диффузным (*б*) распределением активности НЭ.

отрицательной реакцией на НЭ (здоровые — 51,27 ± 3,47%, АИТ — 23,74 ± 3,90%; $p < 0,01$).

При данной патологии изменяются и морфоденситометрические параметры НЭ в лимфоцитах крови (табл. 2), причем все выявленные изменения в морфоденситометрических параметрах НЭ лимфоцитов крови женщин с АИТ по сравнению со здоровыми однозначно отражают выраженную активацию фермента. Так, в лимфоцитах с диффузным распределением НЭ выявляется увеличение площади, периметра, оптической плотности и как следствие интегральной оптической плотности НЭ. Снижение фактора формы при АИТ определяется большим количеством раздельных гранул, в то время как в лимфоцитах здоровых женщин чаще встречаются конгломераты гранул. По этой же причине в лимфоцитах больных АИТ повышено усредненное расстояние между гранулами. Гранулы, представляющие собой продукт ферментативной реакции НЭ в иммуноцитах лиц с АИТ, распределены по всей клетке.

Выявлены различия в величинах морфоденситометрических параметров НЭ в лимфоцитах с локальным распределением активности. В данной популяции клеток у пациентов с АИТ обнаружено увеличение площади, периметра, оптической плотности и интегральной оптической плотности цитохимических гранул.

При исследовании связей между уровнями исследуемых гормонов и величинами морфоденситометрических показателей активности α-ГФДГ и НЭ в лимфоцитах крови обнаружено различие взаимоотношений в системе корреляционных связей здоровых женщин и больных АИТ. У здоровых женщин выявляется положительная взаимосвязь T_4 и FT_4 с усредненным расстоянием между гранулами диффузно распределенной НЭ в лимфоцитах крови ($r = 0,50$; $0,1 > p > 0,05$ и $r = 0,78$; $p < 0,05$ соответственно). Также обнаружены положительные корреляционные связи FT_4 с площадью, периметром и интегральной оптической плотностью гранул диффузно распределенной НЭ ($r = 0,80$, $p < 0,01$; $r = 0,80$, $p < 0,01$ и $r = 0,59$, $p < 0,05$ соответственно). Для этой же группы установлены отрицательные взаимосвязи ТТГ с оптической плотностью локально и диффузно распределенных гранул НЭ в клетках ($r = -59$ и $r = -0,63$; $p < 0,05$ соответственно), а также положительные корреляционные связи ТТГ с усредненным расстоянием между локально и диффузно распределенными гранулами НЭ ($r = 0,63$ и $r = 0,56$; $p < 0,05$ соответственно). Можно сделать заключение о том, что тиреоидные гормоны в целом активируют НЭ, причем увеличение активности НЭ сопровождается распределением гранул по всей лимфоидной клетке. В связи с этим не удивительно, что выявляется отрицательная взаимосвязь концентрации ТТГ с активностью НЭ в лимфоцитах крови.

Таблица 2

Морфоденситометрические парамстры НЭ в лимфоцитах крови здоровых людей и больных АИТ ($X \pm m$)

Показатель	Здоровые ($n = 15$)	АИТ ($n = 37$)	p
В лимфоцитах с диффузным распределением активности			
S, пиксель²	47,84 ± 7,02	102,89 ± 10,53	< 0,01
P, пиксель	23,47 ± 2,58	44,95 ± 3,78	< 0,01
FF, о. е.	0,96 ± 0,01	0,93 ± 0,01	< 0,05
OD, е. о. п.	10,18 ± 0,83	12,69 ± 0,48	< 0,01
Rx, пиксель	0,37 ± 0,26	14,29 ± 1,66	< 0,001
Ry, пиксель	0,01 ± 0,001	12,02 ± 1,56	< 0,001
IOD, пиксель · е. о. п	299,34 ± 48,75	686,88 ± 53,72	< 0,001
В лимфоцитах с локальным распределением активности			
S, пиксель²	74,42 ± 20,16	294,95 ± 41,60	< 0,01
P, пиксель	23,00 ± 3,38	105,45 ± 14,88	< 0,001
FF, о. е.	0,95 ± 0,02	0,86 ± 0,02	< 0,05
OD, е. о. п.	13,45 ± 0,68	16,31 ± 0,44	< 0,01
Rx, пиксель	7,42 ± 3,44	13,16 ± 1,71	
Ry, пиксель	9,11 ± 3,69	13,87 ± 1,83	
IOD, пиксель · е. о. п.	712,48 ± 127,06	2207,69 ± 222,03	< 0,01

У больных АИТ обнаружены отрицательные связи между концентрацией T_3, T_4 и показателями усредненных расстояний между диффузно распределенными гранулами НЭ в лимфоцитах (r = -0,31 и r = -0,31; $0,1 > p > 0,05$ соответственно). Кроме того, у лиц данной группы выявляется также положительная корреляция между T_4 и оптической плотностью диффузно распределенной НЭ в клетках (r = 0,33; $0,1 > p > 0,05$). В целом можно отметить, что взаимосвязи между тиреоидными гормонами и активностью НЭ в лимфоцитах крови у больных АИТ ослабевают. Однако, как и у здоровых лиц, у больных АИТ проявляется тенденция к активирующему действию тиреоидных гормонов на уровень НЭ в иммунокомпетентных клетках. В лимфоцитах здоровых лиц повышение концентрации тиреоидных гормонов сопровождается более диффузным распределением гранул по клетке, в то время как у больных с АИТ гранулы располагаются конгломератами. Достоверных связей между концентрацией ТТГ в сыворотке и морфоденситометрическими параметрами НЭ в лимфоцитах больных АИТ не найдено.

Характер обнаруженных взаимосвязей между концентрациями тиреоидных гормонов и морфоденситометрическими показателями α-ГФДГ в лимфоцитах здоровых и больных лиц противоположен. Так, в группе здоровых установлены положительные корреляционные связи содержания T_3 и FT_4 с усредненным расстоянием между гранулами α-ГФДГ (r = 0,84 и r = 0,59; $p < 0,05$ соответственно), а также между концентрацией T_4 и площадью гранул (r = 0,81; $p < 0,05$). Кроме того, в данной группе обследуемых обнаружена отрицательная взаимосвязь между концентрацией ТТГ и оптической плотностью гранул диформазана (r = -0,91; $p < 0,05$), образованного в результате реакции α-ГФДГ. В то же время у женщин с АИТ выявлены отрицательные взаимосвязи площади гранул диформазана с уровнем T_3, T_4 и FT_4 в сыворотке (r = -0,34, $0,1 > p > 0,05$; r = -0,31, $p < 0,05$; r = -0,38, $0,1 > p > 0,05$ соответственно), а также концентрации T_4, FT_4 с периметром гранул продукта реакции (r = -0,36 и r = -0,34; $0,1 > p > 0,05$ соответственно). Однако при патологии установлены также положительные взаимосвязи концентрации T_3, T_4 с фактором формы (r = 0,39, $p < 0,05$ и r = -0,36, $0,1 > p > 0,05$ соответственно).

Известно, что тиреоидные гормоны индуцируют синтез α-ГФДГ в клетках [9, 11]. В связи с этим становится понятной выявленная положительная взаимосвязь активности α-ГФДГ в лимфоцитах у здоровых женщин с концентрацией тиреоидных гормонов и отрицательная — с уровнем ТТГ. У больных женщин обнаружена инверсия взаимосвязи тиреоидных гормонов с активностью данного фермента. Следовательно, наличие аутоиммунного процесса в организме не изменяет "точек приложения" метаболического действия гормонов, но трансформирует направленность регуляции.

При обследовании группы здоровых женщин обнаружены также корреляционные связи между концентрацией кортизола в сыворотке крови и морфоденситометрическими показателями НЭ в лимфоцитах. При этом выявлена взаимосвязь с НЭ как с локально распределенными гранулами (с площадью, периметром, усредненным расстоянием между гранулами: r = 0,78, r = 0,74, r = 0,87; $p < 0,01$, с интегральной оптической плотностью гранул: r = 0,72, $p < 0,05$ соответственно), так и с диффузно распределенными (с оптической плотностью и интегральной оптической плотностью: r = 0,63 и r = 0,66; $p < 0,05$ соответственно). НЭ является катаболическим ферментом [7, 15]. Установленные положительные взаимосвязи морфоденситометрических параметров НЭ в лимфоцитах крови и концентрации кортизола позволяют предположить четкую регуляцию активности фермента данным гормоном, который, как известно, индуцирует катаболические процессы в иммунокомпетентных клетках [6]. Необходимо подчеркнуть, что не найдено достоверных взаимосвязей между концентрацией кортизола и морфоденситометрическими показателями исследуемых внутриклеточных ферментов у больных АИТ.

Таким образом, морфоденситометрический анализ активности α-ГФДГ и НЭ в лимфоцитах крови здоровых женщин и больных АИТ позволил выявить различия, определяющие метаболические особенности иммунокомпетентных клеток. При АИТ установлено локальное повышение активности α-ГФДГ в лимфоцитах, проявляющееся в виде повышения оптической плотности гранул. Поскольку при этом отсутствует повышение площади гранул диформазана, можно сделать заключение о том, что активация фермента происходит не за счет его синтеза. Морфоденситометрический анализ также позволил обнаружить увеличение активности НЭ, что отражает повышение деструктивных реакций в иммунокомпетентных клетках при исследуемом аутоиммунном процессе. Кроме того, у лиц с АИТ выявлены регуляторные изменения влияния тиреоидных гормонов, ТТГ, кортизола на активность НЭ и α-ГФДГ в лимфоцитах.

Выводы

1. В лимфоцитах крови у больных АИТ установлены выраженное увеличение уровня НЭ и локальная активация α-ГФДГ при отсутствии повышенного синтеза фермента.

2. У больных АИТ слабее взаимосвязи между концентрацией гормонов и морфоденситометрическими параметрами НЭ и α-ГФДГ в лимфоцитах.

3. Направленность регуляции активности НЭ тиреоидными гормонами в лимфоцитах крови здоровых и лиц с АИТ совпадает. В то же время регулирующее воздействие тиреоидных гормонов на α-ГФДГ у больных АИТ противоположно аналогичному действию у здоровых.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Грязева Н. И., Робинсон М. В., Барыкина Н. Н.* и др. // Бюл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125, № 5. — С. 555—557.
2. *Жукоцкий А. В., Якубова Н. И., Пищулина Л. А.* и др. // Биофизика. — 1993. — № 2. — С. 284—286.
3. *Кандрор В. И.* // Пробл. эндокринол. — 1999. № 1. — С. 3—8.
4. *Нарциссов Р. П.* // Арх. анат. — 1969. — № 5. — С. 82—91.

17

5. *Нарциссов Р. П.* // Педиатрия. — 1998. — № 4. — С. 101—105.
6. *Робинсон М. В., Труфакин В. А.* // Бюлл. СО АМН. — 1987. — № 2. — С. 29—31.
7. *Calore E. E., Sesso A., Puga F. R.* et al. // Exp. Toxicol. Pathol. — 1999. — Vol. 51, N 1. — P. 27—33.
8. *Cook F., Eales L. J.* // J. Immunol. Meth. — 1994. — Vol. 168, N 2. — P. 203—208.
9. *Gong D. W., Bi S., Weintraub B. D., Reitman M.* // DNA Cell. Biol. — 1998. — Vol. 17, N 3. — P. 301—309.
10. *Hwang K., Jeong D. W., Lee J. W.* et al. // Mol. Cells. — 1999. — Vol. 9, N 4. — P. 429—435.
11. *Knapp D. W., Turek J. J., DeNicola D. B.* et al. // Anat. Rec. — 1995. — Vol. 243, N 4. — P. 509—515.
12. *Madison S. D., Dunn S. E., Michel R. N.* // J. Histochem. Cytochem. — 1998. — Vol. 46, N 10. — P. 1211—1212.
13. *Mirakian R., Hammond L. J., Botazzo G. F.* // Immunol. Today. — 1998. — Vol. 19, N 2. — P. 97—98.
14. *Vorobiev D. V., Vetrova E. G., Larina I. M.* et al. // Eur. J. Appl. Physiol. — 1996. — Vol. 74, N 6. — P. 534—540.
15. *Yan H., Harding J. J.* // Biochim. Biophys. Acta. — 1999. — Vol. 1454, N 2. — P. 183—190.

Поступила 18.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-092:612.017.1]-07:616.155.32

А. А. Савченко, С. Г. Кадричева, С. А. Догадин, А. Ю. Бураков

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Эндокринологический центр при Краевой клинической больнице № 1, Красноярск

Проведено сравнительное исследование информативности метаболических ферментов лимфоцитов крови у женщин с диффузным токсическим зобом (ДТЗ, болезнь Грейвса) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Обнаружено, что общей особенностью метаболизма лимфоцитов периферической крови у женщин с ДТЗ и АИТ является снижение активности ферментов (преимущественно митохондриального компартмента), определяющих уровень аэробного дыхания. Снижение активности НАД-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса в лимфоцитах у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы приводит к повышению значимости уровней малик-фермента и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы, что было обнаружено с помощью нейросетевого предиктора. В качестве специфической особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток больных с ДТЗ выявлены изменения активности ферментов, позволяющие предполагать снижение субстратного потока по гликолизу, что сопровождается повышением значимости аэробной реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в нейросетевой модели. В то же время у больных АИТ, наоборот, обнаружены изменения ряда цитоплазматических дегидрогеназ, изменение активности которых стимулирует интенсивность гликолиза и приводит к повышению значимости анаэробной реакции ЛДГ.

The informative value of lymphocytic metabolic enzymes in female patients with diffuse toxic goiter (DTG) and autoimmune thyroiditis (AIT) was comparatively studied. The decreased activity of enzymes (mainly a mitochondrial compartment) determining the level of aerobic respiration is a common feature of the metabolism of peripheral lymphocytes in females with DTG and AIT. The lower activity of NAD-dependent dehydrogenases of the Krebs' cycle in the lymphocytes in females with aytoimmune thyroid disease leads to an increase in the significance of the levels of malic-enzyme and NADP-dependent glutamate dehydrogenase, which was revealed by a neuronet predictor. The specific feature of the metabolism of immunocompetent cells in patients with AIT was found to have enzymatic activity changes, suggesting a decrease in the substrate current by glycosis, which is accompanied by an increase in the value of an aerobic reaction of lactate dehydrogenase (LDH) in the neuronet model. On the contrary, patients with AIT were found to have changes in a number of cytoplasmatic dehydrogenases whose altered activity stimulated the rate of glycolysis and caused an increase in the anaerobic reaction of LDH.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) являются наиболее распространенными органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями. АИТ и ДТЗ имеют сходную этиологию — аутоиммунный процесс, но различный патогенез, специфичность которого на уровне организма проявляется в том числе и уровнем тиреоидных гормонов [4, 13, 15]. Реактивность организма практически полностью определяется функциональной активностью иммунокомпетентных клеток. При этом доказано, что функциональная активность лимфоцитов зависит от интенсивности их метаболизма [3, 6, 11]. Именно на уровне метаболической системы клеток формируются ответные реакции на воздействия, в том числе и гормональной природы.

Учитывая неоднозначность гормонального воздействия на лимфоциты при аутоиммунной патологии щитовидной железы, а также сложные взаимосвязи реакций внутриклеточного метаболизма, применение стандартных подходов к анализу данных не всегда позволяет оценить значения ферментативных реакций в патогенезе заболевания. С этой точки зрения перспективным является использование самообучающихся нейронных сетей (нейросетевого анализа), осуществляющих комплексную оценку всего многообразия уровней изучаемых параметров и их взаимосвязей и позволяющих выявить скрытые неоднородности в распределении структурных показателей системы [2]. Целью исследования явилось сравнительное изучение с помощью нейроклассификатора информативности показателей активности метаболических ферментов лимфоцитов у больных с ДТЗ и АИТ.

Материалы и методы

Обследовано 57 женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АЗЩЖ), в том числе 12 с ДТЗ и 45 с АИТ. Группу сравнения составили 96 здоровых женщин. Возраст обследованных 20—45 лет. Диагноз ставили на основании клинических данных, результатов гормонального анализа и УЗИ щитовидной железы. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), свободного T_4 ($свT_4$) в сыворотке крови определяли радиоиммунохимическими методами с использованием тест-наборов производства "Иммунотех" (Чешская Республика). Нормативные показатели для ТТГ составляли 0,5—5,0 мкЕД/мл, для T_4 — 60—160 нмоль/л, для T_3 — 1,2—2,8 нмоль/л, для $свT_4$ — 11,5—23 пмоль/л. Содержание микросомальных тиреоидных антител (АТМ) в крови определяли иммунофлюоресцентным методом с помощью тест-наборов производства "Мультитест" (Россия). Уровни гормонов в крови у обследованных представлены в табл. 1.

Выделение общей фракции лимфоцитов осуществляли по общепринятому методу в градиенте плотности фиколл—верографин с последующей очисткой от прилипающих клеток [9]. Определение активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах проводили биолюминесцентным методом [5]. Данным методом определяли активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), прямой и обратной реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и обр.ЛДГ), прямой и обратной реакции малатдегидрогеназы (МДГ и обр.МДГ), малик-фермента (НАДФ-МДГ), прямой и обратной реакции НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ и обр.НАДФ-ГДГ), прямой и обратной реакции НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и обр.НАД-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах на 10^4 клеток (1Е = 1 мкмоль/мин [1]).

Таблица 1

Содержание гормонов в крови обследуемых ($X \pm m$)

Показатель	Здоровые ($n = 23$)	АИТ ($n = 45$)	ДТЗ ($n = 12$)
ТТГ, мкЕД/мл	1,47 ± 0,09	2,32 ± 0,22 $p_1 < 0,01$	0,73 ± 0,06 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
T_3, нмоль/л	1,63 ± 0,05	1,83 ± 0,10	3,28 ± 0,46 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
T_4, нмоль/л	114,44 ± 3,08	94,06 ± 7,20 $p_1 < 0,05$	163,53 ± 14,10 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
$свT_4$, пмоль/л	14,20 ± 0,30	12,95 ± 1,21	39,19 ± 5,20 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
АТМ	Нет	Есть	Есть

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — статистически значимые различия с группой здоровых лиц; p_2 — статистически значимые различия между группами больных с ДТЗ и АИТ.

Различия между уровнями активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови здоровых женщин и женщин с исследуемыми патологиями оценивали по критерию Манна—Уитни с помощью пакета прикладных программ SPSS 8,0. Оценку значимости (информативность) внутриклеточных ферментов в модели осуществляли с помощью нейросетевого классификатора StatInfo 4,0. Нейросетевой классификатор — это компьютерная программа (в алгоритме заложена модель функционирования системы нейронов), которая, кроме вышеназванной, реализована в статистических пакетах SPSS 8,0 и Statistica 5,0, способная к самообучению и принятию на основе его необходимых решений. Для этого используется обучающая выборка, состоящая из отдельных примеров, каждый из которых представляет собой набор исследуемых показателей. В нашем случае обучающая выборка была разбита на 2 класса: 1-й класс — исследуемые показатели здоровых женщин; 2-й класс — показатели больных АИТ или ДТЗ. Задача классификатора состояла в том, чтобы научиться правильно идентифицировать класс, к которому относится пример. При полном обучении нейросетевого классификатора подсчитывали информативность введенных показателей, на основе которой было принято правильное решение об идентификации класса примера. Информативность оценивали измерением сигнала, подаваемого на входные синапсы нейросетевой модели, и представляли в относительных единицах (о. е.) [2].

Результаты и их обсуждение

Уровни активности исследуемых НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у здоровых женщин и у больных с АЗЩЖ представлены в табл. 2. Обнаружено, что в лимфоцитах женщин с АЗЩЖ выявляются изменения активности исследуемых НАДФ-зависимых дегидрогеназ как общие для двух данных патологий, так и специфические. Так, к общим изменениям активности ферментов лимфоцитов крови у женщин с АЗЩЖ по сравнению со здоровыми женщинами относится снижение уровней МДГ, НАД-ИЦДГ, НАДФ-ИЦДГ и ГР. В обеих исследуемых группах с патологией установлено увеличение активности обр.НАДФ-ГДГ. Также у женщин с АЗЩЖ в лимфоцитах крови снижается уровень НАДФ-МДГ, но у больных с АИТ активность фермента понижается в меньшей степени, что приводит к проявлению тенденции к повышению уровня НАДФ-МДГ у женщин с АИТ относительно аналогичного показателя у больных с ДТЗ. Только у женщин с ДТЗ обнаружено снижение активности обратных реакций ЛДГ и МДГ в лимфоцитах. В то же время только у женщин с АИТ выявляется снижение активности Г-6-ФДГ и ЛДГ, но повышение уровня Г-3-ФДГ.

Метаболическая система является сложной и многокомпонентной, поэтому к ней применимы все определения и характеристики больших систем и ее можно определить как множество элементов, сложное взаимодействие которых приводит к обра-

Таблица 2

Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови в обследованных группах (мкЕ ± *m*)

Показатель	Здоровые (n = 96)	ДТЗ (n = 12)	АИТ (n = 45)
Г-6-ФДГ	8,14 ± 0,85	11,03 ± 2,59	5,47 ± 1,19 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Г-3-ФДГ	0,13 ± 0,03	0,31 ± 0,14	0,39 ± 0,09 $p_1 < 0,001$
ЛДГ	34,17 ± 3,69	28,42 ± 6,32	11, 28 ± 2,34 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
МДГ	137,29 ± 19,40	15,99 ± 2,11 $p_1 < 0,001$	16,50 ± 2,60 $p_1 < 0,001$
НАДФ-МДГ	9,71 ± 1,50	0,14 ± 0,09 $p_1 < 0,01$	0,84 ± 0,18 $p_1 < 0,001$ $0,1 > p_2 > 0,05$
НАДФ-ГДГ	0,11 ± 0,02	0,08 ± 0,04	0,08 ± 0,01
НАД-ГДГ	5,60 ± 0,81	3,17 ± 0,51	4,00 ± 0,82
НАД-ИЦДГ	12,64 ± 2,38	4,96 ± 1,89 $0,1 > p_1 > 0,05$	3,33 ± 0,55 $p_1 < 0,01$
НАДФ-ИЦДГ	238,35 ± 55,24	16,08 ± 6,10 $p_1 < 0,001$	20,44 ± 3,52 $p_1 < 0,001$
Обр.ЛДГ	57,27 ± 8,89	11,27 ± 5,10 $p_1 < 0,05$	30,73 ± 7,76 $0,1 > p_2 > 0,05$
Обр.МДГ	92,49 ± 9,71	15,25 ± 4,60 $p_1 < 0,01$	103,43 ± 23,91 $p_2 < 0,05$
ГР	10,26 ± 1,81	13,93 ± 3,74 $0,1 > p_1 > 0,05$	25,66 ± 6,31 $0,1 > p_1 > 0,05$
Обр.НАД-ГДГ	27,76 ± 5,78	16,73 ± 8,10	61,31 ± 23,02
Обр.НАДФ-ГДГ	41,38 ± 4,33	91,60 ± 27,23 $0,1 > p_1 > 0,05$	80,02 ± 13,82 $p_1 < 0,05$

зованию единого целого. Наиболее существенной качественной характеристикой системы является ее структурная связность. В связи с этим в качестве метода системного анализа мы использовали нейросетевой анализ с помощью нейроклассификатора. Нейросетевой классификатор на основе дифференциального поиска закономерностей между совокупностью обучающих данных, в нашем случае с бинарным распределением, определяет информативность показателей [2]. Информативность введенных показателей позволяет классификатору правильно определить заданный класс, т. е. позволяет охарактеризовать систему введенных показателей не по среднестатистическим величинам, а по особенностям внутренних взаимосвязей.

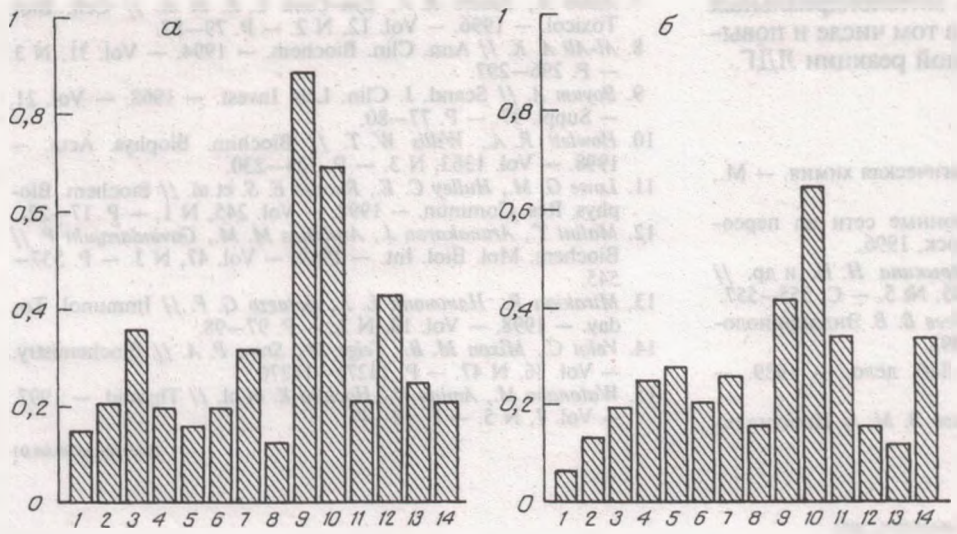
Информативность ферментов, характеризующих особенности метаболизма лимфоцитов у женщин с АЗЩЖ, была изучена с помощью нейросетевого классификатора (см. рисунок). Обнаружено, что наиболее значимыми показателями модели здоровые—ДТЗ явились уровни активности НАДФ-ГДГ, НАДФ-МДГ, ЛДГ, ГР и НАД-ИЦДГ. В модели здоровые-АИТ наиболее значимыми показателями метаболизма лимфоцитов явились активности НАДФ-МДГ, НАДФ-ГДГ, МДГ, Г-6-ФДГ и обр.ЛДГ. Следовательно, в обеих классификационных моделях уровни активности НАДФ-МДГ и НАДФ-ГДГ определяются как наиболее информативные, характеризующие метаболические процессы в лимфоцитах больных с ДТЗ и АИТ.

Как уже отмечалось выше, в основе патогенеза данных патологий лежит аутоиммунный процесс, исходом которого, однако, является гипертиреоз (при ДТЗ) и гипотиреоз (при АИТ). В связи с этим анализ полученных результатов проводили, исходя из предположения о том, что общие изменения активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови характеризуют аутоиммунный процесс, в то время как специфические особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток определяются регуляторным воздействием разных доз тиреоидных гормонов.

С этой точки зрения, снижение активности ферментов, прежде всего определяющих метаболическое состояние митохондриального компартмента лимфоцитов (МДГ, НАДФ-МДГ, НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ), является, по-видимому, результатом, который определяется в нашем случае развитием в организме аутоиммунного процесса. Конечно, повышение реактивности лимфоцитов, в том числе сенсибилизированных к собственным антигенам, сопровождается активацией энергетических и синтетических процессов [7]. Однако необходимо отметить, что при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях сенсибилизированные к аутоантигенам лимфоциты находятся в органе-мишени. При этом активированными иммунокомпетентными клетками выделяется ряд цитокинов, которые влияют и на метаболизм лимфоцитов периферической крови. Можно предположить, что длительное воздействие цитокинов, стимулирующих метаболические реакции, определяющие активацию иммунокомпетентных клеток, приведет к истощению субстратного пула и соответственно к ингибированию метаболических процессов.

Роль вспомогательных и шунтирующих реакций цикла трикарбоновых кислот достаточно важна для сохранения метаболического статуса митохондриального компартмента. Доказано, что в случае снижения активности НАД-зависимых процессов в митохондриях интенсивность субстратного потока лимонного цикла может быть компенсирована НАДФ-зависимыми реакциями глутамат- и изоцитратдегидрогеназы [10, 14]. Уровень активности шунтирующей реакции НАДФ-МДГ также важен как для энергетических процессов митохондрий, так и для метаболизма клеток в целом. Во-первых, данный фермент является ключевым во внутриклеточных реакциях анаболизма липидов. Во-вторых, НАДФ-МДГ, шунтируя реакции цикла Кребса, стимулирует окислительно-восстановительные процессы митохондриального компартмента [1, 12]. Поэтому снижение активности НАД-зависимых оксидоредуктаз цикла трикарбоновых кислот, а также вспомогательных и шунтирующих НАДФ-зависимых ферментов определяет снижение энергетического потенциала лимфоцитов у женщин с АЗЩЖ. Именно значимостью НАДФ-ГДГ и НАДФ-МДГ во внутриклеточном метаболизме, а также снижением активности НАДФ-МДГ, по-видимому, определяется наибольшая информативность данных ферментов в моделях нейросетевого классификатора здоровые—ДТЗ и здоровые—АИТ.

Общими для метаболизма иммунокомпетентных клеток крови у женщин с ДТЗ и АИТ являются



Значимость уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов в моделях нейросетевого классификатора здоровые—ДТЗ (*а*) и здоровые—АИТ (*б*).

По осям ординат — информативность (н. о. с.); по осям абсцисс — НАДФ-зависимые дегидрогеназы: *1* — обр.НАДФ-ГДГ; *2* — обр.НАД-ГДГ; *3* — ГР; *4* — обр.МДГ; *5* — обр.ЛДГ; *6* — НАДФ-ИЦДГ; *7* — НАД-ИЦДГ; *8* — НАД-ГДГ; *9* — НАДФ-ГДГ; *10* — НАДФ-МДГ; *11* — МДГ; *12* — ЛДГ; *13* — Г-3-ФДГ; *14* — Г-6-ФДГ.

снижение активности ГР и повышение уровня обр.НАДФ-ГДГ. Активность ГР в значительной степени определяется внутриклеточной концентрацией НАДФН. Доказано, что в ряде клеток (например, в эритроцитах) ГР находится в межферментном комплексе с Г-6-ФДГ [1, 8]. В связи с этим можно предположить, что снижение активности ГР определяется снижением концентрации НАДФН. Действительно, в лимфоцитах больных АЗЩЖ установлено снижение активности НАДФ-МДГ и НАДФ-ИЦДГ, в лимфоцитах крови у женщин с АИТ также снижен уровень активности Г-6-ФДГ. Кроме того, повышение уровня обр.НАДФ-ГДГ, осуществляющей аминирование α-кетокислоты в аминокислоту, может указывать не только на интенсификацию белковых синтетических процессов, но и на дополнительное снижение концентрации НАДФН.

Тем не менее у женщин с ДТЗ и АИТ на фоне общих изменений метаболизма лимфоцитов, характеризующих прежде всего снижение активности оксидоредуктаз, определяющих аэробные энергетические процессы, выявляются специфические особенности, которые, по-видимому, определяются воздействием разных доз тиреоидных гормонов. Специфическими особенностями метаболизма иммунокомпетентных клеток крови у женщин с ДТЗ является снижение активности обр.ЛДГ и обр.МДГ. При этом повышается регуляторная роль аэробной реакции ЛДГ, что определяется с помощью нейросетевого классификатора. Снижение активности обр.ЛДГ и обр.МДГ может также определяться снижением интенсивности гликолиза и соответственно низкой концентрацией НАДН в цитоплазматическом компартменте.

В то же время в лимфоцитах женщин с АИТ выявляются специфические изменения активности метаболических ферментов лимфоцитов крови, которые отражают процессы, стимулирующие гликолиз. Так, снижение активности Г-6-ФДГ (ключевого и инициализирующего фермента пентозофосфатного цикла) может привести к снижению интенсивности реакций макромолекулярного цикла, зависящих от рибозо-5-фосфата и НАДФН [1, 8]. Однако пентозофосфатный цикл является основным конкурентом гликолиза за субстрат. Следовательно, снижение активности Г-6-ФДГ будет стимулировать интенсивность гликолиза. Метаболическое значение Г-3-ФДГ заключается в переносе продуктов катаболизма липидов на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, т. е. повышение активности Г-3-ФДГ в лимфоцитах больных АИТ позволяет предположить стимулирование субстратного потока по гликолизу продуктами липидного катаболизма и соответственно более выраженную "анаэробность" иммунокомпетентных клеток. Вероятно, в связи с этим Г-6-ФДГ и обр.ЛДГ лимфоцитов крови у женщин с АИТ являются одними из наиболее информативных показателей нейросетевой модели.

Таким образом, особенностью метаболизма лимфоцитов периферической крови, характеризующей длительно текущие аутоиммунные органоспецифические процессы у женщин с ДТЗ и АИТ, является прежде всего снижение активности ферментов, определяющих уровень аэробного дыхания. В то же время особенностью метаболизма иммунокомпетентных клеток больных с ДТЗ является то, что при снижении активности ферментов, определяющих интенсивность аэробных энергетических процессов, установлены изменения активности ферментов, позволяющие предполагать снижение субстратного потока по гликолизу. При этом у больных АИТ, наоборот, обнаружены изменения ряда цитоплазматических дегидрогеназ, изменение активности которых стимулирует интенсивность гликолиза.

Выводы

1. Общей особенностью метаболизма лимфоцитов крови у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы является снижение активности НАДФ-зависимых ферментов митохондриального компартмента и повышение значимости вспомогательных и шунтирующих дегидрогеназных реакций в нейросетевых моделях.

2. У больных АИТ в лимфоцитах крови при снижении активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ, определяющих интенсивность аэробного дыхания, повышается уровень оксидоредуктаз, отражающих состояние анаэробных процессов, что сопровождается повышением информативности анаэробной реакции ЛДГ.

3. Снижение активности цитоплазматических дегидрогеназ в лимфоцитах у женщин с ДТЗ более вы-

ражено, чем снижение уровней митохондриальных оксидоредуктаз, что проявляется в том числе и повышением информативности аэробной реакции ЛДГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф.* Биологическая химия. — М., 1998.
2. *Горбань А. Н., Россиев Д. А.* Нейронные сети на персональном компьютере. — Новосибирск, 1996.
3. *Грязева Н. И., Робинсон М. В., Барыкина Н. Н.* и др. // Бюл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125, № 5. — С. 555—557.
4. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.* Эндокринология. Краткий справочник. — М., 1998.
5. *Савченко А. А., Сунцова Л. Н.* // Лаб. дело. — 1989. — № 11. — С. 23—25.
6. *Хаитов Р. М., Земсков А. М., Земсков В. М.* // Иммунология. — 1996. — № 3. — С. 7—10.
7. *Aidoo A., Feuers R. J., Lyn-Cook L. E.* et al. // Cell. Biol. Toxicol. — 1996. — Vol. 12, N 2. — P. 79—87.
8. *Al-Ali A. K.* // Ann. Clin. Biochem. — 1994. — Vol. 31, N 3. — P. 296—297.
9. *Boyum A.* // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1968. — Vol. 21. — Suppl. 97. — P. 77—80.
10. *Howlett R. A., Willis W. T.* // Biochim. Biophys. Acta. — 1998. — Vol. 1363, N 3. — P. 224—230.
11. *Lowe G. M., Hulley C. E., Rhodes E. S.* et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1998. — Vol. 245, N 1. — P. 17—22.
12. *Malini T., Arunakaran J., Aruldhas M. M., Govindarajulu P.* // Biochem. Mol. Biol. Int. — 1999. — Vol. 47, N 3. — P. 537—545.
13. *Mirakian R., Hammond L. J., Botazzo G. F.* // Immunol. Today. — 1998. — Vol. 19, N 2. — P. 97—98.
14. *Velot C., Mixon M. B., Teige M., Srere P. A.* // Biochemistry. — Vol. 36, N 47. — P. 14271—14276.
15. *Watanabe M., Amino N., Hochito K.* et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7, N 5. — P. 43—47.

Поступила 06.04.01

© И. В. ОСОКИНА, В. Т. МАНЧУК, 2003

УДК 616.441-006.5-02:616-008.921.5-008.64]-07(571.513)

И. В. Осокина, В. Т. Манчук

ЙОДДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (дир. — чл.-корр. РАМН В. Т. Манчук) СО РАМН, Красноярск

Целью работы было изучение распространенности йоддефицитных заболеваний и оценка тяжести йодной недостаточности в Таштыпском районе Республики Хакасия. Обследовали 447 школьников в 5 поселках. Национальный состав обследованных: 33,8% — русские, 27,8% — шорцы и 38,4% — хакасы. Оценивали степень увеличения щитовидной железы (ЩЖ) пальпаторно и методом УЗИ, исследовали функциональное состояние ЩЖ (содержание в сыворотке крови тиреотропного гормона, тироксина и тиреоглобулина с использованием стандартных наборов), измеряли уровень йода в разовых порциях мочи. Степень тяжести йодного дефицита оценивали по классификации, предложенной ICCIDD и ВОЗ.

Распространенность зоба среди детей препубертатного возраста по данным УЗИ составила 23,2%, среди подростков — 39,4%.

Таким образом, было показано, что в Таштыпском районе Республики Хакасия имеет место йодный дефицит умеренной выраженности.

The study was undertaken to establish the prevalence of iodine-deficient diseases and to evaluate the severity of iodine deficiency in the Tashtypsky District, Republic of Khakassia. Four hundred and forty-seven schoolchildren were examined in 5 settlements.33.8% of the examinees were Russian; 27.8%, Shortian; and 38.4%, Khakassian. The enlargement of the thyroid was determined by palpation and ultrasound study (USS), the functional state of the thyroid (serum levels of thyroid-stimulating hormone, thyroxine, and thyroglobulin by using the standard kits) was studied, the level of iodine was measured in single urine samples. The severity of iodine deficiency was evaluated by the classification proposed by ICCIDD and WHO.

According to USS data, the prevalence of goiter was 23.2 and 39.4% among children of prepuberty and adolescents, respectively. The median of ioduria was 24.35 μg/l.

Thus, moderate iodine deficiency was shown to occur in the Tashtyp District, Republic of Khakassia.

Решение региональных проблем йодной недостаточности обозначено как приоритет номер 1 в сфере укрепления здоровья населения России [2, 5, 9, 13]. Доказано, что ликвидация дефицита йода способствует нормальному интеллектуальному и физическому развитию детей, повышению интеллектуального индекса (IQ) населения на 10—15%, снижению материнской и младенческой смертности, улучшению показателей воспроизводства населения.

Сибирь традиционно считалась регионом эндемичным по зобу. Однако в последние десятилетия напряженность зобной эндемии в регионе значительно возросла. Это связано с прекращением йодной профилактики, ухудшением экологической обстановки и социально-экономической ситуации, миграцией населения [3, 10, 11, 14, 15].

В 2000 г. мы провели исследование по выявлению йоддефицитных заболевания (ЙДЗ) и оценке тяжести йодного дефицита в Республике Хакасия. Расположенная на юге Сибири, Хакасия граничит с Красноярским и Алтайским краями, Кемеровской областью, Республикой Тыва. На юге Хакасии расположены горы Саяны, на западе — Кузнецкий Алатау.

Цель исследования — оценить распространенность ЙДЗ и тяжесть йодной недостаточности. Для оценки тяжести йодного дефицита мы использовали современные критерии ВОЗ и ICCIDD [3, 6, 8, 12].

Материалы и методы

В Таштыпском районе Республики Хакасия обследованы 447 учащихся общеобразовательных школ в возрасте от 6 до 17 лет, проживающих в поселках Матур, Нижний Матур, Анчуль, Верхний Таштып и Кызылсук. Национальный состав обследованных: 33,8% — русские, 27,8% — шорцы и

Таблица 1

Распределение обследованных школьников по полу и возрасту

Возраст	Девочки	Мальчики	Всего
6—10 лет	53	59	112
11—17 лет	179	156	335
Итого...	232	215	447

38,4% — хакасы. Распределение обследованных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Для оценки степени выраженности ЙДЗ использовали следующие методы

1. Антропометрические (вес, рост).

2. Пальпаторное исследование щитовидной железы (ЩЖ) с оценкой размеров по классификации ВОЗ, предусматривающей выделение следующих степеней зоба: 0 — зоба нет; I — пальпируемый, но не видимый зоб; II — зоб, видимый на расстоянии.

3. Ультразвуковое исследование (УЗИ) с определением объема ЩЖ с помощью портативного сканера SSD-210 (фирма "Алока", Япония) с датчиком 5,0 Мгц; объем ЩЖ рассчитывали по формуле Бруна [1, 4].

В качестве нормативных (50 и 97 перцентиль) были взяты показатели объемов ЩЖ у детей и взрослых, проживающих в условиях адекватного обеспечения йодом [3, 7]. Если объем ЩЖ превышал значение 97 перцентили, то это расценивалось как ее увеличение.

4. Содержание в сыворотке крови тиреотропного гормона и тироксина определяли радиоиммунным методом, тиреоглобулина — иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы "CIS" (Франция).

5. Определение концентрации йода в разовых порциях мочи проводили церий-арсенитовым методом с предварительным влажным озолением образцов мочи (O. Wawschinek, 1985) в лаборатории клинической биохимии (руководитель — доктор мед. наук Б. П. Мищенко) Эндокринологического научного центра РАМН (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов). Результаты содержания йода в моче представлены в мкг/л. Нормальный уровень йодурии по этой методике составляет 100—200 мкг/л. Забор проб мочи был произведен у детей в возрасте 10—11 лет.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ для медико-биологических исследований STATGRAPHICS.

Результаты и их обсуждение

Распространенность зоба по данным пальпации и УЗИ. Определение размеров ЩЖ является наиболее важным показателем напряженности йодного дефицита. Местность считается эндемичной, если более 5% детей препубертатного возраста имеют увеличение ЩЖ. Пальпация ЩЖ не потеряла своей актуальности при проведении массовых эпидемиологических исследований.

Среди обследованных школьников увеличение ЩЖ по данным пальпации выявлено у 214 (47,87%), в том числе зоб I степени по классификации ВОЗ наблюдался у 111 (13,7%); II степени — у 103 (23,04%), узловой и смешанный — у 4 (0,89%).

Таблица 2

Распространенность зоба у школьников по данным пальпации

Показатель	Возраст		Всего
	допубертатный	пубертатный	
Число обследованных	199	248	447
В том числе:			
больные с зобом	78 (39,2)	136 (54,8)	214 (47,9)
I степени	36 (18,1)	75 (30,2)	111 (24,8)
II степени	42 (21,1)	61 (24,6)	103 (23)

Примечание. В скобках указан процент.

В препубертатном возрасте распространенность зоба составила 39,2%, зоб II степени отмечался у 20,6% детей, что, согласно критериям ВОЗ, соответствует умеренной степени тяжести ЙДЗ. В пубертатном возрасте эндемический зоб встречался с большей частотой (табл. 2). Чаще у девочек, 131 случай из 214 (61,2%) выявленных зобов. Прослеживались семейные случаи зоба. Зоб встречался с одинаковой частотой среди шорцев, хакасов и русских.

Учитывая субъективность метода пальпации ЩЖ, мы провели УЗИ ЩЖ у 425 человек. В качестве нормативных использовали данные объемов ЩЖ у детей и взрослых, проживающих в условиях адекватного обеспечения йодом.

По данным УЗИ распространенность зоба была ниже, чем по данным пальпации, составив среди детей препубертатного возраста 23,2%, среди подростков — 39,4%. Выявлены 4 (0,89%) случая узлового зоба.

Таким образом, распространенность зоба по данным пальпации и УЗИ ЩЖ свидетельствует о наличии выраженного йодного дефицита.

Исследование йодурии. Медиана йодурии составила 24,4 мкг/л, что соответствует умеренной степени йодного дефицита по классификации ВОЗ.

Таким образом, по данным исследования йодурии в Таштыпском районе Республики Хакасия отмечается умеренно выраженная йодная недостаточность.

Вывод

Согласно современным международным критериям, в Таштыпском районе Республики Хакасия имеет место умеренно выраженная йодная недостаточность.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Герасимов Г. А., Гутекунст Р.* // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 6. — С. 26—27.
2. *Касаткина Э. П.* // Там же. — 1997. — № 3. — С. 3—8.
3. *Суплотова Л. А.* Эпидемиология йоддефицитных заболеваний в различных климато-географических районах Западной Сибири: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997.
4. *Цыб А. Ф., Паршин В. С., Горобец В. Ф.* и др. // Педиатрия. — 1990. — № 5. — С. 51—55.
5. *Dedov I. I.* // IDD Newsletter. — 1992. — Vol. 8, N 1. — P. 2.

6. *Delange F.* // La Thyroide. De la Physiologie Cellulaire aux Dysfonctions. Des Concepts a la Practique Clinique / Leclere J., Orgiassi J., Rousset B. et al. — 1992. — P. 305—317.
7. *Delange F.* // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 1. — P. 107—127.
8. *Delange F.* // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 542—543.
9. *Delange F., Hetzel B. S.* // Introduction to International Concil for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD). — Okhla, 1996.
10. *DeLong G. R.* // IDD Newsletter. — 1999. — Vol. 15, N 4. — P. 59—61.
11. *DeLong G. R.* // Ibid. — P. 61—62.
12. *Dunn J., Van der Haar F.* // A Practical Guide the Correction of Iodine Deficiency WHO/UNICEF Techn. Manual. — 1990. — N 3. — P. 20—25.
13. *Gerasimov G.* // IDD Newsletter. — 1998. — Vol. 14, N 1. — P. 1—5.
14. *Osokina I. V., Manchouk V. T.* // Abstract Issue of Russian-Japanese Medical Symposium. — Chabarovsk, 1998. — P. 85—86.
15. *Osokina I. V., Manchouk V. T.* // IDD Newsletter. — 1998. — Vol. 14, N 4. — P. 59—60.

Поступила 13.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.5-02:616-008.921.5-008.64]-07(571.56)

В. Г. Селятицкая, Н. А. Пальчикова, С. В. Одинцов, И. Ш. Герасимова, И. Ю. Кузнецова, О. И. Кузьминова

МОНИТОРИНГ ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ У ШКОЛЬНИКОВ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА В МИРНИНСКОМ УЛУСЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Лаборатория эндокринологии (руководитель — проф. В. Г. Селятицкая) Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

В 1999 г. были изучены распространенность йоддефицитных состояний и частота зоба у детей пубертатного возраста, проживающих в Мирнинском улусе Республики Саха (Якутия). Динамику этих показателей оценивали при сравнении полученных результатов с нашими данными 1991—1993 гг. Размеры и структуру щитовидной железы (ЩЖ) оценивали пальпаторно и методом ультразвукового исследования; измеряли содержание йода в воде, разовой и суточной моче. Показано, что природный дефицит йода является одной из наиболее значимых причин формирования в Мирнинском улусе очага зобной эндемии. У детей в 1999 г. по сравнению с 1991—1993 гг. в 1,6 раза снизилась распространенность зоба II и III степени. Произошло увеличение показателя медианы йодурии от 63 до 153 мкг/л. Несмотря на положительные сдвиги, среди обследованных в 1999 г. детей по данным УЗИ выявлено увеличение объема ЩЖ.

The prevalence of iodine deficiencies and the incidence of goiter were studied in children of puberty in the Mirninsk ulus, Republic of Sakha (Yakutia) in 1999. Changes in these parameters were assessed by comparing the findings with the data obtained in 1991-1993. The size of the thyroid and its structure were determined by palpation and ultrasound study; the levels of iodine were measured in water, single and daily urine. Natural iodine deficiency was shown to be one of the most significant causes of formation of a focus of goiter endemia in the Mirninsk ulus. The prevalence of second and third degree goiter among children showed a 1.6-fold decrease in 1999 as compared with that in 1991-1993. There was an increase in the median of ioduria from 63 μg/l to 153 μg/l. Despite positive changes, the enlarged thyroid was found in 13% of the examined children, as shown by ultrasound study.

В последние годы в России отмечен рост распространенности йоддефицитных заболеваний, что в значительной степени обусловлено снижением внимания к задаче восполнения дефицита йода в пище и практическим свертыванием, начиная с конца 1980-х годов, государственной программы йодирования соли [2]. Учитывая повышение актуальности проблемы борьбы с йоддефицитными состояниями, в 1997 и 1998 гг. главным государственным санитарным врачом РФ были приняты 2 постановления: "О профилактике йоддефицитных состояний" и "О дополнительных мерах по профилактике йоддефицитных состояний", в которых основное внимание обращено на расширение производства и реализацию йодированной соли. Разрабатываются способы восполнения дефицита йода за счет использования йодированных пищевых продуктов [1, 10].

Из литературных данных известно, что уже через 3—6 мес после начала регулярного приема йодсодержащих препаратов у детей отмечаются увеличение экскреции йода с мочой и нормализация объема щитовидной железы (ЩЖ) [3, 11]. Все это ставит в настоящее время задачу динамической оценки ситуации с эндемическим зобом особенно у детей и подростков в различных регионах страны [4].

В работе были изучены распространенность йоддефицитных состояний и встречаемость увеличения ЩЖ в 1999 г. у детей пубертатного возраста, проживающих в Мирнинском улусе Республики Саха (Якутия). Динамику этих показателей оценивали при сравнении полученных результатов с данными 1991—1993 гг., когда нами было показано, что в городе Мирном имеет место эндемичная по заболеваниям ЩЖ ситуация [8, 12].

Материалы и методы

В феврале 1999 г. обследовали 544 ребенка обоего пола пубертатного возраста (13—16 лет), родившихся или привезенных на Север в первые годы после рождения и проживающих в городе Мирном (492 ребенка) и поселке Арылах (52 ребенка) Мирнинского улуса Республики Саха (Якутия). Обследование включало клинический осмотр детей врачом-эндокринологом, ультразвуковое исследование (УЗИ) объема и структуры ЩЖ (323 ребенка), оп-

ределение содержания йода в разовой порции мочи, собранной с 9 до 11 ч утра, а также в суточной.

Размеры и структуру ЩЖ оценивали визуально-пальпаторно по О. В. Николаеву и при УЗИ на аппарате Aloka SSD-500 фирмы "Aloka Co., Ltd" с высокочастотным датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ сравнивали с возрастными нормами по R. Gutekunst, так как в последнее время ведущими специалистами по проблеме йоддефицитных заболеваний дискутируется вопрос об универсальности использования для разных регионов критериев оценки объема ЩЖ, рекомендованных ВОЗ в 1997 г. [13].

Содержание йода в воде, порционной и суточной моче измеряли церий-арсенитным методом с предварительным влажным озолением проб [9]. Для оценки степени эндемичности региона проводили определение йода в питьевой воде на нескольких этапах ее транспортировки к потребителю. Пробы воды были забраны сотрудниками Отдела коммунальной гигиены Мирнинского регионального центра ГСЭН из водохранилища до очистных сооружений; после того как вода прошла полную адсорбционную и механическую очистку до стандарта "Питьевая вода"; из резервуаров воды, прошедшей очистку, хлорирование и подающейся в городскую сеть.

Статистическую обработку материала проводили общепринятыми методами статистики, включая дисперсионный анализ. Значения в табл. 1 представлены как $M \pm \sigma$ (гда σ — стандартное отклонение). Равенство генеральных дисперсий в сравниваемых группах оценивали по критерию Фишера (F) с последующим применением теста Тьюки для тестирования каждого интервала отдельно. Оценку значимости различий в численном распределении учащихся по сравниваемым группам осуществляли на основании критерия χ^2. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica 5.0" (Statsoft, США).

Результаты и их обсуждение

Известно, что среди населения, проживающего на территориях, где содержание йода в воде составляет 5 мкг/л и выше, зобная эндемия отсутствует [6]. Приведенные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что природный дефицит йода является одной из наиболее важных причин формирования в Мирнинском улусе очага зобной эндемии, причем при очистке воды отмечаются значимые потери этого микроэлемента ($F = 44,8$; $p < 0,01$).

Определение йода в разовой порции мочи в 1999 г. показало, что распространенность снижения уровня экскреции йода с мочой (менее 100 мкг/л) в группе обследованных детей составила 28,3%. Медиана экскреции йода в разовой порции мочи 153 мкг/л.

Известно, что содержание йода в порционной моче коррелирует с уровнем его суточной экскреции [5]. В наших исследованиях было показано, что коэффициент корреляции между значением суточной йодурии и концентрацией микроэлемента в утренней порции мочи, собранной в те же сутки, равен 0,66 ($p < 0,001$).

Медиана суточной экскреции йода в группе обследованных школьников составила 135 мкг/сут ($n = 92$). С мочой экскретируется около 80—90% йода, поступившего в организм [14]. Полученное значение медианы суточной йодурии указывает на поступление этого микроэлемента в количестве, соответствующем рекомендуемой физиологической дозе ежедневного потребления йода для детей и подростков, — 150 мкг [7].

Медиана йодурии в 1991—1993 гг. составляла 63 мкг/л [8], а в 1999 г. она увеличилась в 2,4 раза. Данные указывают на повышение обеспеченности организма детей йодом, что является благоприятным фактором для улучшения ситуации с зобной эндемией в Мирнинском улусе.

В 1991—1993 гг. метод УЗИ ЩЖ при обследовании детей в Мирном мы еще не использовали, поэтому сравнение распространенности зоба в разные годы проведено по результатам визуально-пальпаторной оценки степени его увеличения (табл. 2).

Отмеченное в 1999 г. по сравнению с 1991—1993 гг. повышение уровня йодурии сочетается с достоверным ($\chi^2 = 46,4$; $p < 0,01$) снижением частоты зоба II и III степени и повышением встречаемости зоба I степени. Следует отметить, что при этом количество детей, у которых не выявляется зоб, не изменилось. Полученные данные позволяют предположить, что процесс нормализации размеров ЩЖ отстает от роста обеспеченности организма детей йодом.

При УЗИ ЩЖ в 1999 г. у 13% детей (у 15% девочек и у 10,5% мальчиков) выявлено превышение ее объема по сравнению с возрастными нормами [13]. Признаки диффузного изменения структуры ЩЖ наблюдались у 81,7% детей, а очагового — у 15,2%, причем половых различий не отмечено.

Повышение уровня йодурии у детей в 1999 г. обусловлено рядом причин, среди которых наиболее значимыми являются следующие: с 1998 г. в Мирнинский улус начались поставки йодированной соли (к сожалению, оценку соотношения завоза йодированной и нейодированной соли, а также ее качества, органы санэпиднадзора не проводили); значительно расширился рацион питания жителей города за счет увеличения разнообразия

Таблица 1

Содержание йода в питьевой воде

Проба воды	n	Содержание йода, мкг/л ($M \pm \sigma$)
1. Из водохранилища	5	2,52 ± 0,10
2. После очистки	6	1,38 ± 0,04*
3. Подающаяся в городскую сеть	5	1,56 ± 0,36*

Примечание. * — достоверно с пробой 1, $p < 0,01$.

Таблица 2

Динамика частоты (в %) разной степени зоба по данным визуально-пальпаторной оценки

Время обследования	Степень увеличения ЩЖ (по О. В. Николаеву)			
	0	I	II	III
1999 г. ($n = 544$)	2	52	45	1
1991—1993 гг. ($n = 110$) [4]	3	22	68	7

завозимых продуктов, включая морепродукты; в широкой продаже появились поливитаминные комплексы с микроэлементами, а также пищевые добавки и продукты, содержащие йод; увеличились информированность жителей об опасности дефицита йода для организма и их осознанное стремление к восполнению недостатка данного микроэлемента в рационе. Так, при опросе во время сбора мочи было выявлено, что 12,9% обследованных детей целенаправленно и достаточно часто принимали йодсодержащие препараты и пищевые добавки, а также регулярно употребляли йодированный хлеб, выпекаемый в Мирном, и морепродукты.

Следует, однако, отметить, что полученные данные указывают на недостаточность подобных подходов к профилактике йоддефицитных состояний.

Выводы

1. Природный дефицит йода является одной из наиболее значимых причин формирования в Мирнинском улусе очага зобной эндемии.

2. В 1999 г. по сравнению с 1991—1993 гг. произошло увеличение показателя медианы йодурии от 63 до 153 мкг/л.

3. Повышение уровня йодурии у школьников пубертатного возраста в 1999 г. сочеталось со снижением частоты выявляемости зоба II и III степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Герасимова Г. А., Майорова Н. М., Шишкина А. А.* и др. // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 2. — С. 21—24.
2. *Дедов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А., Смирнов Н. П.* // Там же. — 1992. — № 3. — С. 6—15.
3. *Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю.* и др. // Там же. — 1998. — № 1. — С. 24—27.
4. *Древаль А. В., Нечаева О. А., Камынина Т. С.* и др. // Там же. — 2000. — № 2. — С. 42—45.
5. Йоддефицитные заболевания (эпидемиология, диагностика, профилактика, лечение) / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1998.
6. *Кашин В. К.* Биогеохимия, фитофизиология и агрохимия йода. — Л., 1987.
7. Консенсус. Эндемический зоб у детей: терминология, диагностика, профилактика и лечения // Пробл. эндокринол. — 1999. — № 6. — С. 29—30.
8. *Одинцов С. В., Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А.* и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 1999. — № 1. — С. 24—27.
9. *Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Галкин П. С.* // Клин. лаб. диагн. — 1996. — № 5. — С. 22—24.
10. *Сухинина С. Ю., Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А.* и др. // Вопр. питания. — 1997. — № 1. — С. 21—26.
11. *Таранушенко Т. Е., Панфилов А. Я., Догадин С. А.* // Пробл. эндокринол. — 1999. — № 1. — С. 23—26.
12. *Шорин Ю. П., Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А.* и др. // Бюл. СО РАМН. — 1996. — № 1. — С. 90—93.
13. *Delang F.* // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 486—488.
14. *Nikolau G. Y., Haus E., Dumitriu L.* et al. // Rev. Endocrinol. — 1989. — Vol. 27, N 2. — P. 73—86.

Поступила 08.05.01

© Р. Б. СУЛТАНАЛИЕВА, С. К. МАМУТОВА, 2003

УДК 616.441-006.5-02:616-008.921.5-008.64]-07(575.2)

Р. Б. Султаналиева, С. К. Мамутова

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В КЫРГЫЗСТАНЕ[1]

Кыргызская государственная медицинская академия, Эндокринологический диспансер, Бишкек

Территория Кыргызской республики, три четверти которой занимают горы, а часть расположена в Ферганской долине, представляет один из наиболее известных в мире регионов йодного дефицита. Настоящее исследование состояния обеспеченности населения йодом проводилось в Бишкеке и четырех основных областях Кыргызстана: Иссык-Кульской, Ошской, Нарынской и Джалал-Абадской. Обследованы 4184 детей в возрасте 9—10 лет. Частота зоба у школьников по данным УЗИ составляла от 20 до 28%, что указывает на существование выраженного дефицита йода в питании. У школьников Джалал-Абадской области частота зоба по данным УЗИ была крайне велика — 70%, что не намного отличается от данных пальпаторного обследования (85%). Наиболее тяжелая ситуация с обеспеченностью йодом наблюдается в южных областях республики (Ферганская долина). Медиана концентрации йода в моче у школьников в Джалал-Абадской области составляет всего 25 мкг/л, фактически приближаясь к критически низкому рубежу. Анализ структуры распространенности йодного дефицита в Кыргызстане показал, что практически вся обследованная популяция (92—100% школьников) имела йодную недостаточность. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии выраженного йодного дефицита на всей территории Кыргызстана с преобладанием в южных областях республики, находящихся в Ферганской долине.

The territory of the Kyrgyz Republic is one of the world's most known regions of iodine deficiency (mountains occupy three fourths of its area, a part of the republic is situated in the Fergana Valley). The present study dealt with iodine provision in the city of Bishkek and four main regions of Kyrgyzstan: Issyk-Kul, Osh, Naryn, and Djalal-Abad ones. It covered 4184 children aged 9-10 years. Ultrasonographic findings have indicated that the incidence of goiter in schoolchildren is 20 to 28%, indicating a marked dietary iodine deficiency. In the schoolchildren of the Djalal-Abad Region, the incidence of goiter is very high (70%), which is little more different than palpatory findings (85%). The most severe situation associated with iodine provision is observed in the southern regions of the republic (Fergana Valley). In the schoolchildren of the Djalal-Abad Region, the median of urinary iodine concentration was as high as 25 μg/l, actually approximating the critically low limit. Analyzing the pattern of the spread of iodine deficiency in Kyrzystan has demonstrated that virtually the whole examined population (92-100%) has iodine deficiency. The results of the present study suggest that there is a marked iodine deficiency on the whole territory of Kyrgyzstan with a predominance in the republic's southern regions situated in the Fergana Valley.

[1]Исследование проведено с финансовой и технической помощью Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ).

Заболевания, связанные с дефицитом йода (ЙДЗ), представляют серьезную медико-социальную проблему, так как во многом определяют состояние здоровья населения и интеллектуальный уровень общества в целом.

Территория Кыргызской республики, три четверти которой занимают горы, а часть расположена в Ферганской долине, — один из наиболее известных в мире регионов йодного дефицита. Эндемический зоб в районах северного Кыргызстана в 1950—60-х годах встречался с частотой до 42%, на юге республики — до 61%. Проводимая в республике с 1952 г. профилактика зоба йодированной пищевой солью способствовала значительному снижению заболеваемости, в среднем до 6% [2]. К сожалению, с начала 1990-х годов в Кыргызстане, так же, как и в других странах СНГ, был утрачен глобальный контроль за обеспечением населения йодом, что привело к выраженной тенденции роста ЙДЗ. Неблагоприятную роль сыграл также ряд других факторов: отсутствие национальной соляной промышленности, резкое снижение завоза йодированной соли (из Казахстана и России), прекращение групповой йодной профилактики, неблагоприятные изменения в характере питания населения республики и низкий уровень осведомленности жителей и специалистов-медиков в вопросах йодной профилактики.

Начиная с 1995 г. проблеме йодного дефицита в Кыргызстане стало уделяться больше внимания. Правительство республики с помощью международных организаций предприняло ряд мер по усилению борьбы с ЙДЗ. В настоящей публикации мы впервые провели оценку состояния проблемы йодного дефицита в Кыргызстане с использованием современных клинических и биохимических индикаторов.

Материалы и методы

Состояние обеспеченности населения йодом изучали в Бишкеке и четырех основных областях Кыргызстана: Иссык-Кульской, Ошской, Нарынской и Джалал-Абадской путем экспедиционных выездов.

Обследование 4184 школьников из различных областей республики, проведенное на основе разработанных ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD "Рекомендаций по контролю за заболеваниями, вызванными дефицитом йода" [6], включало пальпаторное исследование размеров щитовидной железы по классификации ВОЗ; ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы с определением ее объема. За увеличение щитовидной железы принимали все случаи превышения ее фактического объема над верхней границей нормы (97 перцентиль) [1, 4].

В ряде обследованных групп определяли концентрацию йода в моче. Исследование проводили в лаборатории клинической биохимии (руководитель — проф. Б. П. Мищенко) ЭНЦ РАМН. Результаты содержания йода в моче представлены в мкг/л. Кроме того, у 155 новорожденных из различных областей республики на 4—6-е сутки жизни был определен уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (сбор методом "сухого пятна"). Это исследование проводили в лаборатории гормональной диагностики ЦНИЛ Кыргызской государственной медицинской академии.

Результаты и их обсуждение

По данным пальпаторного обследования школьников распространенность зоба в большинстве регионов республики составляла 45—50%. Однако у детей из Джалал-Абадской области (регион Ферганской долины) частота зоба по данным пальпации достигала 85%. Частота зоба у школьников по данным УЗИ была меньше (от 20 до 28%), что тем не менее указывает на существование выраженного дефицита йода в питании. У школьников Джалал-Абадской области частота зоба по данным УЗИ оказалась крайне велика — 70%, что не намного отличается от данных пальпаторного обследования (85%). Чувствительность метода пальпации в данном регионе была значительно выше, так как у школьников преобладало увеличение щитовидной железы II степени (43%).

Наиболее надежным методом выявления недостаточности потребления йода является определение его экскреции с мочой. Результаты определения йода в моче у школьников, проживающих в различных регионах Кыргызстана, представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в обследованных регионах республики имеется выраженная степень йодного дефицита. При этом наиболее тяжелая ситуация с обеспеченностью йодом наблюдается в южных областях республики (Ферганская долина). Медиана концентрации йода в моче у школьников в Джалал-Абадской области составляет всего 25 мкг/л, фактически приближаясь к критически низкому рубежу, вследствие чего частота зоба у школьников чрезвычайно велика — 70%. Анализ структуры распространенности йодного дефицита в Кыргызстане показал, что практически вся обследованная популяция (92—100% школьников) имела йодную недостаточность независимо от высоты населенного пункта над уровнем моря.

Одним из индикаторов тяжести йодного дефицита является концентрация ТТГ в крови у ново-

Таблица 1

Концентрация йода в моче у школьников 9—10 лет, проживающих в различных регионах Кыргызстана, и ее частотное распределение в зависимости от степени выраженности йодной недостаточности

Показатель	Бишкек	Ошская область	Нарынская область	Джалал-Абадская область
Концентрация йода в моче (медиана), мкг/л	30	45	47	25
Число детей (в %), имеющих содержание йода в моче менее 100 мкг/л	92	100	94	98
В том числе:				
0—19 мкг/л	28	10	30	73
20—49 мкг/л	39	50	40	16
50—99 мкг/л	25	40	24	11
100 мкг/л и более	8	-	6	-

Таблица 2

Уровень ТТГ в крови у новорожденных в зависимости от высотных зон республики

Концентрация ТТГ в крови новорожденных мЕд/л			
Низкогорье (Бишкек)	Среднегорье (Ошская область)	Высокогорье (Нарынская область)	Средний показатель по республике
5,71 ± 0,18 *n* = 86	10,95 ± 0,59 *n* = 39	13,10 ± 0,61 *n* = 30	8,46 ± 0,33 *n* = 155

рожденных. Согласно рекомендациям ВОЗ и ЮНИСЕФ [6], при адекватном йодном обеспечении частота случаев повышения ТТГ более 5 мЕд/л не должна превышать 3%.

Анализ средних показателей уровня ТТГ у обследованных новорожденных представлен в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что средние показатели уровня ТТГ новорожденных во всех регионах республики превышают 5 мЕд/л. В условиях низкогорья (Бишкек) у 60% новорожденных уровень ТТГ был выше 5 мЕд/л. В Ошской области (среднегорье), высокогорной Нарынской области у 97% новорожденных уровень ТТГ был выше 5мЕд/л, в том числе у 3% — более 20 мЕд/л. Следует отметить, что в последние годы в республике отмечены случаи рождения детей с выраженной клинической картиной эндемического кретинизма. С тех пор как в 1994 г. исследовательская группа из США выявила высокую распространенность (47—74%) концентрации ТТГ выше 5 мЕд/л в крови у новорожденных [5], ситуация существенно не изменялась. Указанные показатели заметно выше, чем в некоторых йоддефицитных районах России [3].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии выраженного йодного дефицита на всей территории Кыргызстана с преобладанием в южных областях республики, находящихся в Ферганской долине.

Осознавая медицинскую и социальную значимость ЙДЗ, в начале 2000 г. республика, первая из стран СНГ, приняла закон, определяющий систему государственных мероприятий по профилактике ЙДЗ на территории Кыргызстана. В качестве его основы было положено всеобщее йодирование пищевой поваренной соли для розничной торговли и пищевой промышленности. В настоящее время обеспеченность йодированной солью населения остается низкой — 25—30%, а качество не всегда удовлетворяет требованиям стандарта. В качестве неотложной меры с помощью ЮНИСЕФ в ряде районов республики у детского населения провели профилактику ЙДЗ с помощью фармацевтического препарата йодированного масла — липиодола.

Выводы

1. Текущее состояние обеспеченности населения йодом в Кыргызстане остается неудовлетворительным, особенно в южных областях республики.

2. Обеспеченность населения йодированной солью не превышает 25—30%, однако предпринимаемые правительством меры дают основание надеяться на то, что проблема профилактики ЙДЗ будет решена в ближайшие 2—3 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю.* // Тер. арх. — 1997. — № 10. — С. 1—3.
2. *Султаналиева Р. Б., Тухватшин Р. Р., Бонецкий А. А.* и др. // Наука и новые технологии. — 1997. — № 2. — С. 60—64.
3. *Суплотова Л. А., Губина В. В., Карнаухова Ю. Б.* и др. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 1. — С. 19—21.
4. *Delange F.* // Eur. J. Endocrinol. — Vol. 136. — P. 180—187.
5. *Sullivan K., May W., Nordenberg D.* et al. // J. Nutr. — 1997. — Vol. 127. — P. 55—58.
6. WHO, UNICEF, ICCIDD. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Programs Through Salt Iodization. — Geneva, 1994.

Поступила 19.10.2000

© И. Л. НИКИТИНА, Г. И. БИШАРОВА, 2003

УДК 616.441-006.5-008.921.5-008.64-053.2-07

И. Л. Никитина, Г. И. Бишарова

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ С ЭНДЕМИЧЕСКИМ ЗОБОМ В ЙОДДЕФИЦИТНОМ РЕГИОНЕ

Филиал Института педиатрии и репродукции человека НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (дир. — доктор мед. наук Г. И. Бишарова), Чита

Проведено обследование учащихся 2 школ Читы и села Нарын-Талача Читинской области. На обследованной территории имеет место легкая степень йодного дефицита с колебаниями медианы йодурии от 54 до 98 мкг/л.

Диагноз зоба подтвержден клиническим и ультразвуковым обследованием. В группе детей с эндемическим зобом (ЭЗ) в школе Читы (10 человек) проведено электроэнцефалографическое исследование с последующим визуальным и компьютерным анализом; в другой группе детей с ЭЗ в школе села Нарын-Талача (27 человек) проведено исследование познавательных процессов (памяти, внимания, логического мышления) согласно специальным психологическим методикам. Полученные данные сравнивали с соответствующими в контрольной группе, состоящей из здоровых детей сопос-

Pupils from 2 schools located in the town of Chita and in the village of Naryn-Talacha, Chita Region were examined. On the territory studied, there is mild iodine deficiency with median variations from 54 μg/l to 98 μg/l.

The diagnosis of goiter was verified by clinical and ultrasound studies. Electroencephalographic study followed by visual and computer analyses in a group of 10 children with endemic goiter (EG) at a Chita school; cognitive processes (memory, attention, logic thinking) were studied according to special psychological procedures in another group of 27 children with EG at a Naryn-Talacha school. The findings were compared with those in a control group consisting of healthy children of matched ages. The children with EG were found to have mild diffuse functional changes in the brain without signs of retarded morphofunctional

тавимых возрастов. У детей с ЭЗ выявлены легкие диффузные изменения головного мозга функционального характера при отсутствии признаков отставания морфофункциональной зрелости, а также нарушения корреляционной связи между электрофизиологическими параметрами. Перечисленные изменения оказалось возможным констатировать только при компьютерном анализе. При исследовании интегративной деятельности мозга в группе детей с ЭЗ выявлены значимые различия, а именно: снижение показателей механической памяти, объема и концентрации внимания, логичности мышления.

Проведенное исследование позволяет диагностировать неярко выраженные, легкие нарушения как познавательных процессов, так и функционирования мозговых структур, которые впоследствии могут определять уровень интеллекта, умственную работоспособность, т. е. социальные последствия йоддефицитной патологии.

maturity, as well as impaired correlations between electrophysiological parameters. The above changes could be stated only by using a computer-aided analysis. Studying the integrative activity of the brain in the group of children with EG revealed significant differences, namely: decreases in the parameters of mechanical memory, in the volume and concentration of attention, in the logicality of thinking.

The study makes it possible to diagnose mild impairments of both cognitive processes and the functioning of cerebral structures, which may subsequently determine the level of intellect, mental performance, i.e. social sequels of iodine deficiency.

Проблема йоддефицитных заболеваний попрежнему актуальна, это обусловлено прежде всего большим медико-социальным значением болезней этой группы. Учитывая специфическую зависимость ментальных процессов от уровня тиреоидных гормонов в крови, трудно переоценить вред, наносимый тиреоидной патологией интеллектуальному потенциалу общества. Помимо выраженных форм умственной отсталости дефицит йода обусловливает снижение уровня интеллекта всего населения, проживающего в зоне йодной недостаточности [5, 6].

Наиболее частым йоддефицитным заболеванием является эндемический зоб (ЭЗ). В изучении ЭЗ сохраняется ряд дискуссионных вопросов. Так, предметом продолжающихся исследований являются особенности психической деятельности детей с данной патологией [7], в том числе формирование познавательных функций (внимания, памяти, мышления и др.) как основы обучаемости ребенка. В то же время мало изучены электрофизиологические параметры при патологии щитовидной железы. В доступной литературе мы встретили единичное сообщение об изменениях электроэнцефалограмм (ЭЭГ) при токсическом зобе, указывающих на неспецифическое повышение церебральной возбудимости [12]. Нами не найдены данные о характере ЭЭГ при эутиреоидном ЭЗ.

Целью настоящего исследования явилось изучение нейропсихологических и нейрофизиологических особенностей детей с эутиреоидным диффузным зобом, проживающих в местности с дефицитом йода.

Материалы и методы

Обследование проводили на базе 2 школ Читы (Ш1) и села Нарын-Талача (Ш2) Карымского района Читинской области. Всего осмотрены 424 школьника. Затем сформировали группы детей для углубленного исследования. В группу Ш1 вошли 10 школьников в возрасте 7-10 лет, в Ш2 — 27 в возрасте 7—16 лет с ЭЗ I—II степени. Диагноз диффузного зоба верифицирован данными клинического и ультразвукового (УЗИ) исследований. У всех детей клинически констатировано эутиреоидное состояние. УЗИ проводили на аппарате "Aloka-210" (Япония) с линейным датчиком частотой 7 мГц. Объем щитовидной железы оценивали согласно нормативам F. Delange и соавт. [10]. Детям с ЭЗ в Ш1 проводили ЭЭГ на 8-канальном компьютерном электроэнцефалографе фирмы "Нейрософт". Регистрировались ЭЭГ затылочной, теменной, нижневисочной и лобной областей (электроды располагались по международной схеме 10—20) левого и правого полушарий с объединенным ушным электродом. Запись ЭЭГ проводили в состоянии покоя с проведением функциональных проб реакции активации и гипервентиляции. Для оценки ЭЭГ использовали визуальный анализ записи и компьютерный анализ в затылочных отведениях следующих параметров:

— индекс альфа (И-α)- и тета (И-ν)-ритма; это время (в %), в течение которого данная ЭЭГ-активность присутствует в данной эпохе ЭЭГ;

— частота альфа (Ч-α)- и тета (Ч-ν)-ритма; это количество полных циклов повторяющихся волн или комплексов, повторяющихся за 1 с; измеряется в Гц;

— мощность альфа (М-α)- и тета (М-ν)-ритма; это площадь под графиком спектральной плотности в пределах заданного ЭЭГ-ритма; измеряется в мкВ^2;

— амплитуда альфа (А(Max)-α)-ритма; это величина напряжения ЭЭГ-волн; измеряется от пика до пика и выражается в мкВ [4].

Контрольную группу составили 10 школьников сопоставимых возрастов без патологии щитовидной железы, не имевших в анамнезе нейроинфекций и травм головного мозга, синкопальных и судорожных приступов. Дети исследуемой и контрольной групп перед проведением ЭЭГ осмотрены невропатологом с констатацией отсутствия неврологической патологии.

Детям с ЭЗ в Ш2 проводили нейропсихологическое обследование с качественной и количественной оценкой познавательных процессов. Обследуемых опытной и контрольной групп разделили на две возрастные подгруппы: 7—11 лет и 12—16 лет. Оценку внимания проводили с использованием таблицы Шульте [1], механическую кратковременную память оценивали по квадрату Лурия [3], логическое мышление изучали с помощью методики Равена [2]. В качестве контроля приняты 15 детей

сопоставимых возрастов, не имеющих зоба, а также нарушений психического статуса. Все дети перед проведением тестирования осмотрены психиатром.

Концентрацию йода в моче определяли потенциометрическим методом с помощью ионселективного электрода "ЭКОМ-J". Йодурия определялась у детей (у 29 в Ш1 и у 51 в Ш2) в возрасте 7—12 лет для оценки йодной обеспеченности на территории обследования.

Для статистического анализа использовали *t*-тест Стьюдента и расчет коэффициента корреляции Пирсона [8].

Результаты и их обсуждение

Результаты электрофизиологического обследования учащихся школы Читы. Распространенность зоба у детей допубертатного возраста составила 9%; медиана йодурии — 98 мкг/л, что по стандартам ВОЗ [11] свидетельствует о йодном дефиците.

При визуальной оценке у 86,7% детей с ЭЗ ЭЭГ в пределах нормы. В фоновой записи альфа-ритм доминирует в теменно-затылочных отведениях с частотой 8,9 Гц, амплитудой до 50 мкВ, нерегулярный, слабомодулированный. Зональные различия сохранены. Тета-волны регистрируются диффузно, амплитудой до 30 мкВ. Реакция активации выражена, при гипервентиляции изменения адекватные. Очага патологической активности не выявлено. У 13,3% детей с ЭЗ ЭЭГ расценены как пограничные [4] с легкой дисфункцией неспецифических структур мозга. Альфа-ритм доминирует в центральных отведениях, нерегулярный, немодулированный. Отмечаются короткие вспышки билатеральных синхронных разрядов тета-волн в центральных и лобных отведениях, которые усиливаются во время гипервентиляции.

При компьютерном анализе выявлены статистически значимые различия по таким параметрам, как И-α, И-ν, А(Мах)-α у детей с ЭЗ по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Так, у детей с ЭЗ И-α и А(Мах)-α ниже ($p < 0,001$), вероятно, вследствие недостаточной функциональной активности коры головного мозга. И-τ у детей с ЭЗ выше ($p < 0,001$), чем в контроле, что свидетельствует о легких диффузных изменениях мозга функционального характера.

По Ч-α, Ч-τ и М-τ различий между группами опыта и контроля не выявлено ($p > 0,05$). Это можно объяснить сопоставимой морфофункциональной зрелостью головного мозга детей обеих групп [9].

Выявлено, что в контрольной группе имеется значимая прямая корреляционная связь между И-α и И-τ ($r = 0,54$; $p < 0,05$), а у детей с ЭЗ корреляция между этими параметрами практически отсутствует ($r = 0,19$). Таким образом, если у здоровых детей представленность альфа- и тета-ритмов в процентном соотношении взаимосвязана и изменяется предсказуемо, то у детей с ЭЗ эта связь утрачена, и изменения носят хаотический характер.

Результаты нейропсихологического обследования учащихся школы села Нарын-Талача. Распространенность зоба у детей допубертатного возраста составила 18,6%; медиана йодурии — 54 мкг/л, что соответствует легкой степени йодного дефицита.

Таблица 1

Сравнительная оценка параметров компьютерного анализа ЭЭГ у детей с ЭЗ и здоровых

Группа	И-α, %		Ч-α, Гц		М-α, мкВ²		А(Max)-α, мкВ		И-ν, %		Ч-ν, Гц		М-ν, мкВ²	
	левое	правое	левое	правое	левое	правое	левое	правое	левое	правое	левое	правое	левое	правое
Дети с ЭЗ	42,4 ± 7,79**	51,0 ± 6,8**	9,03 ± 0,14	8,9 ± 0,16	11,0 ± 2,55**	14,98 ± 2,84**	26,2 ± 2,83**	28,8 ± 2,53**	42,6 ± 7,99**	43,2 ± 8,4*	6,96 ± 0,25	6,7 ± 0,2	22,64 ± 4,45	26,25 ± 7,85*
Контроль	68,0 ± 6,0**	64,3 ± 7,37**	9,02 ± 0,12	8,96 ± 0,12	29,76 ± 7,88**	27,48 ± 6,34**	41,2 ± 3,81**	38,1 ± 3,88**	29,6 ± 6,19**	32,6 ± 6,71*	7,0 ± 0,24	6,89 ± 0.21	18,88 ± 3,88	19,48 ± 5,18*

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Таблица 2

Сравнительные результаты исследования механической памяти, внимания и логического мышления у детей школьного возраста с ЭЗ и здоровых

Группа обследованных, возраст	n	Переключение внимания (в с)					Число запомнившихся слов (в %)	Показатели логического мышления	
		1	2	3	4	5		очки	баллы
Дети с ЭЗ, 7—11 лет	14	79,4 ± 5,39	87,1 ± 6,45	99,93 ± 7,5	107 ± 9,0	123 ± 12,6	65,07 ± 3,87		
Здоровые дети, 7—11 лет	8	62,5 ± 7,01	74,8 ± 9,66	72,13 ± 9,86	71,9 ± 11,6	73 ± 12,5	81,25 ± 4,32		
Дети с ЭЗ, 12—16 лет	13	63,3 ± 5,49	67,5 ± 5,47	73,15 ± 6,99	72,2 ± 6,92	72,6 ± 8,2	64,15 ± 3,59	51,17 ± 10,38	2,5 ± 0,61
Здоровые дети, 12—16 лет	7	44,6 ± 4,78	43,9 ± 5,05	44,0 ± 4,82	44,4 ± 3,09	47,6 ± 5,07	80,86 ± 2,04	92,43 ± 8,96	4,86 ± 0,67

Примечание. Данные для здоровых и детей с ЭЗ имеют различия при $p < 0,001$.

Проведенное обследование позволяет оценить особенности познавательных процессов (памяти, внимания, логического мышления) у детей с ЭЗ.

В результате исследования объема механической кратковременной памяти было установлено, что у детей с ЭЗ показатели ниже по сравнению с аналогичными у здоровых сверстников ($p < 0,001$) как младшего, так и старшего школьного возраста (табл. 2). Данные изучения концентрации и способности к переключению внимания, логического мышления также представлены в табл. 2.

На выполнение всех 5 заданий дети с ЭЗ затратили значительно ($p < 0,001$) больше времени, что указывает в целом на замедление подвижности основных нервных процессов (возбуждения и торможения) [1]. Однако распределение временных параметров у большинства детей неоднородно. Время, требуемое на выполнение очередного задания, может непредсказуемо увеличиться или уменьшиться, что свидетельствует о большей сложности процессов переключения, а также снижении концентрации внимания. Ранее было показано, что у детей с ЭЗ теряются корреляционные связи между некоторыми параметрами, влияющими на биоэлектрическую активность мозга (И-α и И-ν). Возможно, выявленные изменения в исследовании внимания у детей с ЭЗ также можно связать с ослаблением высшей регуляции данной психической функции за счет нарушения имевшихся ранее корреляционных связей.

Дети контрольной группы на выполнение всех заданий затратили существенно меньше времени, причем темп выполнения заданий у большинства из них был равномерным.

Как дети с ЭЗ, так и их здоровые сверстники ошибок не допускали, что свидетельствует о хорошем самоконтроле и мотивации на качественное выполнение задания при сохранной работоспособности клеток головного мозга у обследуемых обеих групп.

В группе старших школьников мы изучали логичность мышления по тесту Равена, являющемуся одной из наиболее прогностических методик для исследования невербального интеллекта [2]. У детей с ЭЗ показатель мышления по данной методике был значительно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным у детей контрольной группы (см. табл. 2).

Подводя общий итог, надо отметить, что при ЭЗ у детей, несмотря на клинически эутиреоидное состояние имеют место легкие нарушения высшей психической и нервной деятельности, которые могут иметь неблагоприятное прогностическое значение для формирования интеллекта. Это подтверждает необходимость серьезного отношения к любой степени увеличения щитовидной железы и проведения своевременных мероприятий по ликвидации йодного дефицита.

Выводы

1. У детей с диффузным ЭЗ без клинической симптоматики нарушения функции щитовидной железы имеют место легкие диффузные изменения мозга функционального характера, выявляемые методом компьютерного анализа ЭЭГ.
2. Морфофункциональная зрелость головного мозга детей с ЭЗ соответствует возрастной норме.
3. У детей с диффузным эутиреоидным зобом, проживающих в йоддефицитной местности, имеет место снижение познавательных процессов (памяти, внимания, логического мышления), что может отражаться на их обучаемости.
4. Для оценки степени участия мозговых структур в формировании психической деятельности целесообразно проведение комплексного нейропсихологического и электрофизиологического обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас для экспериментального исследования отклонений в психической деятельности человека / Под ред. И. А. Полищука, А. Е. Видренко. — Киев, 1980.
2. *Ахмеджанов Э. Р.* Психологические тесты. — М., 1996.
3. *Блейхер В. М.* Экспериментально-психологическое исследование психических больных. — Ташкент, 1970.
4. *Зенков Л. Р.* Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. — Таганрог, 1996.
5. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: Метод. пособие / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1999.
6. *Кандрор В. И.* // Пробл. эндокринол. — 1999. — Т. 49, № 1. — С. 3—8.
7. *Таранушенко Т. Е.* Йоддефицитные заболевания у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
8. *Углов Б. А., Котельников Г. П., Углова М. В.* Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях. — Самара, 1994.
9. *Фишман М. Н.* Интегративная деятельность мозга детей в норме и патологии: электрофизиологическое исследование. — М., 1989.
10. *Delange F., Benker G., Eber O.* et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180—187.
11. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization WHO/NUT. 6. — Geneva, 1994. — P. 1—55.
12. *Leubusher H. J., Herrmann f., Hambsch K.* et al. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1988. — vol. 92, N 1. — P. 85—90.

Поступила 21.09.01

© С КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.98:578.828.6]-06:616.45-022:578.825.12]-036.1-091.8

О. А. Тишкевич, В. И. Шахгильдян, Ю. Г. Пархоменко

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО ПОРАЖЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Российский научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом (руководитель — акад. РАМН В. В. Покровский), инфекционная клиническая больница № 2 (главный врач В. А. Мясников), Москва

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) занимает одно из первых мест в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией. Многие вопросы морфологии ЦМВИ, взаимосвязь морфологических изменений в органах и клинических проявлений заболевания остаются малоизученными. Несмотря на тяжесть и высокую частоту цитомегаловирусного поражения надпочечников у больных ВИЧ-инфекцией, клинико-морфологические характеристики данной патологии в отечественной литературе рассмотрены крайне скупо. Цель настоящей работы состояла в определении морфологических особенностей цитомегаловирусного поражения надпочечников у больных ВИЧ-инфекцией и сопоставлении полученных данных с клинической картиной заболевания. С 1966 по 2000 г. проведено патологоанатомическое исследование 95 умерших взрослых больных ВИЧ-инфекцией, из которых 85 имели стадию ВИЧ-инфекции IIIB (СПИД). Цитомегаловирусная патология надпочечников выявлена у 42 пациентов. В статье дана морфологическая характеристика, указано на различную локализацию, характер и распространенность патологического процесса в надпочечниках. Полученные данные сопоставляются с клинической картиной заболевания. На основании проведенных клинико-морфологических исследований подчеркивается стадийность патологического процесса в надпочечниках с полным разрушением ткани органа при отсутствии адекватного лечения. Соотвественно указывается на необходимость при выявлении клинических и лабораторных признаков снижения гормональной функции коры надпочечников у больных манифестной ЦМВИ раннего проведения этиотропной и заместительной терапии, позволяющей остановить процесс на начальных стадиях своего развития.

Cytomegalovirus infection (CMVI) is high on the list of secondary diseases in patients with HIV infection. Many aspects of CMVI and a relationship of the morphological changes in the organs to the clinical manifestations of the disease remain to be less studied. Despite the severity and high rate of CMV-associated lesions in HIV-infected patients, data on the clinical and morphological characteristics of this pathology in the Russian literature are very scanty. The purpose of this study was to evaluate the morphological features of cytomegalovirus lesions of the adrenals in patients with HIV infection and to compare the findings with the clinical picture of the disease. In 1996 to 2000 an autoptic study was made of 95 deceased adult patients with HIV infection, 85 having its stage IIIB (AIDS). Adrenal CMV pathology was revealed in 42 patients. The paper presents morphological characteristics, points to the various sites, pattern, and extent of a pathological process in the adrenals. The findings are compared with the clinical picture of the disease. Based on their clinical and morphological studies, the authors emphasize the staging nature of a pathological process in the adrenals with a complete destruction of the organ's tissue if adequate treatment is absent. Accordingly, it is suggested that if the clinical and laboratory signs of lower hormonal function of the adrenal cortex are detected in patients with CMVI, it is necessary to perform early etiotropic and replacement therapy that may arrest the process at early stages of its development.

Отличительной чертой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у ВИЧ-инфицированных больных является генерализованный характер патологического процесса, каждая из локализаций которого имеет свои особенности морфогенеза и клиники [1]. На сегодняшний день многие вопросы морфологии ЦМФИ, взаимосвязь морфологических изменений в органах и клинических проявлений заболевания остаются малоизученными. Несмотря на тяжесть и высокую частоту поражения надпочечников цитомегаловирусной природы у больных ВИЧ-инфекцией, характеристика данной патологии в отечественной литературе не представлена. Во многих зарубежных работах указывается на отсутствие четкой связи между патоморфологическими изменениями в надпочечниках и клиническими признаками надпочечниковой недостаточности [2—5]. Авторы, указывая процент деструкции ткани органа, не упоминают о динамике и характере патологического процесса, лежащего в основе выявленного поражения.

Цель настоящей работы состояла в определении морфологических особенностей цитомегаловирусного поражения надпочечников у больных ВИЧ-инфекцией и сопоставлении полученных данных с клинической картиной заболевания.

Материалы и методы

С 1996 по 2000 г. нами проведено патологоанатомическое исследование 95 умерших взрослых больных ВИЧ-инфекцией, из которых 85 страдали различными вторичными заболеваниями и соответственно имели стадию ВИЧ-инфекции IIIB (СПИД), а у 10 больных — ВИЧ-инфекция была на стадии первичных проявлений (IIБ, IIВ), и они погибли от причин, не связанных с основным заболеванием. Больные наблюдались в МГЦ СПИДа (руководитель А. И. Мазус) на базе инфекционной клинической больницы № 2 Москвы.

Цитомегаловирусная патология надпочечников была выявлена у 42 пациентов, из них 40 (95,2%) мужчин и 2 (4,8%) женщины. Возраст больных составил от 10 до 75 лет (в среднем 36,3 ± 2,3 года).

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни больных данной группы.

Морфологическим подтверждением цитомегаловирусного поражения органов считали обнаружение в тканях цитомегалической трансформации клеток (световая микроскопия; окраска гематоксилином и эозином, по Романовскому—Гимзе). Природу морфологических изменений подтверждали выявлением ДНК цитомегаловируса в исследуемых тканях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При жизни больного основанием для постановки диагноза манифестной ЦМВИ служило наличие высокого титра ДНК цитомегаловируса в клетках крови (1:1000 (4+) и выше в 10^5 лейкоцитов). Качественное и количественное определение ДНК ЦМВ в крови и тканях пораженных органов осуществляли с помощью метода ПЦР (руководитель группы ПЦР-диагностики СНИЛЭП СПИД ст. науч. сотр. Г. А. Шипулин).

Пациентов с манифестной ЦМВИ обследовали на наличие маркеров других оппортунистических заболеваний (пневмоцистоза, туберкулеза, герпесвирусных и грибковых инфекций, токсоплазмоза).

Исследование иммунного статуса, в частности определение абсолютного и процентного содержания CD4+-лимфоцитов-хелперов, осуществляли с помощью моноклональных антител ("Becton Diskisan", США) методом непрямой проточной цитофлюорометрии (ст. науч. сотр. Л. В. Серебровская).

17 больных ЦМВИ получили этиотропное лечение цимевеном (ганцикловиром) по следующей схеме: терапевтический курс — 5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно в течение 21 дня с переходом на поддерживающий курс — 5 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно или 3 г/сут перорально.

Результаты и их обсуждение

У 42 пациентов поражение надпочечников было обусловлено ЦМВИ в качестве моно- или микстинфекции. Среди других вторичных заболеваний надпочечников в 9 случаях был диагностирован милиарный туберкулез, в 3 — токсоплазмоз, по 1 случаю — атипичный туберкулез, саркома Капоши и криптококкоз. Среди умерших пациентов с диагнозом СПИДа цитомегаловирусный адреналит имел место у 49,4% больных. Напротив, ни у одного из пациентов, имевших ранние стадии ВИЧ-инфекции и погибших от "случайных причин", патологии надпочечников не обнаружено. Среди пациентов с манифестной ЦМВИ патология надпочечников выявлена в 62,9% случаев.

Исходя из различной локализации патологических изменений, обусловленных ЦМВИ, в надпочечниках, мы разделили полученный материал на 3 группы. В 1-ю группу были включены 7 пациентов, у которых имело место поражение мозгового слоя органа. Ко 2-й группе мы отнесли 23 случая, где патологический процесс затрагивал мозговой слой и глубокие отделы коры. В 3-ю группы включили 12 случаев с цитомегаловирусным поражением всех слоев коры и мозгового вещества надпочечников.

При гистологическом исследовании в мозговом слое надпочечников у больных 1-й группы определяли очаговую и диффузную лейколимфоцитарную инфильтрацию, сопровождающуюся мелкими или обширными некрозами (рис. 1). Ткань чаще выгля-

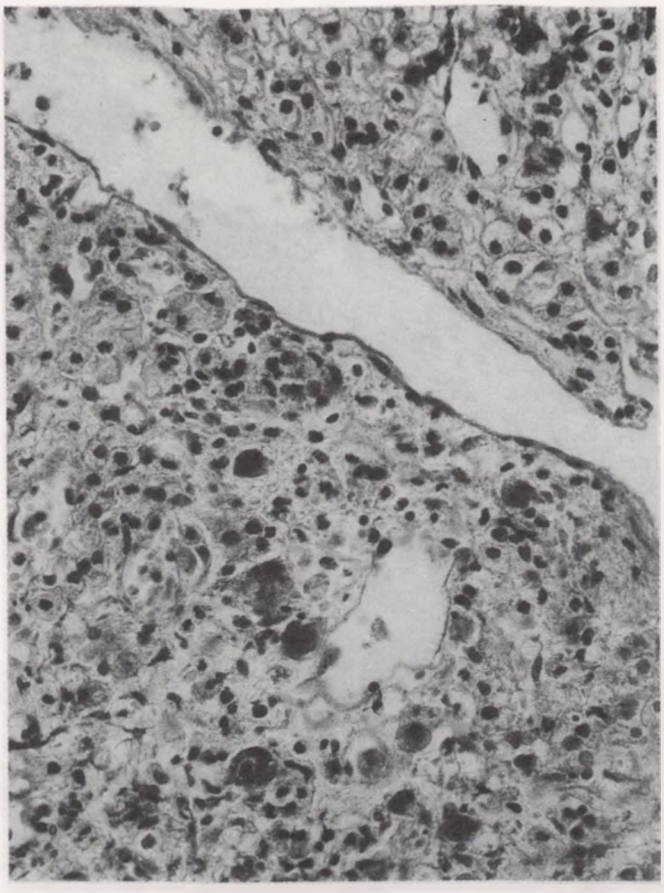


Рис. 1. Очаговая воспалительная инфильтрация, некрозы и типичные ЦМК в мозговом слое надпочечника.

Здесь и на рис. 2—5 окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

дела бесструктурной, иногда в виде контуров клеток в состоянии растворения и мелкозернистого распада. Среди некрозов и воспалительных инфильтратов выявляли отдельные или множественные цитомегалические клетки (ЦМК) с крупными внутриядерными включениями, разнообразных форм и размеров. Вены мозгового слоя из-за некрозов стенок были нечеткими и не всегда определялись; просветы и стенки сохранных сосудов содержали множественные ЦМК (рис. 2). В отдельных случаях мозговое вещество было деформировано тяжистой соединительной тканью, среди которой были островки сохранных клеток паренхимы и единичные "ареактивные" ЦМК. Только в 1 наблюдении типичные ЦМК располагались в мозговом слое рассеянно, без какой-либо воспалительной клеточной инфильтрации.

Изменения у больных 2-й группы имели схожий характер, проявляясь лейколимфоцитарной инфильтрацией мозгового слоя с полосчатым или сплошным распространением на сетчатую или даже пучковую зоны коры (рис. 3). Большая часть вещества мозгового слоя и глубоких отделов коркового была подвергнута деструктивным изменениям в виде цитолиза и мелкозернистого распада клеток. Среди клеточного детрита и воспалительных инфильтратов закономерно выявляли полиморфные ЦМК. В отдельных случаях инфильтра-

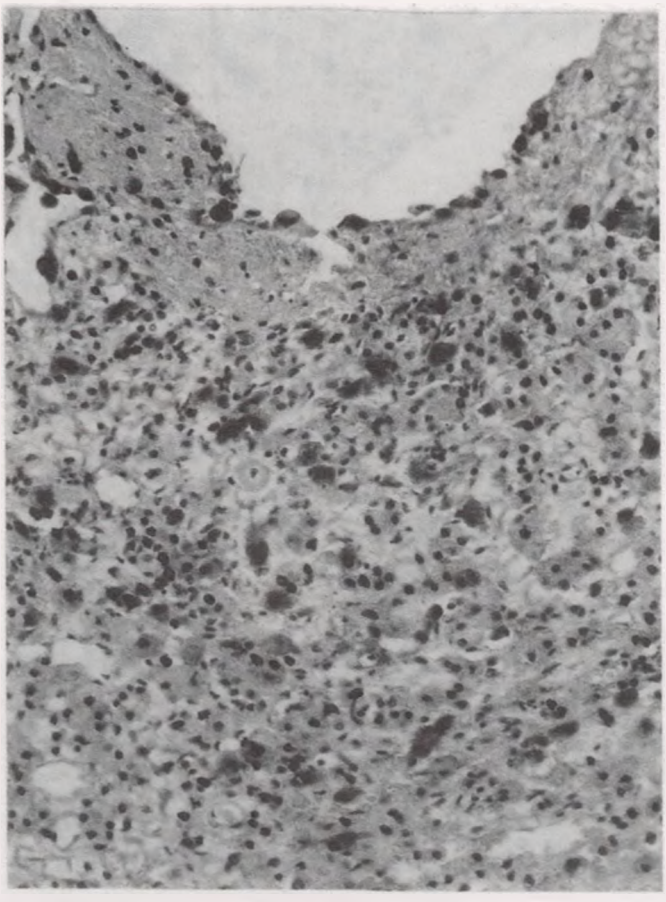


Рис. 2. Цитомегаловирусный венулит центральной вены, распространенные некрозы и цитомегаловирусная трансформация мозгового вещества надпочечника.

Ув. 250.

ция с некрозами, отеком и ЦМК-метаморфозом носила очаговый характер в виде разбросанных очажков в мозговом слое и сетчатой зоне коры. В большинстве сохранных клеток отчетливо определяли различной степени выраженности дистрофические изменения, мелкие очаги цитолиза и крупные участки с дискомплексацией клеток в разных отделах коры и мозгового вещества. Было отмечено резкое расширение просветов вен мозгового слоя с деструктивными изменениями стенок, пристеночными тромбами и ЦМК в эндотелии и просветах сосудов. Нередко значительная часть мозгового слоя и сетчатой зоны коры выглядела бесструктурной, пропитанной фибрином и лейколимфоцитарными инфильтратами. При окраске по Ван-Гизону выявляли соединительную ткань в виде прослоек, дающую выросты в нижние отделы коркового вещества. Среди разрастаний соединительной ткани встречались ЦМК и островки сохранившихся клеток с резко выраженными дистрофическими изменениями.

Материал 3-й группы представлен случаями поражения надпочечников с обширной лейколимфоцитарной инфильтрацией мозгового слоя, распространяющейся в виде полос на сетчатую, пучковую и клубочковую зоны коры, с захватом местами и капсулы. В зонах инфильтрации присутствовали некротизированная ткань в состоянии зернистого распада и отека, а также полиморфные ЦМК (рис. 4). Во всех случаях площадь поражения мозгового вещества преобладала. Из зон коркового вещества наиболее выраженные изменения отмечали в сетчатой и пучковой зонах. В них характер воспалительной инфильтрации с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов отличался от воспалительной реакции в мозговом веществе, представленной очаговыми лимфоплазмоцитарными инфильтратами и ЦМК. Было зафиксировано 7 случаев массивной лейкоцитарной инфильтрации всех отделов мозгового и коркового вещества надпочечников с некрозами большей части коры при сохранении лишь мелких островков дистрофически измененных клеток в пучковой зоне (рис. 5). Здесь же имело место обилие ЦМК как среди некрозов паренхимы, так и в некротизированных стенках крупных вен, капсуле и сосудах клетчатки. Два случая характеризовались фиброзом мозгового слоя, распространяющимся в виде выростов на всю кору. Среди фиброзной ткани определяли ЦМК, рассеянную или густую лимфоплазмоцитарную инфильтрацию, скопления фибробластов и гистиоцитов. Очажки лейкоцитарной инфильтрации с некрозами и ЦМК встречали лишь в сохранившихся группах клеток коры. Капсула надпочечников была утолщена, склерозирована и непосредственно переходила в

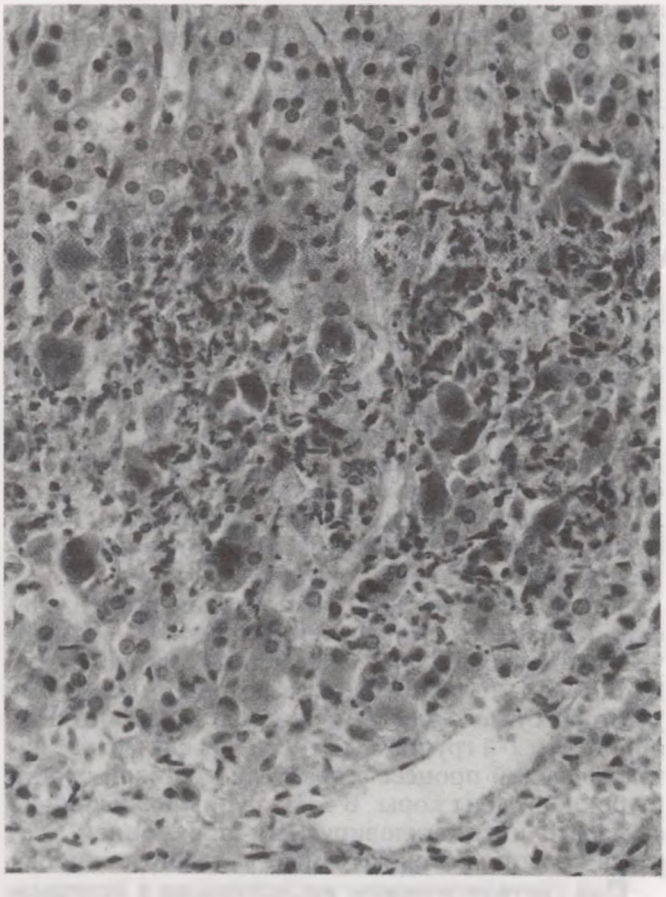


Рис. 3. Воспалительная инфильтрация, некрозы и цитомегаловирусная трансформация в мозговом слое и глубоких отделах коркового вещества надпочечника.

Ув. 400.

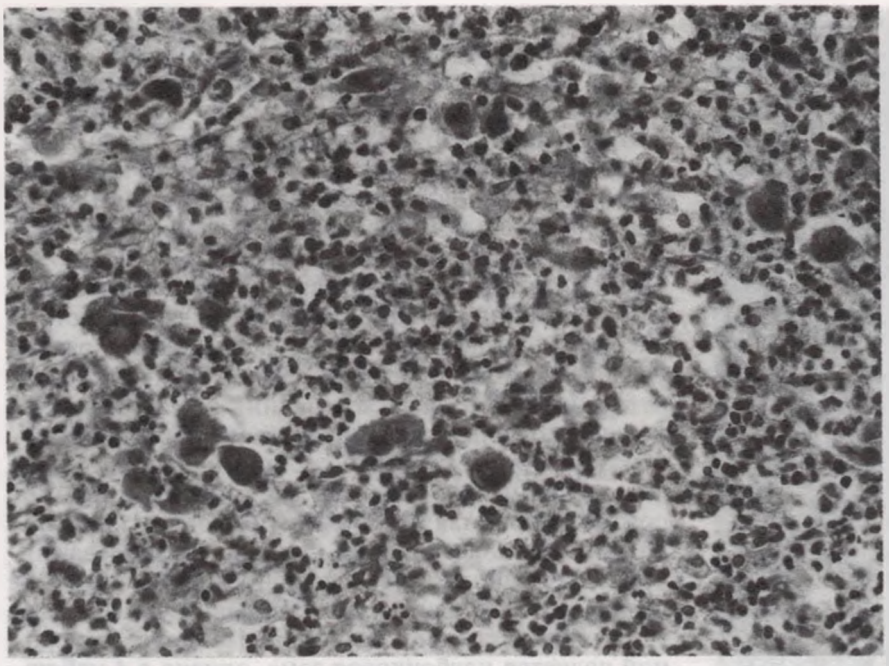


Рис. 4. Распространенная лимфолейкоцитарная инфильтрация и цитомегаловирусная трансформация коры надпочечника.

Ув. 400.

фиброзно-измененную клетчатку, где обнаруживали воспалительные инфильтраты и ЦМК в просветах и стенках сосудов.

Ретроспективный анализ клинических проявлений заболевания у ВИЧ-инфицированных больных с патологией надпочечников показал следующее. Все пациенты имели заключительную стадию ВИЧ-инфекции — IIIB (СПИД), глубокую иммуносупрессию со снижением в 92,9% случаев абсолютного количества CD4+-лимфоцитов — менее 50 кл/мм^3, в среднем 24,0 ± 0,2 кл/мм^3 (норма 600—1900 кл/мм^3) и относительного содержания — менее 5% (норма 35—65%). У 88,1% пациентов ЦМВИ носила генерализованный характер с поражением нескольких органов и систем. Помимо патологии надпочечников, имели место некротический ретинит (11 случаев), эрозивно-язвенные колит или энтероколит (11), эзофагит (9), гастрит (3), панкреатит (5), гепатит (3), интерстициальная пневмония (6), миокардит (6), некротический энцефаловентрикулит (8), полирадикулопатия (5), а также менингит, миелит, нефрит. У 5 больных, причиной смерти которых были иные оппортунистические заболевания, ЦМВИ проявилась только поражением надпочечников, и диагноз данной патологии был поставлен посмертно. Отметим, что эти пациенты при жизни имели более низкий титр ДНК ЦМВ в крови (1:10 (2+)— 1:100 (3+)).

У пациентов всех 3 групп независимо от преимущественной локализации патологического процесса в надпочечниках еще до развития клинически выраженных органных поражений (ретинита, колита, пневмонии и др.) имел место длительный (в среднем 3,2 ± 0,2 мес) продромальный период, характерными проявлениями которого были "немотивированное" повышение температуры тела, значительное снижение массы тела, существенное уменьшение аппетита, выраженная слабость, постоянная усталость. Лихорадочная реакция была ремиттирующего типа с повышением температуры тела не ниже 38°С (у 1/3 больных температура тела достигала 39°С). Потеря массы тела составляла не менее 10—15% от первоначальной массы пациентов. В ряде случаев масса тела снижалась на 15—20 кг.

На момент разгара заболевания цитомегаловирусной этиологии независимо от преимущественной клинической формы инфекции у пациентов отмечали следующие симптомы. Имела место ремиттирующего или неправильного типа лихорадка с повышением температуры тела в 90,5% случаев до 39—40°С. Снижение массы в 92,9% случаев достигало 20% и более массы тела, развивалась кахексия. Все больные обращали внимание на крайне выраженную общую слабость и мышечную слабость в нижних конечностях. В ряде случаев больные с трудом могли себя обслуживать. Снижение аппетита достигало степени анорексии. Четверть пациентов предъявляли жалобы на тошноту, у части из них была рвота, более половины больных имели расстройство стула. Пациенты отмечали нарушение сна, снижение настроения, ухудшение памяти, появление раздражительности, вялости, адинамии. У части больных зафиксирована ортостатическая гипотензия при нормальных цифрах артериального давления в покое. В последние дни жизни больных давление снижалось и в 71,5% случаев находилось в пределах 90—80/50—40 мм рт. ст., а в последние часы жизни оно падало до 60—50/40—30 мм рт. ст. с увеличением ЧСС до 110—130 в минуту. Гиперпигментация кожи, носившая генерализованный характер, была выявлена лишь в 2 случаях.

При проведении этиотропной терапии, в частности больным с цитомегаловирусным ретинитом, по окончании лечебного курса была зафиксирована не только положительная динамика со стороны сетчатки глаза по данным офтальмоскопии, но и нормализация температуры тела, повышение массы тела, значительное уменьшение слабости, появление аппетита, восстановление работоспособности пациента.

Поражение надпочечников следует отнести к числу частых патологий у больных СПИДом. Во всех наблюдениях патологический процесс имел двусторонний характер, причем в 7 (16,7%) случаях было отмечено обширное поражение надпочечников с почти полным разрушением паренхимы.

Несмотря на тяжесть и высокую частоту поражения надпочечников цитомегаловирусной природы у больных ВИЧ-инфекцией, в исследуемой группе клинический диагноз надпочечниковой недостаточности не был поставлен ни в одном случае. В то же время ретроспективная оценка картины за-

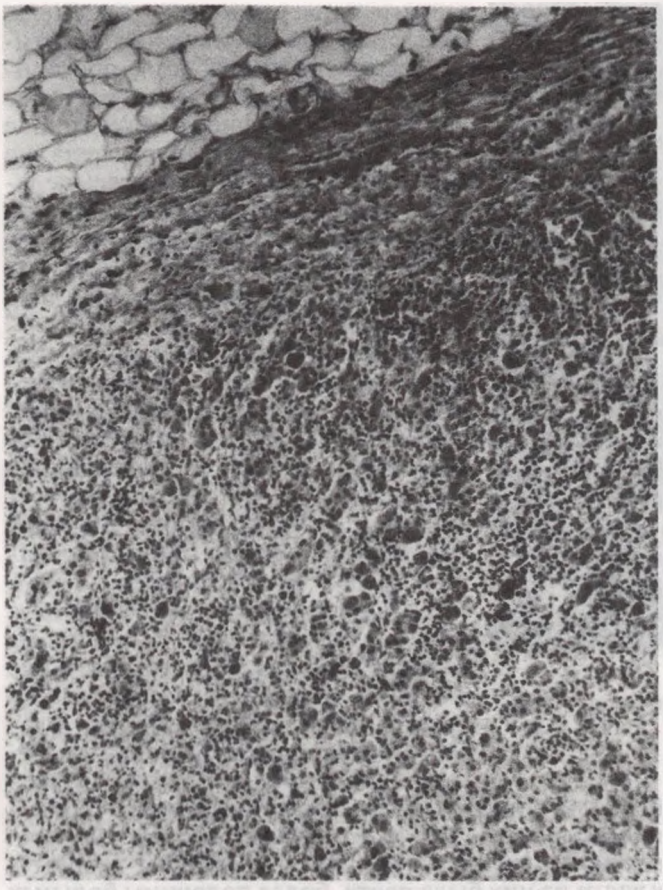


Рис. 5. Диффузная воспалительная инфильтрация, некрозы и цитомегаловирусная трансформация всех слоев надпочечника. Ув. 160

болевания у наблюдавшихся нами пациентов позволяла выделить симптомокомплекс, указывающий на возможную патологию надпочечников: прогрессирующая общая и мышечная слабость, значительное похудание, анорексия, гипотония в сочетании с нарушением работы кишечника и рядом психических отклонений. Основная причина, по которой столь классический комплекс клинических проявлений хронической надпочечниковой недостаточности не связывался с возможным поражением железы, состояла в наличии у больных интоксикационного синдрома, тяжелой клинически явной патологии других внутренних органов и в непроведении соответствующих диагностических тестов.

Согласно представленному материалу посмертных исследований, первичные изменения в надпочечниках всегда развиваются в мозговом слое и глубоких отделах коры, распространяясь от центра к периферии органа. Это доказывают наблюдения почти полного разрушения мозгового вещества надпочечника при относительной сохранности коры. Обращало на себя внимание постоянное специфическое поражение сосудов надпочечников, причем нередко патология затрагивала сосуды всех калибров, включая сосуды капсулы и окружающей надпочечник клетчатки. По нашему мнению, патологический процесс, связанный с ЦМВИ, начинался в мозговом слое и сетчатом слое коры органа распространенными некрозами стенок вен с тромбозом и цитомегаловирусной трансформацией эндотелия. В результате имело место очаговое или почти полное разрушение ткани, причем вены из-за массивных некрозов и воспалительной инфильтрации не контурировались, за исключением крупных и центральной, где изменения чаще всего проявлялись очаговыми некрозами стенок с наличием ЦМК в стенках или эндотелии. Наиболее характерным на ранних стадиях ЦМВИ является острое экссудативно-деструктивное воспаление, развивающееся под действием полиморфно-ядерных лейкоцитов. По мере разрушения паренхимы надпочечников и перехода процесса к фиброзным преобразованиям клеточный состав инфильтратов редеет и принимает характер мононуклеарного. Вероятно, клеточная реакция не полностью идентична на различных стадиях основного заболевания, что может зависеть от реактивности клеток, определяющих инициацию, а также дальнейшее развитие воспалительного процесса. Наиболее сохранной является клубочковая зона, однако в 4 наблюдениях было отмечено значительное повреждение и этой части коры как следствие прогрессирования специфического процесса у больных, не получивших этиотропного лечения.

До настоящего времени остается неясным, в какой период заболевания цитомегаловирусной этиологии развивается поражение надпочечников. Является ли адреналит одним из заключительных этапов болезни или данная патология имеет место еще в ранние сроки ЦМВИ, в период "предвестников" при развитии "немотивированной" выраженной слабости, повышенной утомляемости, резкого похудания.

Заключение

Две трети пациентов с манифестной ЦМВИ страдали патологией надпочечников, а у 1 больного развитие надпочечниковой недостаточности явилось непосредственной причиной его гибели. Поэтому при наличии у больного высокой концентрации цитомегаловируса в крови, а также соответствующих вышеперечисленных жалоб необходимо обращать внимание на повышение уровня калия, снижение уровня натрия и хлоридов в крови, а также проводить гормональное исследование для прямого подтверждения снижения функциональной активности надпочечников.

Данные гистологических исследований в указанных 3 группах больных демонстрируют последовательные стадии патологического процесса в надпочечниках с полным разрушением ткани органа при отсутствии адекватного лечения. Поэтому выявление клинических и лабораторных признаков снижения гормональной функции коры надпочечников у больных манифестной ЦМВИ требует как можно более раннего проведения этиотропной и заместительной терапии, которая позволит остановить процесс на начальных стадиях своего развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шахгильдян В. И.* Клинико-лабораторная характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
2. *Donovan D. S., Dluhy R. G.* // Endocrinologist. — 1993. — Vol. 1. — P. 227—232.
3. *Dore G. J., Marriott D. J., Duflou J. A.* // Aust. N. Z. J. Med. — 1995. — Vol. 25, N 5. — P. 503—506.
4. The Medical Management of AIDS / Eds M. A. Sande, P. A. Volberding. — 5-th Ed. — New York, 1997.
5. *Pulakhandam U., Dinccsoy H. P.* // Am. J. Clin. Pathol. — 1999. — Vol. 93. — P. 651—656.

Поступила 15.08.01

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© И. В. КОТОВА, А. П. КАЛИНИН, 2003

УДК 616.447-008.61-021.3-092

И. В. Котова, А. П. Калинин

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ (Лекция)

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу, при котором отмечается опухолевое поражение нескольких эндокринных желез.

В структуре МЭН выделяют три отличных друг от друга варианта: МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-2В. При МЭН-1 (синдроме Вермера) отмечаются гиперплазия околощитовидных желез (ОЩЖ) или аденома, островково-клеточные опухоли поджелудочной железы, аденома гипофиза.

При комбинированном изучении опухолевых карт и связей установлено, что генетический дефект при синдроме Вермера расположен в перицентрической области длинного плеча 11-й хромосомы (11q13). Когда происходит утрата 11-й хромосомой части генетического материала, селективно поражаются именно эндокринные клетки. Это приводит к их пролиферации, вследствие чего развивается неоплазия эндокринных желез.

МЭН-2А (синдром Сиппла) включает гиперплазию или аденому ОЩЖ, опухоль из парафолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ) (медулярный рак ЩЖ (МРЩЖ)) и феохромоцитому.

Генетическая основа синдрома Сиппла изучена недостаточно. По данным одних исследователей, происходит частичная делеция 20-й хромосомы, но это обнаруживается не у всех родственников. Другие авторы указывают на связь с локусом 10-й хромосомы. При МЭН-2А у многих пациентов описаны точечные мутации в RET-протоонкогенном кодировании для трансмембранной тирозинкиназы, чем можно объяснить неопластическую активность.

Для МЭН-2В характерны гиперплазия ОЩЖ или паратиреоаденома МРЩЖ, гиперплазия мозгового вещества надпочечников или феохромоцитома, мукозная невринома. При МЭН-2В более чем у 95% родственников выявлена мутация RET-проонкогена в кодоне 918 (экзон 16). Происходит кодирование замены метионина на треонин, в результате чего активизируется внутренняя тирозинкиназная часть такого же рецептора, как и при МЭН-2А.

Причины поражения нескольких эндокринных желез при МЭН являются предметом спора, несмотря на достаточно глубокие исследования в этой области. Многие из этих желез состоят из клеток, способных декарбоксилировать различные аминокислоты, превращая молекулы в амины или пептиды, которые действуют как гормоны и нейромедиаторы. Эти клетки классифицируются как APUD-клетки и, по мнению ряда авторов, имеют нейроэктодермальное происхождение (нервный гребешок). APUD-клетки содержат маркеры их общей нейроэндокринной природы, включая нейронспецифическую энолазу, синаптофизин и хромогранин А. Спустя длительное время после органогенеза неопластическое перерождение APUD-клеток завершается, возможно, из-за наследственной утраты опухольподавляющего гена и (или) мутации протоонкогена до миграции эктодермальных клеток в соответствующие ткани. Такая генетическая перестройка в ранних стадиях эмбрионального развития может объяснить сочетанные изменения в различных тканях (парафолликулярные С-клетки ЩЖ, клетки мозгового вещества надпочечников и экстраадреналовой хромаффинной ткани, клетки аденогипофиза, паратиреоциты). В последнее время APUD-теория находит все большее число сторонников.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) может быть трех типов: 1) спорадический; 2) семейный с МЭН-1 или МЭН-2; 3) семейный без МЭН (или семейный изолированный).

Семейный изолированный ПГПТ — редкое явление, поэтому таких больных часто включают в число пациентов с семейным ПГПТ в "рамках" МЭН или часто смешивают с доброкачественной семейной гипокальциурической гиперкальциемией. Семейный ГПТ без МЭН связывается с повышенным риском развития рака ОЩЖ. Семейный ПГПТ без МЭН практически всегда проявляется до 10-летнего возраста. Доказана связь между наличием ПГПТ и локусом на 11q13 (сходный или идентичный гену МЭН-1) у членов семей с семейным ПГПТ без МЭН. Однако эта клинически выраженная ассоциация не имеет связи с показателем ДНК на 11-й хромосоме, что свойственно для МЭН-1, и 10-й хромосоме, что характерно для МЭН-2.

ПГПТ является наиболее частым проявлением МЭН и наблюдается в 20—30% при МЭН-2А и реже при МЭН-2В. При МЭН-1 он отмечается более чем у 95% больных и является обычно первым проявлением. При МЭН-1, как правило, выявляется преимущественно диффузная гиперплазия ОЩЖ, а при МЭН-2А чаще всего встречаются аденомы ОЩЖ. Исследования 256 пациентов с ПГПТ в "рамках" МЭН-1 французско-бельгийской группой GENEM показали, что с 1985 по 2001 г. отмечается тенденция к увеличению числа гиперплазий ОЩЖ относительно аденом ОЩЖ. Больные с ПГПТ в "рамках" МЭН, как правило, моложе тех, у которых он наблюдается как самостоятельное заболевание. У больных с МЭН-1 к 40 годам заболеваемость ПГПТ достигает 100%.

Клинические проявления ПГПТ у пациентов с синдромом Вермера (МЭН-1) очень разнообразны и часто имеют сходство с таковыми при ПГПТ у пациентов без синдрома МЭН. У некоторых больных он протекает бессимптомно, в то время как у других наблюдаются усталость, нервозность, слабость, потеря аппетита, полиурия, полидипсия, камни в почках, нарушения костного метаболизма. Симптомы ПГПТ нередко маскируются симптомами, развивающимися при синдроме Золлингера—Эллисона, инсулиноме, акромегалии. С другой стороны, ПГПТ может спровоцировать ухудшение клинической картины различных заболеваний. Паратиреоидный гормон (ПТГ) стимулирует секрецию желудка и тем самым течение синдрома Золлингера-Эллисона становится более тяжелым. Уровни ПТГ, кальция плазмы крови и другие биохимические изменения у больных с наследственным ПГПТ такие же, как и у пациентов без МЭН.

Чувствительность лабораторных методов диагностики достигает 100%. С целью топической диагностики используют ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томогра-

фию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), талиево-технециевую сцинтиографию. Сочетание этих методов повышает точность диагностики до 90—95%.

При выявлении больных с ПГПТ всегда необходимо учитывать возможность его развития с "рамках" МЭН, данные о наследственном варианте ПГПТ и других эндокринных заболеваниях у их родственников. Сложность в том, что различные проявления МЭН могут появляться не одновременно, поэтому не у всех пациентов первоначально проявляются синдромы поражения всех эндокринных желез, вовлеченных в МЭН Частота поражения эндокринных желез при МЭН-1: ОЩЖ — 90—100%, поджелудочной железы — 80%, гипофиза — 65%, надпочечников — 36%, ЩЖ — 24%.

Частота, выраженность симптоматики ПГПТ у больных с МЭН-2А меньше, чем у пациентов с МЭН-1. У них ПГПТ обычно развивается после 30 лет и настолько редко, что не диагностируется. Основным в диагностике является выявление незначительной гиперкальциемии. Как правило, причина выявляется лишь при операции на ЩЖ, во время которой случайно обнаруживается одна или несколько увеличенных ОЩЖ.

Иногда ПГПТ развивается спустя годы после операции по поводу МРЩЖ. Клиника ПГПТ редко обнаруживается у пациентов, которые ранее подвергались тиреоидэктомии, поэтому некоторые исследователи утверждают, что имеет место фактор роста ОЩЖ, связанный с С-клетками ЩЖ, которые были удалены во время операции по поводу МРЩЖ.

Как и у больных со спорадическим ПГПТ, диагностика основывается на определении уровней общего и ионизированного кальция, фосфора, ПТГ в сыворотке крови, активности щелочной фосфатазы.

Лечение ПГПТ в "рамках" синдрома МЭН представляет большую сложность для хирургов, так как частота рецидивов ПГПТ в этой группе пациентов выше, чем в группе больных с ПГПТ, не связанным с МЭН-1. Среди пациентов со спорадическим ПГПТ в 85% обнаруживается единичная аденома ОЩЖ, а рецидив наблюдается достаточно редко. Установлено, что в некоторых аденомах изменен нормальной порядок хромосом, который связывает цикличный онкоген PRAD-1 и активизирует ген ОЩЖ. Частота же мутаций при МЭН-1, как уже указывалось, связана с наличием мутации 11-й хромосомы.

Как правило, у больных с ПГПТ, развивающегося в "рамках" МЭН, преобладает паратиреоидная гиперплазия. Следовательно, лечение должно быть направлено на удаление всех аномальных или потенциально аномальных ОЩЖ. У пациентов с МЭН-1 нередко имеют место дополнительные ОЩЖ.

Гиперкальциемия повышает секрецию желудка при синдроме Золлингера—Эллисона, развивающегося в "рамках" МЭН, поэтому паратиреоидэктомия должна предшествовать операции по поводу гастриномы.

Гиперплазированные ОЩЖ часто различаются между собой по размеру, поэтому хирург может принимать увеличенную ОЩЖ за аденому, а незначительно увеличенные гиперплазированные ОЩЖ за нормальные. Единственным методом дифференциальной диагностики в данном случае является гистологический анализ "нормальной" ОЩЖ у пациентов с "аденомой". Нераспознавание гиперплазии или дополнительных желез может привести к неадекватной операции и, как следствие, сохранению гиперкальциемии. Во время операции должны быть идентифицированы все четыре железы и проведен тщательный поиск добавочных желез, особенно в тимусе и околотимусной интиме.

Одну из удаленных ОЩЖ многие хирурги-эндокринологи подвергают криопрезервации у пациентов, которые подвергались почти полной или полной паратиреоидэктомии с целью аутотрансплантации, в случае, если разовьется гипопаратиреоз. Некоторые авторы рекомендуют радикальный подход к пациентам с МЭН-1 из-за частых рецидивов ПГПТ. Они настаивают на полной паратиреоидэктомии и даже тимэктомии, а также одномоментной паратиреоидной аутотрансплантации в предплечье для больных с синдромом Вермера. Вместе с тем имеются указания на то, что у больных, подвергшихся тотальной паратиреоидэктомии, после паратиреоидной аутотрансплантации через некоторое время все равно развивается послеоперационный гипопаратиреоз. С другой стороны, установлено, что свежая ткань ОЩЖ при одномоментной аутотрансплантации оказывается жизнеспособной в 92% наблюдений.

При криоконсервации функциональная активность сохраняется только в 67%. Следует подчеркнуть, что для проведения одномоментной аутотрансплантации необходима морфологическая верификация отсутствия злокачественных ОЩЖ, что возможно не во всех лечебных учреждениях. Преимущество криоконсервации также в том, что, так как никогда нельзя быть уверенным в удалении всех ОЩЖ, она позволяет производить аутотрансплантацию желез спустя то или иное время, если в этом все же возникает необходимость. Одномоментная аутотрансплантация и криопрезервация являются наиболее оптимальными методами в профилактике и лечении послеоперационного гипопаратиреоза Диссонансом являются сообщения, свидетельствующие о том, что паратиреоидэктомия и паратиреоидная аутотрансплантация далеко не всегда улучшают результаты операций по поводу ПГПТ, если он обусловлен гиперплазией ОЩЖ из-за того, что остаются нераспознанными эктопированные железы. Поэтому во время операции необходимо делать особый акцент на выявлении всех ОЩЖ как в местах типичного, так и нетипичного их расположения.

По мнению некоторых авторов, при одиночной аденоме ОЩЖ необходимо всегда проводить биопсию имеющих вид нормальных ОЩЖ противоположной стороны. Если после биопсии они не признаны патологическими и сохраняют жизнеспособность, удаляют только аденому и нормальную ОЩЖ на ее стороне. Считается, что этот подход, с одной стороны, уменьшает риск рецидива и, с другой, позволяет избежать гипопаратиреоза. Если же развивается рецидив, то, как правило, только с той стороны, на которой проводилась биопсия ОЩЖ.

Для проведения биопсии ОЩЖ необходима ювелирная хирургическая техника, так как при ее проведении трудно дозировать объем удаляемой ткани. Результатом травмы ОЩЖ при проведении биопсии могут быть кровоизлияние в ее ткань, повреждение сосудистой ножки, что впоследствии может привести к гипопаратиреозу. Даже если при биопсии удаляется лишь 1/10 ОЩЖ, нельзя исключить возможность развития ее гипофункции. И тем не менее при аденоме ОЩЖ операция должна заключаться в ее удалении и биопсии одной из других желез [2]. Превалирует точка зрения, согласно которой хирург должен оценить размер и цвет ОЩЖ и определить, какие ОЩЖ являются патологическими. Роль патологоанатома во время операции ограничивается идентификацией ткани ОЩЖ.

МРЩЖ в "рамках" этого МЭН-2А должен быть подтвержден или исключен на основании данных, полученных при определении уровня тирокальцитонина, а также по возможности данными, указывающими на наличие RET-мутации в 10-й хромосоме. Генетический скрининг проводят именно с целью выявления МРЩЖ. Это позволяет выполнить профилактическую тиреоидэктомию на стадиях, предшествующих опухолевому росту (диффузная С-клеточная гиперплазия). В случае выделения мутации RET-протоонкогена в лейкоцитах периферической крови при генетическом анализе можно быть уверенным в том, что в данном конкретном случае МРЩЖ является проявлением МЭН-2А или имеет семейный характер. При отсутствии мутации RET-протоонкогена в лейкоцитах ее наличие в самой опухоли указывает на спорадическую МРЩЖ. Если мутация отсутствует как в лейкоцитах, так и в самой опухоли, какого-либо заключения сделать невозможно.

Тиреоидэктомия рекомендуется тем пациентам, у которых выявлен RET-протоонкоген еще в возрасте 5 лет. МРЩЖ при МЭН-2А встречается крайне редко у лиц старше 40 лет

При МЭН-2А могут иметь место не только единичные или двойные аденомы ОЩЖ, но и гиперплазия ОЩЖ, поэтому тактика хирургического лечения ПГПТ такая же, как при МЭН-1. В случае гиперплазии ОЩЖ рекомендуют производить тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией ОЩЖ. Паратиреоидэктомия при МЭН-2А очень часто производится одномоментно с операцией по поводу МРЩЖ (тиреоидэктомия и лимфаденэктомия). В то же время существует точка зрения, согласно которой при МЭН-2А следует удалять только макроскопически увеличенные ОЩЖ, так как при этом варианте МЭН редки рецидивы ПГПТ, а органосохраняющая операция позволяет избежать послеоперационного гипопаратиреоза.

В том случае, если операция оказалась нерезультативной, обсуждается необходимость повторного хирургического вмешательства. Перед повторной операцией должно быть определено топографоанатомическое местоположение оставленных ОЩЖ по данным УЗИ, МРТ, КТ, сцинтиографии, тщательно ретроспективно изучены протокол операции и патоморфологическое заключение.

За пациентами с рецидивирующим и персистирующим ПГПТ необходимо длительное наблюдение не только в плане ПГПТ, но и возможного послеоперационного распознавания МЭН. Очень важным является обследование всей семьи тех пациентов, у которых выявлен наследственный ПГПТ, так как он, как правило, является первым проявлением МЭН-1. Так, во Франции создан национальный регистр пациентов с МЭН-1.

При МЭН-2А врачебное наблюдение должно продолжаться на протяжении всей жизни, особенно при наличии МРЩЖ и феохромоцитомы.

С открытием генетической природы МЭН стало возможным определять, какие члены семьи предрасположены к МЭН-1 или к МЭН-2А, а какие нет. Это позволяет избежать психологического напряжения и пожизненного врачебного наблюдения у отдельных индивидуумов. Пациентам, у которых имеется предрасположенность к данным заболеваниям, должно проводиться динамическое обследование.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Дедов И. И., Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. — М., 2000.

Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы: краткое руководство. — СПб, 2001.

Калинин А. П., Нурманбетов Д. Н., Лукьянчиков В. С. Первичный гиперпаратиреоз. — Бишкек, 1992. — С. 47—50.

Кузин Н. М., Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Руководство для врачей. — М., 2001.

Секреты эндокринологии: Пер. с англ. / Под ред. Ю. А. Князева. — СПб, 2001.

Bale E. F. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 109—115.

Benson L., Ljunghall S., Akertrom G., Oberg R. // Am. J. Med. — 1987. — Vol. 82, N 7. — P. 731—737.

Bonjer J. H., Bruining H. A. // Textbook of Endocrine Surgery / Ed. O. H. Clark. — Philadelphia, 1996. — P. 347—356.

Doris-Keller H., Dou S., Chi D. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1993. — Vol. 2. — P. 851—856.

Goudet P., Cougard P., Verges B. et al. // Wold. J. Surg. — 2001. — Vol. 25, N 7. — P. 886—890.

Faston D. F., Ponder B. A., Cummings T. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1989. — Vol. 44, N 2. — P. 208—214.

Huang S. M. // Textbook of Endocrine Surgery / Ed. O. H. Clark-Philadelphia, 1996. — P. 347—356.

Kraimps J. L., Duh Q. Y., Demeure M. et al. // Surgery. — 1992. — Vol. 112, N 3. — P. 1080—1087.

Kraimps J. L., Barbier J. // Textbook of Endocrine Surgery / Ed. O. H. Clark. — Philadelphia, 1996. — P. 381—384.

Minisola S., Scarnecchia L., Romgnoli E. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1992. — Vol. 15, N 3. — P. 483—489.

Prinz R. A., Gamvzos O. L., Sellu D. et al. // Ann. Surg. — 1981. — Vol. 193, N 4. — P. 26—31.

Santoro M., Carlomagno F., Romano A. et al. // Science. — 1995. — Vol. 267, N 2. — P. 381—383.

Thompson N. W. Surgical considerations in the MEN I syndrome // Endocrin Surgery Update / Eds N. W. Thompson, A. I. Vinik. — New York, 1983. — P. 144—148.

Veldius J. D., Norton J. A., Wells S. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 357—364.

Wells S. A., Farndon J. K., Dale J. K. et al. // N. Engl. J. Med. — 1976. — Vol. 295, N 5. — P. 57—61.

Wells S. A., Farndon J. K., Dale J. K. et al. // Ann. Surg. — 1980. — Vol. 192. — P. 451—458.

Поступила 10.04.02

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.453-008.1-053.1-036.1

Н. Ю. Калинченко, А. Н. Тюльпаков, В. А. Петеркова, Т. В. Семичева, М. Петер, В. Зиппель

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА P450c11 (11β-ГИДРОКСИЛАЗА): ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Детское отделение Эндокринологического научного центра РАМН, Москва; отделение детской эндокринологии детской клиники Университета Христиана-Альбрехтса, Киль, Германия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из энзимов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Общим в патогенезе данных состояний является снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

В настоящее время принято выделять 5 вариантов ВДКН: 1) дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия надпочечников, синдром Прадера); 2) дефицит 3β-стероиддегидрогеназы (3β-HSD), 3) дефицит CYP17 [P450c17, 17α-гидроксилаза/17, 20-лиаза] (синдром Беглиери); 4) дефицит CYP21 [P450c21, 21-гидроксилаза]; 5) дефицит CYP11B1 [P450c11, 11β-гидроксилаза]. Помимо указанных выше, известны и другие наследственные дефекты стероидогенных энзимов, которые, однако, не сопровождаются нарушением синтеза кортизола и гиперплазией коры надпочечников (дефицит CYP11B2, дефицит 5α-редуктазы и др.).

Дефицит P450c11 является наиболее распространенным после дефицита P450c21 наследственным дефектом стероидогенеза, составляя 5—8% всех случаев ВДКН [8]. Его встречаемость в популяции составляет приблизительно 1:100 000. Наиболее высокая распространенность отмечается в странах Средиземноморья [7].

У человека имеется две изоформы 11β-гидроксилазы, CYP11B1 (P450c11, 11β-гидроксилаза) и CYP11B2 (P450c18, P450aldo, или альдостеронсинтаза), отвечающих за биосинтез кортизола и альдостерона соответственно. P450c11 — это митохондриальный энзим, участвующий в превращении 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол. P450aldo (альдостеронсинтаза) участвует в 18-гидроксилировании и последующем окислении кортикостерона и кортизола в альдостерон и 18-оксикортизол.

При дефиците P450c11 нарушается синтез кортизола, что приводит к стимуляции секреции АКТГ и избыточной продукции предшественников, образующихся выше данного этапа стероидогенеза. Избыток дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью, ведет к задержке натрия, повышению артериального давления (АД) и подавлению активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, при недостаточности P450c11 происходит накопление предшественников андрогенов, что является причиной развития ложного женского гермафродитизма у девочек и преждевременного полового развития надпочечникового генеза у мальчиков.

Ниже мы приводим два клинических случая данной формы ВДКН, при которых диагноз был подтвержден как по результа-

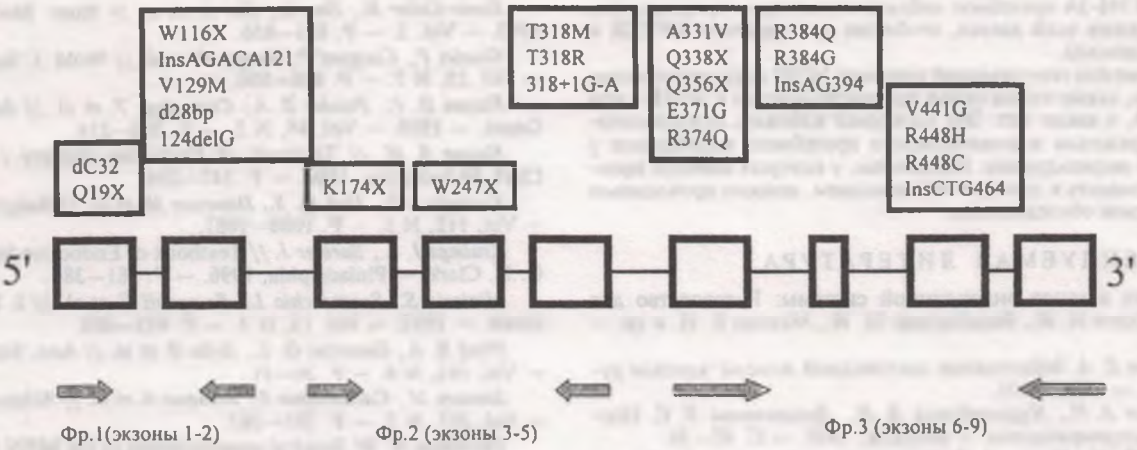


Рис. 1. Схема амплификации фрагментов гена CYP11B1 и мутации, выявленные в этом гене у больных с дефицитом 11β-гидроксилазы.

Фр. — фрагмент; ⇒ — расположение пар праймеров, использованных для ПЦР.

там системного (мультистероидного) исследования стероидов, так и при молекулярно-генетическом исследовании.

Мультистероидный анализ. Мультистероидный анализ с одновременным определением в плазме крови альдостерона, кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона, прогестерона, 17-ОН-прогестерона, 11-дезоксикортизола, кортизола, кортизона, андростендиона и тестостерона с помощью РИА после экстракции и выделения стероидов с помощью ВЭЖХ с использованием метода, разработанного W. Sippell и соавт. (1978) [5]. Мультистероидный анализ проводился в лаборатории отделения детской эндокринологии (зав. — проф. В. Зиппель) детской клиники Университета Христиана Альбрехтса (Киль, Германия).

Молекулярно-генетические исследования. Геномная ДНК была выделена из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью ПЦР были амплифицированы 3 фрагмента гена CYP11B1: фрагмент 1, включающий экзоны 1 и 2, фрагмент 2 — экзоны 3—5, фрагмент 3 — экзоны 6—9 (рис. 1). Последовательность олигонуклеотидов, использованных для амплификации, была опубликована ранее в работе P. White и соавт. [4]. Продукты ПЦР были секвенированы с помощью автоматического секвенатора ABI PRISM Model 310 ("Perkin Elmer", США).

Приводим клинические наблюдения.

Больной В., 9 лет. Поступил в детское отделение ЭНЦ РАМН с жалобами на ускорение физического развития и преждевременное половое созревание, объемное образование в левом яичке. Мальчик от близкородственного брака (родители — троюродные брат и сестра; рис. 2), от 3-й беременности, первых родов (1-я беременность закончилась медицинским абортом, 2-я — самопроизвольным выкидышем). Масса тела и рост при рождении не измерялись.

С рождения отмечено увеличение наружных гениталий, опережение сверстников в физическом развитии. В возрасте 6 лет появилось лобковое оволосение. При обследовании было выявлено: АД 120/60 мл рт. ст., костный возраст (КВ) на 15—16 лет, гипокалиемия (3,2 ммоль/л), натрий 133 ммоль/л. Содержание кетостероидов (КС) в моче 3,7 мг/сут (норма до 0,5 мг/сут). УЗИ надпочечников: незначительное увеличение левого надпочечника. УЗИ яичек: объемное образование придатка левого яичка. Признаки преждевременного полового развития расценены как клиническое проявление гормонпродуцирующей лейдигомы яичка, и ребенку было проведено оперативное удаление опухоли (гистологически — гормонпродуцирующая лейдигома без признаков озлокачествления). В возрасте 8 лет в связи с прогрессированием полового развития проведено дополнительное обследование: при компьютерной томографии (КТ) надпочечников — гиперплазия обоих надпочечников, опухолевидное образование левого надпочечника. УЗИ яичек: рецидив объемного образования левого яичка.

При поступлении в детское отделение ЭНЦ РАМН в возрасте 8 лет: рост 147,8 см. Телосложение маскулинное, кожа смуглая с гиперпигментацией сосков, наружных гениталий, в местах кожных складок. На лице и спине множественные acne vulgaris. АД 130—150/105—110 мм рт. ст. Половое развитие: Tanner 4 (P4G4), половой член 8 см, яички в мошонке, объем 10 мл, слева пальпируется дополнительное мягкоэластичное образование.

КВ на 16—16,5 лет. УЗИ надпочечников: гиперплазия надпочечников, оба неоднородной структуры. УЗИ яичек: размеры на 12—13 лет, в левом яичке на задней поверхности дополнительное образование пониженной эхогенности 1,2—0,8 см. УЗИ почек: патологических изменений не обнаружено.

Учитывая повышенное АД, двустороннюю гиперплазию надпочечников, повышенное содержание в крови предшественников продуктов 11β-гидроксилирования (см. таблицу) диагностировано: ВДКН, дефицит P450c11. Назначено лечение дексаметазоном.

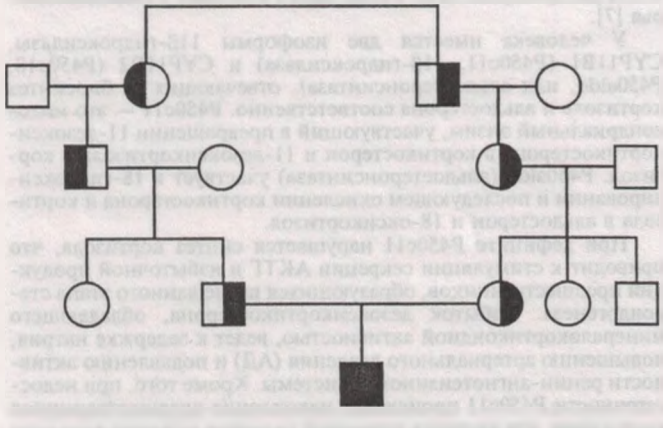


Рис. 2. Родословная больного В.

1 — гетерозиготное носительство мутации у лиц женского пола; *2* — гетерозиготное носительство мутации у лиц мужского пола; *3* — наш больной (гомозигота); *4* — члены семьи без мутации в этом гене.

Мультистероидный анализ плазмы

Стероиды (нг/мл)	Б-ной 1 (В. И.)	Б-ной 2 (Е. Д.)
Альдостерон	0,42 (0,01—0,3)	0,02 (0,01—0,3)
Кортикостерон	0,68 (0,10—9,4)	0,29 (0,10—9,4)
11-Дезоксикортикостерон	8,37 (0,02—0,46)	11,1 (0,02—0,46)
Прогестерон	1,8 (0,03—0,34)	1,77 (0,03—0,34)
17-ОН-прогестерон	19,7 (0,2—0,8)	5,0 (0,15—1,2)
11-Дезоксикортизол	58,0 (0,06—1,7)	47,3 (0,06—1,7)
Кортизол	144 (18,6—269,4)	< 1 (18,6—269,4)
Кортизон	1,0 (2,6—35,5)	1,0 (2,6—35,5)
Тестостерон	16,3 (0,4—2)	
Андростендион	84,0 (0,8—8)	

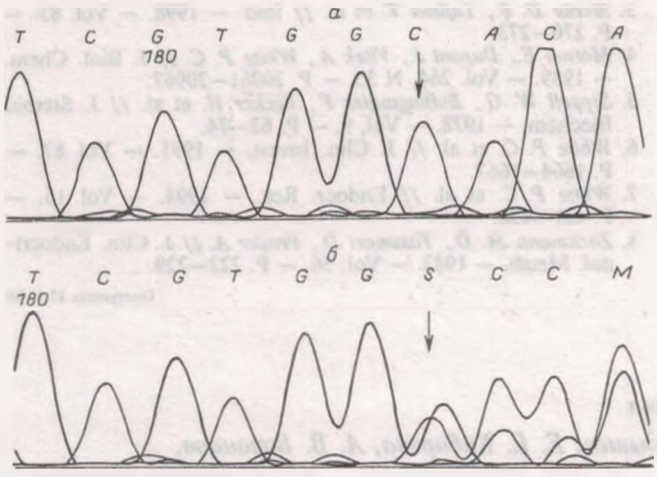


Рис. 3. Фрагменты нуклеотидной последовательности экзона 2 у больного В. И. (*а*) и его отца (*б*). Делеция одного нуклеотида в кодоне 124 (124delG). Родители оказались гетерозиготными носителями мутации.

метазоном в дозе 0,5 мг/сут под контролем АД, уровня электролитов в крови.

Больная Е., 13 лет. С рождения неправильное строение наружных гениталий: пениальная уретра, мошонкообразные половые губы, зарегистрирован в мужском поле. С 4-летнего возраста жалобы на ускоренное физическое развитие, потемнение кожных покровов, появление угревой сыпи на лице, оволосение на лобке, изменение тембра голоса.

Близкородственный брак родители отрицают, ребенок от 1-й, нормально протекавшей беременности, первых родов. При рождении масса тела 3800 г, рост 51 см.

При поступлении в детское отделение ЭНЦ РАМН в возрасте 4,9 года: рост 127,5 см, кожа смуглая, гиперпигментирована, АД 110/70 мм рт. ст. Половое развитие: Tanner 3 (B1, P3), степень вирилизации наружных гениталий Prader 4 (клитор гипертрофированный до 3 см, пениальная уретра, мошонкообразные половые губы).

При обследовании: кариотип 46, XX, КВ на 14—14,5 года. Гормоны в моче: 17-КС 21,7 мкмоль/сут, 17-ОКС 51,7 мкмоль/сут. Диагностирована ВДКН, гипертоническая форма. Паспортный пол ребенка изменен на женский, назначено лечение преднизолоном в дозе 0,75 мг/сут, произведена феминизирующая пластика наружных гениталий. Но в связи с тем, что прием глюкокортикоидов был нерегулярным, при повторном обследовании в 13 лет отмечено прогрессирование заболевания: маскулинное телосложение, кожные покровы смуглые, АД 140/80 мм рт. ст. Половое развитие: Tanner B3, P5, менархе отсутствовали.

УЗИ надпочечников: оба надпочечника гиперплазированы, неоднородной структуры, без объемных образований. УЗИ малого таза: размеры матки соответствуют возрасту, в яичниках мелкокистозные образования.

Через 3 нед после регулярного приема дексаметазона в дозе 0,75 мг/сут: АД 130/100 мм рт. ст. Тестостерон 0,45 нг/мл, 17-ОН-прогестерона 0,9 нг/мл, калий 4,9 ммоль/л. Были однократно менструалоподобные выделения.

Результаты мультистероидного анализа плазмы представлены в таблице. В обоих случаях выявлено значительное увеличение 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, прогестерона и 17-ОН-прогестерона. Для подтверждения дефицита P450c11, установленного на основании данных клинического и гормонального исследований, мы провели также молекулярно-генетический анализ гена CYP11B1, контролирующего синтез данного энзима.

В обоих случаях нами выявлены мутации гена CYP11B1.

В случае 1 проведен анализ ДНК как самого пациента, так и его родителей. У пробанда обнаружена гомозиготная мутация в экзоне 2 — делеция одного нуклеотида в кодоне 124 (124delG). Данная мутация приводит к сдвигу рамки считывания и формированию стоп-кодона в экзоне 3 (кодон 144), что предопределяет синтез укороченного белка. Родители оказались гетерозиготными носителями мутации (рис. 3). Данная мутация при дефиците P450c11 выявлена впервые.

В случае 2 анализировалась только ДНК пациентки. Выявлена гомозиготная мутация — вставка дополнительного триплета CTG (insCTG464) в экзоне 8 (рис. 4). Такой же молекулярный дефект был обнаружен ранее в семье иранских евреев, и по данным эксперимента in vitro было доказано, что эта мутация приводит к значительному снижению активности P450c11 [2].

Ген CYP11B1, кодирующий синтез P450c11, располагается на длинном плече хромосомы 8 (8q21-q22) на расстоянии приблизительно в 40 кв от гена CYP11B2, кодирующего синтез альдостеронсинтазы. Эти два функционально активных гена имеют в своем строении 95% гомологии, что обусловливает возможность конверсии между одинаковыми участками этих генов [7]. Вероятно, именно с конверсией между CYP11B1 и CYP11B2 связан обнаруживаемый в гене CYP11B1 полиморфизм [3], который, однако, в противоположность аналогичному процессу конверсии между гомологичными функционально активным геном CYP21A и псевдогеном CYP21P не приводит к нарушению синтеза белка [1] (как известно, большинство мутаций в CYP21A, обусловленные обменом гомологичных участков с псевдогеном, приводят к снижению функции P450c21). Ген CYP11B1 имеет длину примерно 7 кб и состоит из 9 экзонов [4]. Все найденные к настоящему времени мутации в этом гене находятся только в кодирующем регионе, преимущественно в экзонах 2, 6, 7 и 8 (см. рис. 1). В представленном нами молекулярном исследовании гена CYP11B1 наших пациентов мы описали уже ранее известную мутацию — вставку триплета CTG в кодоне 464 в экзоне 8, а также выявили новую мутацию в экзоне 2 — делеция одного нуклеотида в кодоне 124 (124delG), которая приводит к формированию стоп-кодона в экзоне 3 и, следовательно, к синтезу неполноценного белка.

Это первое в нашей стране описание случаев дефицита P450c11, подтвержденных по результатам мультистероидного анализа и молекулярно-генетического исследования. Возможно, дальнейшие исследования гена CYP11B1 позволят выявить новые мутации и особенности их распределения на территории России, что расширит наше понимание молекулярных основ дефицита P450c1.

Таким образом, использование мультистероидного анализа и молекулярно-генетических исследований позволяет в настоящее время точно локализовать уровень нарушения стероидогенеза. Идентификация мутации в данном случае является не только дополнительным методом для подтверждения диагноза,

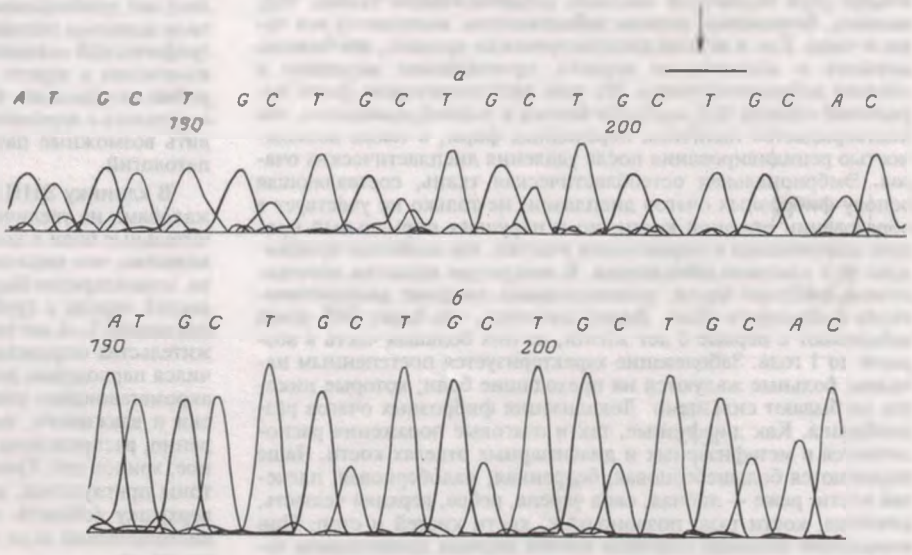


Рис. 4. Фрагмент нуклеотидной последовательности экзона 8 у больной Е. (*а*) и в контроле (*б*).

Вставка дополнительного триплета CTG в кодоне 464 в экзоне 8.

но и дает возможность при знании ее функциональной характеристики прогнозировать течение заболевания у каждого больного. Развитие молекулярных исследований при ВДКН позволит также осуществлять пренатальную диагностику при этих наследственных нарушениях стероидогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fardella C. E., Hum D. W., Rodriguez H.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 321—326.
2. *Geley S., Kapelari K., Johrer K.* et al. // Ibid. — P. 2896—2901.
3. *Merke D. P., Tajima T.* et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 83. — P. 270—273.
4. *Mornet E., Dupont J., Vitek A., White P. C.* // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 264, N 35. — P. 20961—20967.
5. *Sippell W. G., Bidlingmaier F., Becker H.* et al. // J. Steroid Biochem. — 1978. — Vol. 9. — P. 63—74.
6. *White P. C.* et al. // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 87. — P. 1664—1667.
7. *White P. C.* et al. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 421—438.
8. *Zachmann M. D., Tassinari D., Prader A.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 56. — P. 222—229.

Поступила 27.10.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.71-007.155-053.4+616.71-007.152-02:616.433-008.61]-036.1

А. И. Бухман, Л. К. Дзеранова, Б. А. Кадышев, Е. Е. Кибирева, А. В. Воронцов, Ю. В. Новолодская, Е. И. Марова

СОЧЕТАНИЕ ФИБРОЗНОЙ ДИСПЛАЗИИ И АКРОМЕГАЛИИ

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

Фиброзная дисплазия (ФД)—болезнь Яффе—Брайцева—Лихтенштейна — порок развития кости, связанный с замедлением, остановкой, реконструкцией и даже метаморфозом остеогенеза на определенной стадии эмбрионального развития, является сравнительно редким заболеванием костно-суставной системы. Среди более чем 120 000 больных с различной костной патологией, которые были обследованы в рентгенологическом отделении ЭНЦ РАМН на протяжении 38 лет, ФД встретилась лишь у 96 пациентов. Значительно чаще, естественно, встречалась детально изученная врачами и хорошо известная широкой медицинской общественности акромегалия. Оба заболевания связаны с определенными изменениями костно-суставной системы, и сочетание этих патологических процессов, безусловно, представляет интерес. В доступной нам отечественной и зарубежной литературе подобных случаев не зарегистрировано. В связи с вышеизложенным мы сочли целесообразным подробно рассмотреть особенности сочетания указанных заболеваний.

Начало ФД нередко относится ко времени первичного внутриутробного формирования костной ткани. В 1938 г. Лихтенштейн (цит. по [4]) определил сущность ФД, высказав мнение о том, что это изменения функциональных свойств клеточных элементов мезенхимы в процессе костеобразования, причем данные изменения передаются последующим генерациям эмбриональных клеток, т. е. процесс окостенения нарушается не на хрящевой (как при болезни Олье), а еще на мезенхимальной стадии (при первичной закладке соединительной ткани). ФД, являясь, безусловно, редким заболеванием, выявляется все чаще и чаще. Как и всякий диспластический процесс, это болезнь детского и юношеского вораста, протекающая медленно и обычно доброкачественно. Из всех диспластических форм поражений скелета ФД наиболее близка к новообразованиям, что подтверждается наличием переходных форм, а также возможностью рецидивирования после удаления диспластических очагов. Эмбриональная остеобластическая ткань, составляющая основу фиброзных очагов дисплазии, не только не участвует в образовании опорной кости, но и нарушает нормальный процесс окостенения в пораженном участке, что особенно приближает ее к костным неоплазиям. В литературе известна неостеогенная фиброма кости, развивающаяся на фоне диспластического фиброзного очага. Важно отметить, что более 50% детей заболевают в первые 6 лет жизни, из них большая часть в возрасте до 1 года. Заболевание характеризуется постепенным началом, больные жалуются на преходящие боли, которые никогда не бывают сильными. Локализация фиброзных очагов разнообразна. Как диффузные, так и очаговые поражения располагаются в метафизарных и диафизарных отделах кости. Чаще поражаются большеберцовая, бедренная, малоберцовая, плечевая кости, реже — лобная, свод черепа, ребра, верхняя челюсть, ключица, кости таза, позвоночник, кости кистей и стоп. При поражении больших участков костей первым проявлением заболевания являются переломы, которые повторяются и в конце концов становятся привычными. При диффузной форме преобладает, как правило, поражение подвертельной области бедренной кости, при очаговой монооссальной — диафиза большеберцовой кости. Искривление оси конечности и надломы объясняются мягкой консистенцией очагов патологической ткани (на разрезе ткань выглядит как "мякоть подсолнуха"). Остеогенная диспластическая ткань растет не по оси кости, а в сторону, занимая больший объем, чем компактная костная ткань. Исключительной особенностью ФД является либо преобладающая односторонность процесса, либо строгая симметричность. Особую форму составляет поражение ФД верхней челюсти в сочетании с полиоссальным диффузным поражением длинных трубчатых костей. Под названием костного леонтиаза ("костной львиности") — гемикраниоза — этот вид ФД описан в литературе [(цит. по 4)]. ФД как аномалия развития иногда сочетается с другими расстройствами. Яффе (цит. по [2]) причисляет к ним наблюдавшиеся случаи сочетания ФД с гипотиреозом, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, рудиментарной почкой, аортальным стенозом, врожденной атрофией зрительного нерва, множественными фибромиксоидными опухолями мягких тканей. А. И. Бухман [3] описал случай сочетания гемикраниоза с гигантизмом, Т. П. Виноградова (цит. по [4]) описала полиоссальную очаговую дисплазию в сочетании с множественными миксомами межмышечной клетчатки у 56-летнего мужчины. Стауффер (цит. по [4]) в 1941 г. сообщил о случае ФД скелета в комбинации с врожденной артериовенозной аневризмой. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили описания случая сочетания ФД с акромегалией. Подробно описывать акромегалию нет необходимости. Как известно, она обусловлена развитием аденомы гипофиза, при этом в костях развиваются гипертрофический остеопороз, экзостозы, гиперостозы, выраженные изменения в черепе, турецком седле. Остановимся более подробно на описании ФД на примере больного Д., у которого она сочеталась с акромегалией, и попытаемся впоследствии установить возможные патогенетические аспекты сочетания данных патологий.

В клинику ЭНЦ РАМН обратился больной Д., 31 года, с жалобами на увеличение размеров головы, кистей, стоп, незначительные боли в костях, головные боли, слабость. Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с детского возраста, неоднократно были переломы костей, с 5 лет отмечался рост костей черепа с грубой деформацией лобной кости справа, за последние 5—6 лет увеличился размер обуви, перчаток, по месту жительства определили повышение уровня гормона роста, лечился парлоделом до 15—20 мг/сут в течение года. Объективно: акромегалоидная внешность, кожные покровы обычной окраски и влажности, подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца в пределах возрастной нормы, тоны приглушены, имеется акцент II тона на аорте, I тона на верхушку (область проекции митрального клапана), мягкий систолический шум на верхушке. ЧСС 76 в минуту, АД 140/90 мм рт. ст.

При обследовании: общий анализ крови: Hb 144 г/л, эр. $4{,}4 \cdot 10^{12}$/л, цв. пок. 0,9, тр. $224 \cdot 10^{9}$/л, л. $3{,}6 \cdot 10^{9}$/л, н. 46%; э. 1%; лимф. 51%, мон. 43%; СОЭ 8 мм/ч; гематокрит 39,6.

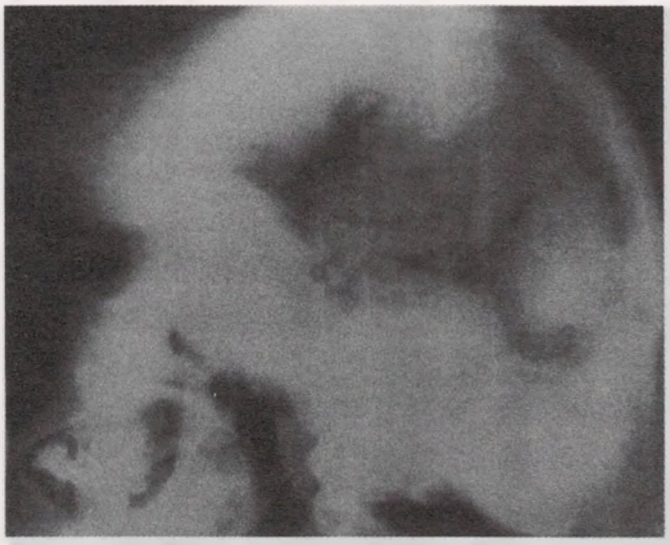


Рис. 1. Рентгенограмма черепа больного Д.

Общий анализ мочи: реакция кислая, относительная плотность 1016, белок, глюкозы нет, лейкоциты 3—4 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 75 г/л, глюкоза 6,6 мм/л, мочевина 6,3 мм/л, креатинин 56 мкм/л, билирубин 17,8 мкм/л, холестерин 5,6 мкм/л, ТРГ 1,9 мм/л, кальций 1,07 мм/л, фосфор 1,03 мм/л, щелочная фосфатаза 1560 ЕД/л. Гормоны крови: СТГ 53,9 нг/мл (норма 0,01—10 нг/мл), ПРЛ 134 мЕД/л (норма 60—510 мЕД/л).

Рентгенография черепа, левого бедра, левой половины таза выявила грубую деформацию костей данной локализации, особенно костей черепа, включая затылочную, лобную часть теменных костей, костей основания черепа, часть нижней челюсти с резкой остеосклеротически-остеопоротической перестройкой, утолщением костей. Стенки турецкого седла неровные, что обусловлено основным процессом. Заключение: ФД с преимущественным поражением костей черепа, наличием гемикраниоза (рис. 1, 2).

Толщины мягких тканей стопы 30 мм (норма до 22 мм), что соответствует проявлениям выраженной акромегалии.

МРТ головного мозга: на фоне резкого утолщения костей основания и свода черепа в проекции правой лобной пазухи определяется диспластический участок с неровными, нечеткими краями (размером 5,0 × 6,0 × 7,0 см). В хиазмально-селлярной области определяется объемное образование неправильной формы (размером 2,3 × 3,4 × 2,1 см), распространяющееся параселлярно в правый кавернозный синус, супраселлярно с компрессией хиазмы и деформацией дна III желудочка. Образование имеет однородную структуру. Желудочковая система не расширена, не деформирована. Субарахноидальные пространства не расширены. Стволовые структуры без особенностей. Заключение: МРТ-картина аденомы гипофиза с супра- и параселлярным распространением. Выраженный гиперостоз и деформация костей черепа (рис. 3).

На основании типичных жалоб, данных анамнеза, общего осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования больному Д. поставлен диагноз: ФД с преимущественным поражением костей черепа, наличием гемикраниоза; аденома гипофиза; акромегалия, активная стадия.

Диагноз ФД был подтвержден произведенной 05. 05. 00 в НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко бипсией костной ткани из затылочной области и гребня подвздошной кости слева. В этом же лечебном учреждении 25. 05. 00 произведена операция: удаление костного новообразования лобно-височно-орбитальной области и основания передней черепной ямки справа с декомпрессией канала правого зрительного нерва. Удаление аденомы гипофиза. Пластика костного дефекта палакосом (с гентамицином). В позднем послеоперационном периоде появились явления несахарного диабета. Уровень СТГ через 10 дней после операции 34 нг/мл.

Фотография больного до операции представлена на рис. 4.

ФД следует дифференцировать от костной формы болезни Педжета, наличие которой вначале ошибочно предполагали у больного Д. Несмотря на сходные признаки (дугообразная деформация костей, поражение костей черепа диспластического характера) для болезни Педжета характерны следующие особенности: 1) груботрабекулярная перестройка и спонгиозация кортикального слоя компактного вещества кости; 2) пучки костных балок в виде рамы по сторонам; 3) сужение и постепенное исчезновение костно-мозгового канала; 4) периостальные наслоения в виде козырька; 5) "хлопьевидный" рисунок компактного вещества.

При поражении костей черепа для болезни Педжета характерны следующие признаки: 1) платибазия (уплощение основания черепа, головной мозг выглядит "распластанным" на основании и задняя черепная ямка резко углублена вследствие прогибания затылочной кости, оседающей на заднюю дугу атланта); 2) базилярная импрессия (смещение верхней части позвоночника кверху основания черепа); 3) конвексобазия (все отделы основания черепа провисают вокруг внедрившегося эндокраниально позвоночника).

Все эти признаки отсутствуют у больного Д.

При ФД рисунок основного вещества кости проходит 3 стадии: 1) вид "тающего сахара", 2) кистообразование; 3) колбообразная деформация.

Патогенез болезни Педжета (фиброзная остеодистрофия) отличается от ФД тем, что развивается в постнатальном периоде и на срезах биоптатов обнаруживают вирусоподобные включения в ядрах остеокластов пораженной кости, которые выглядят как мелкие одноядерные клетки с темно-базофильным ядром, они впоследствии подвергаются аутолизу по ходу сосудистых каналов, в результате чего микроструктура кости имеет мозаичный вид — "вид пемзы".

Представленный клинический случай следует дифференцировать с синдромом Олбрайта (фиброкистозный остеит), для которого характерны следующие признаки: 1) патологическая пигментация кожных покровов в виде пятен кофейно-молочного цвета с "географическими" очертаниями, локализующимися на стороне поражения костей; 2) преждевременное половое развитие; 3) чаще поражаются лица женского пола, и наследование идет по рецессивному — Х-сцепленному с полом типу наследования. Этого также не наблюдается у больного Д.

Рис. 2. Рентгенограмма левой бедренной кости больного Д.

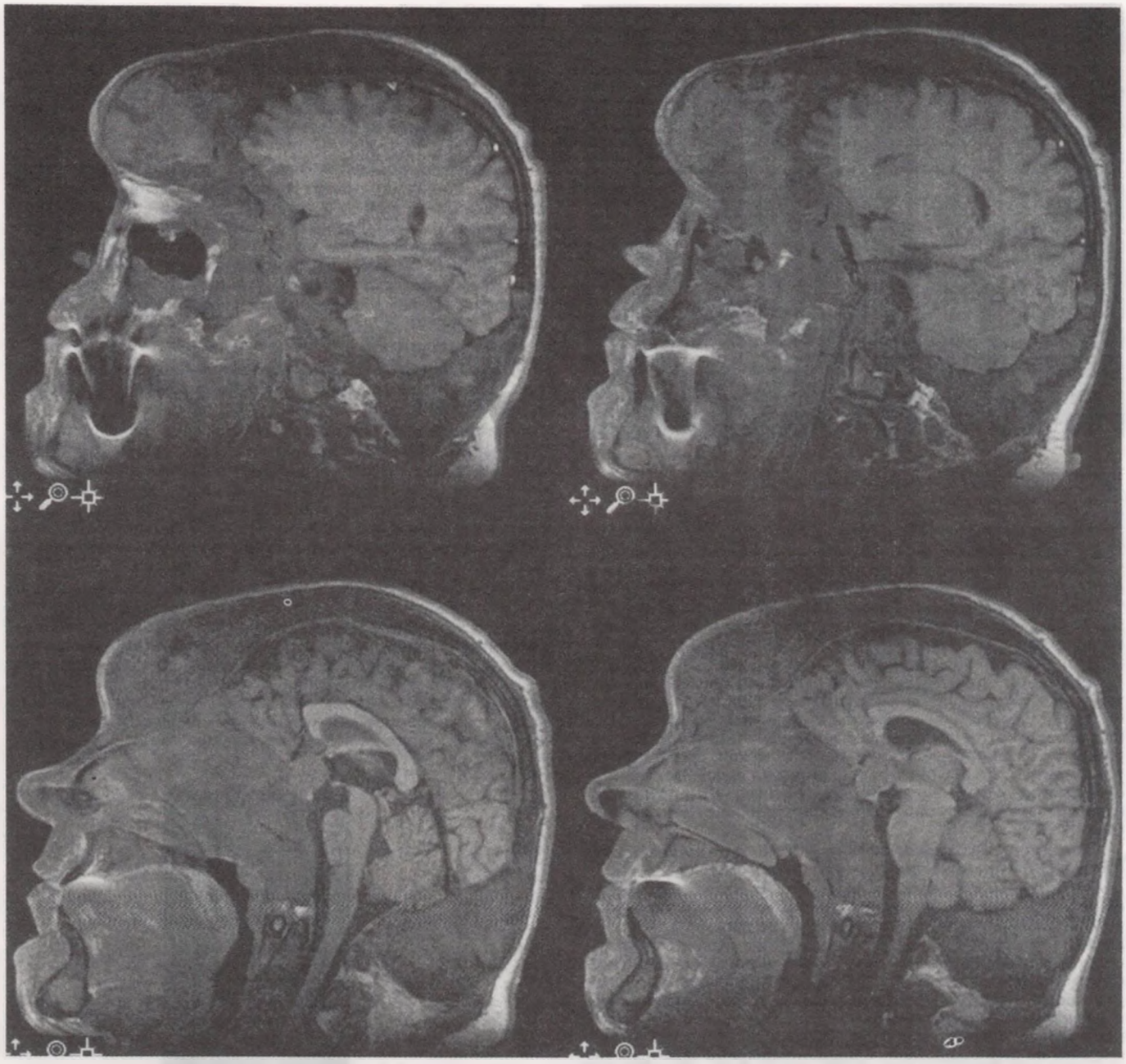


Рис. 3. МРТ головного мозга больного Д.

Дифференциальный диагноз можно проводить и с синдромом Маффуция, для которого характерны диспластические явления в костях с сопутствующим кожным гемангиозом.

Преимущественное увеличение размеров головы по сравнению с ростом кистей и стоп, наблюдавшееся с детства у больного Д., дает возможность дифференцировать данный клинический случай с синдромом Сотоса, для которого характерны следующие особенности: 1) вышеуказанная диспропорциональность в темпах роста головы и кистей со стопами в пользу роста первой; 2) антимонголоидный разрез глаз с наличием гипертелоризма; 3) преждевременное половое развитие.

Вышеизложенное исключает данный синдром у больного Д.

Как уже указывалось, ФД имеет дизонтогенетическую основу с нарушением развития мезенхимы. При локализации диспластического процесса в костях черепа, особенно в области лобной пазухи и турецкого седла, возможно вторичное вовлечение в процесс гипофиза. Конечно, это может быть чисто механическое воздействие, влекущее за собой повреждение передней доли гипофиза, а также как результат ответного влияния поврежденного аденогипофиза на костную ткань. Изложенное можно представить следующим образом: ФД в костях основания черепа вызывает как бы вторичное вовлечение аденогипофиза и повышение внутричерепного давления, что в сумме способствует формированию аденомы гипофиза, в результате чего возникает гиперсекреция СТГ, которая в свою очередь уже третично воздействует на кости скелета с усугублением имевшейся ранее ФД.

В литературе Ленсоном (цит. по [4]) описан случай редкой локализации ФД в костях черепа, симулирующий остеому, а также случай, когда очаги ФД в крыльях клиновидной кости деформировали турецкое седло, вызвали атрофию аденогипофиза, и на вскрытии при аутопсии были выявлены гиперплазия тимуса, атрофия гипофиза, аденома щитовидной железы, кистозные изменения в ткани обоих яичников (смерть наступила от коллапса на фоне недостаточности функции желез внутренней секреции).

В последние годы обсуждается гипотеза врожденного порока биосинтеза соединительной ткани на фоне аутоиммунных поражений. При иммунологическом обследовании больных ФД обнаружены повышенные титры Т-лимфоцитов-киллеров, В-

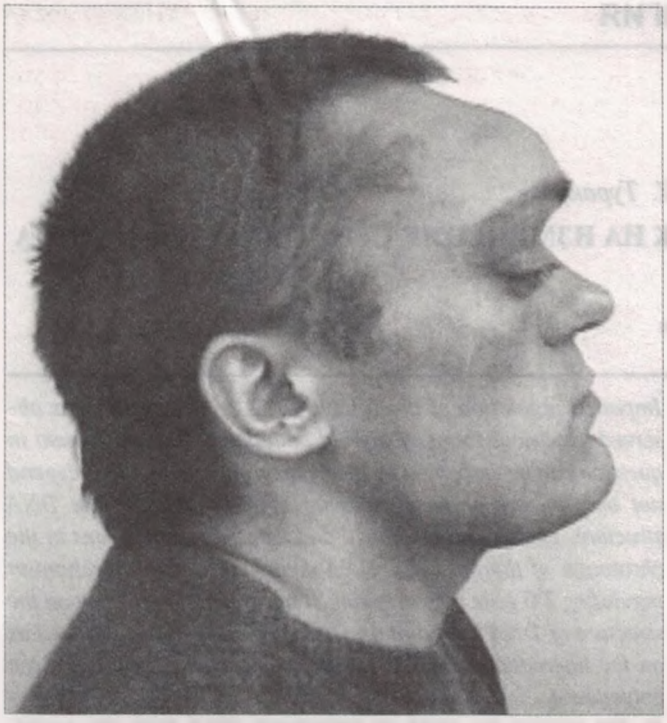


Рис. 4. Фотография больного Д. до оперативного лечения.

лимфоцитов и угнетенные клоны Т-лимфоцитов-супрессоров: "Феномен качелей" (угнетение клеточного звена иммунитета и стимуляция гуморального звена иммунитета) Происходит активизация АТ — образования к мезенхимальной строме эмбриона и впоследствии дисплазия.

Кроме того, известно, что сам гормон роста обладает иммуномодулирующими и нейропсихомодулирующими свойствами, которые активно проявляются в процессе эмбрионального развития при формировании иммунной системы, а поскольку при ФД изменения происходят на ранних стадиях эмбриогенеза, то уже внутриутробно и с момента рождения нарушается чувствительность тканей к гормону роста, поэтому повышенной чувствительностью к СТГ и можно объяснить более интенсивный рост именно головы и кистей со стопами по мере вовлечения в процесс гипофиза у больного Д. (патологическая парциальная врожденная гиперчувствительность к СТГ).

В 1995 г. Shindler (цит. по [1] отметил, что СТГ активизирует рост, созревание Т-лимфоцитов путем индукции генов и запуска особых сигнальных цитокиновых путей, а именно γ-интерферонов (γ-ИФН), интерлейкинов (ИЛ) 1—6, фактора некроза опухолей α-(ФНОα): СТГ-стимуляция γ-ИФН, ИЛ-6, ФНОα Экспериментально на кроликах Hong Wu и соавт. [цит. по 7] в 1996 г. доказана СТГ-иммуномодулирующая теория фактора синтеза и секреции СТГ не только аденогипофизом, но и эпителиальными клетками тимуса, мононуклеарными макрофагами, что может иметь место у больного Д., так как в клиническом анализе крови имеется моноцитоз: 1) абсолютный моноцитоз 43% (норма 2—9%) и абсолютное число моноцитов $1{,}548 \cdot 10^6$/л (норма $0{,}09—0{,}6 \cdot 10^6$/л); 2) абсолютная нейтропения 46% (норма 47—70%) и абсолютное число нейтрофилов $1{,}656 \cdot 10^6$/л (норма $2{,}0—5{,}5 \cdot 10^6$/л), что указывает на угнетение Т-лимфоцитов-супрессоров; 3) относительный лимфоцитоз 51% (норма 18—40%) и абсолютное число лимфоцитов $1{,}836 \cdot 10^6$/л (норма $1{,}2—3{,}0 \cdot 10^6$/л), что указывает на активацию Т-лимфоцитов-киллеров.

Данные сдвиги лейкоцитарной формулы свидетельствуют о наличии у больного иммунных нарушений — "феномена качелей".

Таким образом, больной Д. имеет классические проявления как акромегалии, так и ФД.

В хронологически-патогенетическом аспекте первично диспластическое поражение костей в эмбриогенезе через генетический дефект иммунологического надзора, АТ-образование к мезенхимальной строме эмбриона.

Гипотетически можно предположить, что поражение гипофиза носит вторичный характер из-за деформации турецкого седла за счет преимущественного поражения ФД костей черепа и парциальной врожденной гиперчувствительности к СТГ на фоне аутоиммунного внутриутробного порока развития соединительной ткани.

Учитывая иммуномодулирующие свойства СТГ, нельзя исключить третичное ответное воздействие гормона роста на диспластически измененную костную ткань в условиях его повышенной секреции при сопутствующей акромегалии через каскад иммунологических реакций (выработки ИЛ 1—6, ФНОα, γ-ИФН).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аклаев И. Г.* // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 3—9.
2. *Блунк В.* Детская эндокринология: Пер. с нем. — М., 1981. — С. 220—237.
3. *Бухман А. И., Некрасова Н. Н.* // Пробл. эндокринол. — 1986. — № 4. — С. 54—55;
4. *Волков М. В.* Болезни костей у детей. — М., 1974. — С. 563—602.
5. *Петров Р. В., Хаитов Р. М.* // Иммунология. — 1995. — № 2. — С. 4—5.
6. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989.
7. *Ярилин С. Я.* // Иммунология. — 1997. — № 5. — С. 7—14

Поступила 05. 10. 00

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-092-07

Д. А. Кадырова, Г. М. Артыкбаева, Я. Х. Туракулов

ВЛИЯНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК НА ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ХРОМАТИНА ПРИ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Институт биохимии АН Республики Узбекистан

При различных формах тиреоидной патологии наблюдается нарушение регуляции экспрессии гена тиреоглобулина (ТГ). Это нарушение лучше всего объясняется транскрипционными событиями, которые зависят не только от первичной последовательности нуклеотидов в структуре ДНК, но и от структурно-функциональных изменений в хроматине клеток щитовидной железы. Механизмом, регулирующим транскрипцию гена ТГ, является метилирование ДНК. Метилирование ДНК существенно влияет как на структуру самой ДНК, на ДНКазачувствительные участки, так и на взаимодействие ДНК с различными белками, включая РНК-полимеразу.

ДНКаза I-гиперчувствительность метилированного хроматина в ядрах клеток щитовидной железы при диффузном токсическом зобе по выходу гидролизованной ДНК из ядер составила 10%, в то время как ДНКаза I-гиперчувствительность неметилированного хроматина в изолированных ядрах — 50%. При узловом эутиреоидном зобе ДНКаза I-гиперчувствительность метилированного хроматина составляла 7%, а неметилированного — 10%. Гиперчувствительность неметилированного хроматина в изолированных ядрах при врожденном зобе равна нулю.

Изучение РНК-полимеразной активности ядер из клеток щитовидной железы под влиянием метилирования показало значительное уменьшение синтеза РНК независимо от вида патологии.

Impaired regulation of thyroglobin (TG) gene expression is observed in various forms of thyroid pathology. The impairment in question can be explained by the transcription events that depend not only on the primary sequence of nucleotides in the DNA structure, but also on structural and functional alterations in the chromatin of thyroid cells. DNA methylation is the mechanism regulating TG gene transcription. It has a significant effect on the structure of DNA itself and on DNAase-sensitive sites, as well as on the interaction of DNA with various proteins including RNA polymerase.

In the context the yield of hydrolyzed DNA from the nuclei, DNAase I-hypersensitivity of methylated chromatin in the nuclei of thyroid cells was 10% while that of non-methylated chromatin in isolated nuclei was 50%. In nodal euthyroid goiter, DNAase I-hypersensitivity of methylated chromatin was 7% and that of non-methylated one was 10%. In congenital goiter, the hypersensivity of non-methylated chromatin in the isolated nuclei was 0.

An investigation of the RNA-polymerase activity of thyroid cellular nuclei under the influence of methylation indicated a substantial decrease in RNA synthesis irrespective of the type of an abnormality.

Выявление факторов, определяющих потенциально активное состояние генов и обеспечивающих активацию их транскрипции, чрезвычайно важно для понимания механизмов регуляции генов. В связи с этим необходимо выявление особенностей структуры функционально различных участков хроматина. В большинстве случаев нарушение регуляции экспрессии гена тиреоглобулина (ТГ) лучше всего объясняется транскрипционными событиями, которые зависят не только от первичной последовательности нуклеотидов в структуре ДНК, но и от структурно-функциональных изменений в хроматине клеток щитовидной железы. Механизмом, регулирующим транскрипцию гена ТГ, является метилирование ДНК. Метилирование ДНК существенно влияет как на структуру самой ДНК, на ДНКаза-чувствительные участки, так и на взаимодействие ДНК с различными белками, включая РНК-полимеразу.

Изменения структуры хроматина, выявляемые ДНКазой I, по-видимому, формируются вслед за изменением картины метилирования, т. е. опосредованное метилирование, связанное с изменением структуры хроматина 5'-области гена ТГ, возможно, делает его компетентным к транскрипции.

В данной статье было проведено изучение влияния метилирования на ДНКаза I-гиперчувствительность и РНК-полимеразную активность хроматина ядер клеток щитовидной железы при патологии.

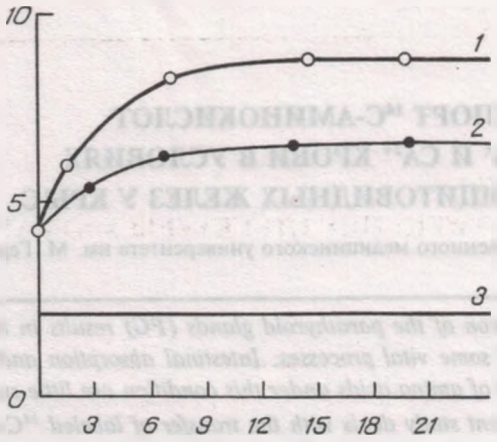
Материалы и методы

Использовали щитовидные железы людей, удаленные во время операции в лаборатории тиреоидной патологии Института эндокринологии Минздрава Республики Узбекистан.

Ядра из клеток щитовидной железы выделяли осаждением их в 0,25 М сахарозе, содержащей 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ дитиотрейтола (ДТТ), 10 мМ трис-HCl pH 7,5 (буфер А), и дальнейшей очисткой их путем наслоения на раствор 2 М сахарозы в буфере А (24 000 об/мин, 1 ч, ротор "SW-27 Beckman"). Во все буферные растворы добавляли фенилметилсульфонилфторид (ФМСФ) до концентрации 1 мМ. Ядра после плотной сахарозы отмывали буфером А.

Реакция гомологичного метилирования с использованием ДНК-метилаз содержала следующие компоненты: 25 мкг ядерной ДНК щитовидной железы, 100—200 мкг ДНК-метилазы, 7,5 мк/Ки 5 метил-^{3}H-аденозинметионина, 150—250 мкл инкубационного буфера, содержащего 10 мМ трис-HCl pH 7,5, 5 мМ ЭДТА, 1 мМ ДТТ, 0,2 мМ ФМСФ, 10% глицерина. Объем инкубационной пробы составлял 0,3 мл. Смесь инкубировали 6 ч при 37°С. По окончании реакции метилирования ДНК осаждали 5% ТХУК, осадок переносили на мембранный фильтр, промывали 5% ТХУК и этанолом, затем измеряли радиоактивность на счетчике "Mark-III".

Для определения ДНКаза I-чувствительности проводили обработку ядер ДНКазой I (2000 Ед/мг, "Serva") в следующих условиях: ядра (1 мг ДНК) суспендировали в среде, содержащей 0,25 мМ сахарозы, 3 мМ $MgCl_2$, 0,3 мМ $CaCl_2$, 10 мМ NaCl, 1 мМ ДТТ, 1 мМ ФМСФ, 10 мМ трис-HCl pH 8,6, инкубировали при 4°С в течение 5 мин с различными концентрациями ДНКазы I (от 0,1 до 100 Ед/мл) или с фиксированной концентрацией фермента (20 Ед/мл) при 37°С в течение 15 мин. Гидролиз ДНК останавливали переводом проб в ледяную кислоту с добавлением ЭДТА до конечной концентрации 10 мМ. Смесь центрифугировали и в супернатанте определяли количество гидролизованной ДНК, а также величину ^{3}H-радиоактивности, просчитывая ее на счетчике "Mark". Концентрацию ДНК в ядрах определяли по Бартону [1], а также спектрофотометрически, принимая, что



ДНКаза-гиперчувствительность метилированного хроматина ядер клеток щитовидной железы.

1 — диффузный токсический зоб; *2* — узловой эутиреоидный зоб; *3* — врожденный зоб.
По оси ординат — гибридизуемость (в %); по оси абсцисс — время инкубации с ДНКазой I (в мин).

20 Ед $Д_{260}$ в 0,1% растворе додецилсульфата натрия соответствует 1 мг ДНК в 1 мл.

Общую РНК-полимеразную активность метилированных ядер определяли в среде, содержащей в объеме 0,25 мл следующие компоненты: 60 мМ трис-HCl pH 7,5, 1 мМ $MgCl_2$, 5 мМ $MnCl_2$, 1 мМ ДТТ, 200 мМ $(NH)_2SO_4$, АТФ, ГТФ, УТФ по 0,4 мМ, 0,01 мМ ^{3}Н-ЦТФ (13,4 мкКи/моль) и суспензию клеточных ядер (100—150 мкг ДНК). Время инкубирования при 30°С составляло 30 мин. Реакцию останавливали охлажденной 10% ТХУК. Осадки собирали на миллипоровые фильтры, промывали их небольшими порциями 5% ТХУК, 5% пирофосфата натрия, этанола и подсчитывали ^{3}Н-радиоактивность.

Результаты и их обсуждение

Изучение особенностей метилирования гена ТГ показало, что модификации подвергается 5'-концевой цитозин и более длинные последовательности состава 5'-CCGG-3', и деметилирование этого участка коррелирует с экспрессией гена ТГ, т. е. между метилированием ДНК и экспрессией гена ТГ существует обратная корреляция. Появление в хроматине участков, гиперчувствительных к ДНКазе I, связано с транскрипционной активностью. В связи с этим было интересно изучить влияние метилирования ДНК на ДНКаза I-гиперчувствительность хроматина ядер клеток щитовидной железы при тиреоидной патологии.

ДНКаза I-гиперчувствительность метилированного хроматина в ядрах клеток щитовидной железы при диффузном токсическом зобе по выходу гидролизованной ДНК из ядер составила 10%, в то время как ДНКаза I-гиперчувствительность неметилированного хроматина в изолированных ядрах — 50%. При узловом эутиреоидном зобе ДНКаза I-гиперчувствительность метилированного хроматина составляла 7%, а неметилированного — 10%. Гиперчувствительность неметилированного хроматина в изолированных ядрах при врожденном зобе равна нулю (см. рисунок).

РНК-полимераза выполняет исключительно важную функцию: запускает процесс реализации генетической информации с соответствующих ДНК и осуществляет регуляцию активности генов на уровне транскрипции. Было изучено влияние метилирования ДНК на РНК-полимеразную активность ядер клеток щитовидной железы.

Общая РНК-полимеразная активность ядер из клеток щитовидной железы под влиянием метилирования была изучена при узловом эутиреоидном и диффузном токсическом зобе. Результаты этих исследований представлены в таблице.

РНК-полимеразная активность изолированных ядер клеток щитовидной железы ($M \pm m$)

Патология	Нормальные ядра	Метилированные ядра	Нормальные ядра	Метилированные ядра
	^{3}Н-УМФ, имп/мин		%	
Диффузный токсический зоб	1800 ± 24	700 ± 12	100 ± 12	40
Узловой эутиреоидный зоб	1000 ± 48	200 ± 26	82 ± 16	10,5

Из представленных данных видно, что под влиянием метилирования происходит значительное уменьшение биосинтеза РНК независимо от вида патологии. Нами показано уменьшение активности РНК-полимеразы ядер клеток щитовидной железы под влиянием метилирования.

Таким образом, показано наличие обратной корреляции между уровнем метилирования ДНК и генной активностью, т. е. повышение уровня метилирования ДНК сопровождается потерей сверхчувствительности к ДНКаза I-участкам, уменьшением активности РНК-полимеразы и блоком транскрипции.

В хроматине ядер клеток щитовидной железы было обнаружено 2 района, гиперчувствительных к ДНКазе I, в 7 т. п. н. в сегменте 5'-фланкирующих последовательностей гена ТГ. ДНКаза-чувствительность может возникать вследствие взаимодействия с ДНК-связывающими факторами [3]. Однако другие механизмы также могут принимать участие в формировании этого измененного свойства хроматина. Среди них первое место занимают суперспирализация [4] и метилирование [5]. При изучении взаимосвязи между экспрессией гена ТГ и его метилированием показано, что чувствительные к метилированию сайты, расположенные в 5'-фланкирующей области гена, гиперметилируются при раке щитовидной железы, в то время как при диффузном токсическом зобе наблюдается недометилирование этих сайтов [2].

Деметилирование гена ТГ является сигналом, детерминирующим возможность его экспрессии. В целом это относится в основном к состоянию 5'-области гена. Последовательности ДНК, соответствующие ДНКаза I-гиперчувствительным сайтам, демонстрируют свойства транскрипционного гена-усилителя. При гиперметилировании эти участки теряют свойства гена-усилителя. Метилирование и деметилирование обеспечивает стабильное изменение структуры гена и играет важную роль в регуляции генной активности.

Выводы

1. Показано наличие обратной корреляции между уровнем метилирования ДНК и активностью гена при тиреоидной патологии.

2. Под влиянием метилирования ДНК происходят уменьшение активности РНК-полимеразы и блок транскрипции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бартон К.* Методы исследования нуклеиновых кислот. — М., 1970. — С. 7—9.
2. *Berlingier M. T., Mosti A. M., Avvedimento V. E.* et al. // Exp. Cell. Res. — 1985. — Vol. 163. — P. 277—283.
3. *Hansen S., Christophe D., Vassart G.* // Arch. Physiol. Biochem. — 1995. — Vol. 94, N 1. — P. 1322—1329.
4. *Komanes T.* // Rev. Biochem. — 1992. — Vol. 51. — P. 93—121.
5. *Libert P., Vassart G.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 134. — P. 1109—1116.

Поступила 04.01.02

© Р. С. БАБЛОЯН, 2003

УДК 616.447-008.64-07:616.153.466-073.916-092.9

Р. С. Баблоян

ВСАСЫВАНИЕ В КИШЕЧНИКЕ И ТРАНСПОРТ ^{14}C-АМИНОКИСЛОТ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ БАЛАНСА ИОНОВ NA^+ И CA^{2+} КРОВИ В УСЛОВИЯХ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ФУНКЦИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У КРЫС

Научно-исследовательский центр Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци

При недостаточности функции околощитовидных желез (ОЩЖ) в организме нарушается ряд жизненно важных процессов.

Процессы всасывания в кишечнике и транспорта аминокислот в ткани в условиях недостаточности функции ОЩЖ изучены недостаточно.

Настоящее исследование посвящено изучению перехода меченных ^{14}C-аминокислот из кишечника в кровь и в ткани паратиреопривных крыс.

У белых крыс-самцов массой 120—140 г электрокоагуляцией вызывали недостаточность функции ОЩЖ и на 5—6-й день после операции в желудок вводили смесь эквимолярных количеств меченных ^{14}C-аминокислот с удельной радиоактивностью 240 мКи/мМ (Чехия) из расчета 50 мкКи на 100 г массы животного. Время экспозиции составило 45 мин.

Уровень радиоактивности в крови и тканях измеряли на спектрометре СЛ-42221 ("Рош-Биоэлектроник", Франция). Данные выражали в импульсах на 1 г сырой ткани в минуту.

Количество Na^+ и Ca^{2+} определяли ионселективным методом на анализаторе "Microlite" ("Kone", Финляндия).

Выяснилось, что в условиях недостаточности функции ОЩЖ нарушается баланс ионов Na^+—Ca^{2+}, увеличивается переход меченных ^{14}C-аминокислот из кишечника в кровь на 86,4%, из крови в печень на 22,9%, в почки на 38,1%, в сердце на 55,3%, в селезенку на 73,5%.

Наблюдаемое повышение концентрации меченных ^{14}C-аминокислот в крови и тканях паратиреопривных крыс, по-видимому, объясняется усилением пассивной диффузии и механизмов, ответственных за транспорт аминокислот, под влиянием изменения баланса ионов Na^+—Ca^{2+} в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

Malfunction of the parathyroid glands (PG) results in impairments of some vital processes. Intestinal absorption and tissue transport of amino acids under this condition are little studied.

The present study deals with the transfer of labeled ^{14}C-amino acids from the intestine to blood and tissue of parathyroid-malfunctioned rats.

In albino male rats weighing 120-140 g, electrocoagulation was used to induce PG malfunction and on days 5-6 after surgery a mixture of equimolar quantities of labeled ^{14}C-aminoacids with a specific radioactivity of 240 mCu/mM (Czechia) at the rate of 50 μCu per 100 g of animal weight was administered into their stomaches. The exposure lasted 45 minutes.

The radioactivity in the blood and tissues was measured on a SL-42221 spectrometer (Roche-Bioelectronic, France). The readings were expressed in impulses/g of raw tissue per min.

The content of Na^+ and Ca^{2+} was assayed by the ion-selective test on a Microlite analyzer (Kone, Finland)

PG malfunction was found to impair the balance of Na^+ and Ca^{2+}, to increase the transfer of labeled ^{14}C-amino acids from the intestine to the blood by 86.4%, that from the blood to the liver, kidney, heart, and spleen by 22.9, 38.1, 55.3, 73.5%, respectively.

The observed increase in the concentration of labeled ^{14}C-amino acids in the blood and tissues of parathyroid-malfunctioned rats is likely to be explained by enhanced passive diffusion and mechanisms that are responsible for the transport of amino acids under the altered balance of Na^+ and Ca^{2+} w in PG malfunction.

Известно, что недостаточность функции околощитовидных желез (ОЩЖ) приводит к уменьшению концентрации паратгормона в крови, в результате чего нарушается ряд жизненно важных процессов, в том числе гомеостаз кальция в организме.

Ранними исследованиями нашей лаборатории были выявлены существенные сдвиги в содержании нейроактивных аминокислот в ЦНС (гамма-аминомасляная, глутаминовая, аспарагиновая кислоты) у паратиреопривных крыс [3]. Было установлено также, что при предварительном введении смеси меченных ^{14}C-аминокислот в желудок контрольных и паратиреопривных крыс у последних по сравнению с контролем изменяется всасывание и переход меченных ^{14}C-аминокислот из крови в отделы ЦНС [1].

Всасывание аминокислот в кишечнике, их уровень в крови и тканях могут изменяться при различных физиологических и патологических состояниях организма [4, 5, 7, 9, 10].

Между тем в условиях гипофункции ОЩЖ процессы транспорта аминокислот из кишечника в кровь и в ткани изучены недостаточно.

Определенный интерес представляет также изучение роли ионов натрия и кальция в процессах всасывания в кишечнике и транспорта аминокислот в тканях в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

Учитывая вышеизложенное, настоящее исследование посвящено изучению всасывания меченных ^{14}C-аминокислот из кишечника в кровь и накопления этих аминокислот в органах крыс (сердце, печень, почки, селезенка), а также определению количественного соотношения ионов натрия и кальция в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

Материалы и методы

Опыты проводили на белых крысах-самцах массой 120—140 г. Недостаточность функции ОЩЖ

вызывали электрокоагуляцией этих желез под местной новокаиновой анестезией. О недостаточности функции ОЩЖ судили по степени развития клинических симптомов и снижению количества кальция в сыворотке крови животных. Количество ионов кальция и натрия в сыворотке крови определяли ионселективным методом на анализаторе "Microlite" ("Kone", Финляндия).

В эксперименте была использована смесь эквимолярных количеств аминокислот, меченных по углероду с удельной радиоактивностью 240 мКи/мМ (Чехия).

Меченые аминокислоты вводили в желудок контрольных и паратиреопривных животных на 5—6-й день после электрокоагуляции ОЩЖ из расчета 50 мкКи на 100 г массы животного. Время экспозиции составляло 45 мин. Животных декапитировали, брали кровь и органы. Определенное количество крови и измельченных тканей вносили в сцинтилляционные флаконы, солюбилизировали с помощью "Гиамин 10х". После полного растворения продукта среду нейтрализовали с помощью уксусной кислоты до pH 4,0—5,0 и добавляли жидкий сцинтиллятор на основе диоксана. Уровень радиоактивности измеряли на жидкостном сцинтилляционном спектрометре СЛ-42221 ("Рош-Биоэлектроник", Франция). Данные выражали в импульсах на 1 г сырой ткани в минуту.

Результаты и их обсуждение

Как известно, при недостаточности функции ОЩЖ нарушается гомеостаз кальция в организме, причем гомеостаз кальция в крови и других жидкостях и тканях регулируется главным образом паратгормоном [2, 6, 8]. Ионы Ca^{2+} принимают участие в различных клеточных процессах, в том числе и в транспорте других ионов через мембраны. Вход же самого Ca^{2+} в клетку обеспечивается Ca^{2+} — АТФазой и переносчиком Na^+ — Ca^{2+}-обмена. Высказано предположение о том, что паратгормон стимулирует выход Ca^{2+} из костной ткани с помощью механизма обмена Na^+— Ca^{2+} [8]. Выявлено также действие паратгормона на снижение скорости транспорта Na^+ и H_2O в перфузируемой in situ подвздошной кишке интактных крыс. У тиропаратиреоидэктомированных крыс ингибирующее влияние паратгормона на транспорт Na^+ и H_2O из просвета кишки в слизистую оболочку выражен в большей степени [6].

Существенное влияние на обменные процессы оказывают ионизированный натрий и кальций сыворотки крови; ионизированный Ca^{2+} составляет около половины общего кальция крови, а ионизированный Na^+ — 85% от общего количества натрия крови.

Известно важное значение ионов Na^+ среды во всасывании аминокислот в кишечнике, их транспорте в тканях организма.

В аспекте изложенного определенный интерес представляет изучение количественных изменений Na^+ и Ca^{2+} и их соотношения в сыворотке крови у крыс в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

Таблица 1

Содержание и соотношение ионизированных Na^+ и Ca^{2+} в сыворотке крови интактных и паратиреопривных крыс (в мМ/л)

Животные	Na^+	Ca^{2+}	Коэффициент количественного соотношения Na^+/Ca^{2+}
Интактные (n = 8)	152,9 ± 2,4	0,86 ± 0,04	177,7
Паратиреопривные (n = 8)	144,8 ± 1,6	0,45 ± 0,02	321,7
	$p > 0,05$	$p < 0,001$	
% изменений	-5,0	-48,3	+75,4

Как видно из полученных нами данных (табл. 1), содержание ионизированного кальция в сыворотке крови паратиреопривных крыс по сравнению с содержанием ионизированного кальция в сыворотке крови интактных животных снижается на 48,3%. Что же касается количества ионизированного натрия, то из табл. 1 видно, что у паратиреопривных крыс его содержание в сыворотке крови не меняется в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

Вместе с тем, хотя содержание ионов натрия в сыворотке крови паратиреопривных крыс сохраняется в пределах контроля, тем не менее, как видно из полученных данных, существенно нарушается количественное соотношение ионов Na^+ и Ca^{2+}. Иначе говоря, в результате происходит относительное увеличение содержания ионов натрия в сыворотке крови по сравнению с содержанием ионов кальция, и тем самым изменяется баланс этих ионов в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

Так, если коэффициент количественного соотношения ионов Na^+ и Ca^{2+} у этих крыс составляет 177,7, то у паратиреопривных животных этот показатель равен 321,7, т. е. соотношение этих ионов изменяется на 75,4% в пользу натрия.

Такое изменение баланса ионов натрия и кальция в сыворотке крови паратиреопривных крыс в пользу натрия, по-видимому, играет определенную роль в распределении аминокислот в тканях и жидкостях организма.

В организме постоянство качественного и количественного состава аминокислот в обменных фондах сбалансировано гомеостатическими механизмами и мембранным транспортом, при этом механизмы транспорта рассматриваются как контролирующие метаболические изменения пула свободных аминокислот [4, 11, 12].

Именно исходя из полученных нами данных и обсуждений, в следующей серии опытов мы провели исследования, касающиеся всасывания смеси радиоактивных аминокислот из кишечника в кровь и их накопления в сердце, печени, почках, селезенке контрольных и паратиреопривных крыс. Из табл. 2 видно, что через 45 мин после введения в желудок смеси эквимолярных количеств меченных ^{14}C-аминокислот радиоактивность крови контрольных крыс составляет 6,842 импульса на 1 г сырой ткани в минуту, а у паратиреопривных — 12,758. За этот же период времени радиоактивность у контрольных крыс составляет в сердечной мышце 37,450, в печени — 133,300, в почке — 138, 225; в селезенке — 43,500 импульса, а у крыс с недостаточ-

Таблица 2

Всасывание смеси меченных ^{14}C-аминокислот из кишечника в кровь и их накопление в органах крыс при недостаточности функции ОЩЖ (количество импульсов на 1 г сырой ткани в минуту у интактных и паратиреопривных животных)

Животные	Кровь	Печень	Почки	Сердце	Селезенка
Интактные (n = 5—6)	6,842 ± 0,374	133,300 ± 8,341	138,225 ± 6,707	37,450 ± 2,466	43,500 ± 2,738
Паратиреопривные (n = 5—6)	12,758 ± 1,145	163,720 ± 13,245	190,909 ± 9,625	58.320 ± 2,346	75,480 ± 4,507
% изменений	+86,4	+22,9	+38,1	+55,3	+73,5
p	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001

ностью функции ОЩЖ в тех же органах — 58,320, 163,72, 190,909, 75,480 импульса соответственно.

При сравнении уровней меченных ^{14}C-аминокислот в крови и исследуемых органах контрольных крыс с таковыми в крови и тех же органах паратиреопривных крыс видно, что при недостаточности функции ОЩЖ увеличивается накопление меченных ^{14}C-аминокислот из кишечника в кровь на 86,4%, из крови в печень на 22,9%, в почки на 38,1%, в сердце на 55,3%, в селезенку на 73,5%.

Итак, в условиях недостаточности функции ОЩЖ, нарушенного баланса натрия и кальция в организме у паратиреопривных крыс нами впервые получены данные, указывающие на существенное изменение транспорта аминокислот из кишечника в кровь и из крови в исследуемые оганы (печень, почки, сердце, селезенка).

В свете наших предыдущих исследований [1, 3] особый интерес представляют данные литературы, касающиеся поглощения ^{3}H-аспартата и ^{3}H-глутамата пузырьками щеточной каемки кишечника крыс, которое стимулируется при создании натриевого градиента на мембранах [5].

Вместе с тем данные литературы указывают на существование различных транспортных систем переноса аминокислот, причем каждая система переносит определенную группу близких по строению аминокислот.

Так, установлено, что аминокислоты проникают через мембраны везикул тощей кишки кролика по 3 основным системам: 1) пассивная диффузия; 2) Na^+-независимые переносчики; 3) Na^+-зависимые переносчики. Анализ кинетики транспорта аминокислот свидетельствует о наличии в этих мембранах по меньшей мере 2 Na^+-независимых и 3 Na^+-зависимых путей, опосредованных переносчиками [12].

Именно поэтому полученные нами данные относительно ускорения всасывания смеси меченных ^{14}C-аминокислот из кишечника в кровь при недостаточности функции ОЩЖ, по-видимому, следует объяснить активацией как пассивной диффузии, так и Na^+-независимого и Na^+-зависимого путей транспорта аминокислот, и в частности, изменением натриевого градиента на мембранах везикул тощей кишки.

Как видно из табл. 2, наряду с повышением концентрации аминокислот в крови при недостаточности функции ОЩЖ наблюдается увеличение накопления меченных ^{14}C-аминокислот в тканях исследуемых органов. Ускорение транспорта аминокислот из крови в ткани сердца, печени, почек и селезенки в условиях недостаточности функции ОЩЖ, по-видимому, обусловлено прежде всего усилением пассивной диффузии из-за повышения концентрации аминокислот в крови этих животных. На активацию процесса транспорта аминокислот из крови в ткани паратиреопривных крыс, по-видимому, влияет также и измененный баланс Na^+—Ca^{2+} в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

Таким образом, процесс усиления всасывания из кишечника в кровь меченых аминокислот и активации их транспорта во внутренние органы у паратиреопривных крыс, по-видимому, свидетельствует в пользу формирования адаптивных механизмов с целью обеспечения жизненно важных биосинтетических процессов и энергетических потребностей организма в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

Выводы

1. В условиях недостаточности функции ОЩЖ у крыс в сыворотке крови существенно нарушается баланс между ионами Na^+ и Ca^{2+}.

2. При введении крысам в желудок смеси меченных ^{14}C-аминокислот в условиях недостаточности функции ОЩЖ по сравнению с контрольными животными ускоряется всасывание аминокислот из кишечника в кровь на 86,4%, увеличивается накопление этих же аминокислот в печени на 22,9%, в почке на 38,1%, в сердце на 55,3%, в селелезке на 73,5%.

3. Повышение концентрации меченных ^{14}C-аминокислот в крови паратиреопривных крыс, по-видимому, объясняется усилением механизмов, ответственных за транспорт аминокислот из кишечника в кровь, в результате изменения баланса Na^+—Ca^{2+} в крови в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

4. Увеличение накопления меченных ^{14}C-аминокислот в исследуемых органах (печень, почки, сердце, селезенка) паратиреопривных крыс, по-видимому, объясняется ускорением пассивной диффузии аминокислот в ткани из-за повышения их концентрации в крови, а также, возможно, активацией механизмов, ответственных за транспорт аминокислот, под влиянием изменения баланса Na^+—Ca^{2+} в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

5. Процесс усиления всасывания из кишечника в кровь меченых аминокислот и активация их транспорта во внутренние органы у паратиреопривных крыс, по-видимому, свидетельствуют в пользу формирования адаптивных механизмов с целью обеспечения жизненно важных биосинтети-

ческих процессов и энергетических потребностей организма в условиях недостаточности функции ОЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баблоян Р. С., Ерицян Л. Н.* // Мед. наука Армении. — 2000. — Т. 40, № 1. — С. 35—38.
2. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.* // Эндокринология. — М., 2000. — С. 517—544.
3. *Ерицян Л. Н., Баблоян Р. С.* // Журн. экспер. и клин. мед. — 1986. — Т. 26, № 2. — С. 131—135.
4. *Прохорова М. Н.* // Нейрохимия. — Л., 1979. — С. 20—185.
5. *Corcelli Angela, Prezioso Girolamo, Palmieri Ferdinando, Storelli Carlo* // Biochim. Biophys. Acta. — 1982. — Vol. 689, N 1. — P. 97—105.
6. *Drucke T., Lacour B., Chanard J.* // Miner. Electrolyte Metab. — 1980. — Vol. 4, N 2. — P. 68—80.
7. *Easson A. M., Bode B. P., Fischer C. P., Souba W. W.* // J. Surg. Res. — 1998. — Vol. 77, N 1. — P. 29—34.
8. *Krieger Naney S., Tashjian Armen H.* // Nature. — 1980. — Vol. 287, N 5785. — P. 843—845.
9. *Lerner Joseph* // Comp. Biochem. Physiol. — 1987. — Vol. 87, N 3. — P. 443—457.
10. *Lohman R., Souba W. W., Lakzzewski K., Bode B. P.* // Metabolism. — 1998. — Vol. 47, N 5. — P. 608—616.
11. *Low S. Y., Taylor P. M., Hundal H. S.* et al. // Biochem. J. — 1992. — Vol. 284, N 2. — P. 333—340.
12. *Stevens Bruce R., Ross Helen J., Wright Ernest M.* // J. Membr. Biol. — 1982. — Vol. 66, N 3. — P. 213—225.

Поступила 14.12.01

♦ **ОБЗОР**

© Ю. П. СЫЧ, А. В. ЗИЛОВ, 2003

УДК 615.252.349 (048.8)

Ю. П. Сыч, А. В. Зилов

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АКТОВЕГИНА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

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

Одним из патогенетических механизмов в развитии осложнений сахарного диабета (СД) является нарушение окислительно-восстановительных процессов, необходимых для обеспечения энергетических потребностей клеток. В связи с этим очевидна важность профилактики и коррекции этих нарушений. В настоящее время не существует универсального лекарственного препарата, способного воздействовать на все звенья патогенеза развития осложнений СД. Поэтому осуществляется активный поиск новых подходов к терапии СД.

В настоящее время уже накоплен достаточный теоретический и практический опыт использования высокоочищенного гемодиализата (актовегин, "Nycomed", Австрия) в качестве препарата, влияющего на клеточном уровне на нарушенные процессы энергетического обеспечения.

Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат состоит только из физиологических компонентов с высокой биологической активностью — органических низкомолекулярных соединений: аминокислот, олигопептидов, нуклеозидов; промежуточных продуктов углеводного и жирового обмена: олигосахаридов, гликолипидов, электролитов и ряда важных микроэлементов. Помимо 4 основных микроэлементов (натрия, кальция, фосфора, калия), актовегин содержит и магний, который является компонентом нейропептидных фрагментов и ферментов. При этом следует иметь в виду, что, по данным современной нейробиохимии, именно магний является каталитическим центром всех известных на сегодняшний день нейропептидов головного мозга и имеет статус нейроседативного иона.

Технология получения актовегина исключает наличие в нем белковых и других компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами. Более того, проведенные клинические исследования доказали, что в актовегине не содержится дополнительных примесей компонентов крови.

Механизмы действия актовегина. Основной фармакологического действия актовегина является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма, в частности улучшение транспорта глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Поступление в клетку большего количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, увеличивая энергетический потенциал клетки. На клеточном уровне актовегин дает следующие эффекты:

повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ); активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С-оксидаза); повышается активность кислой фосфатазы и лизосомальная активность клетки; повышается активность щелочной фосфатазы, ускоряется синтез углеводов и белков; увеличивается приток ионов калия в клетку, происходит активация калийзависимых ферментов: каталаз, сахараз, глюкозидаз; ускоряется распад продуктов анаэробного гликолиза — лактата и β-гидроксибутирата, нормализуя внутриклеточный pH.

При проведении молекулярно-биологических исследований было обнаружено, что актовегин оказывает инсулиноподобное действие. При этом он действует по иному механизму, чем инсулин, поскольку в экспериментах не удалось обнаружить фосфорилирования инсулиновых рецепторов клеток [8, 16].

Как указывалось выше, актовегин в своем составе содержит олигосахаридную фракцию. Олигосахариды актовегина способны имитировать эффекты инсулина, такие как стимуляция липогенеза, ингибирование липолиза, торможение образования внутриклеточного цАМФ и активация транспорта глюкозы в клетку, что было доказано в исследованиях как in vitro, так и in vivo [14].

По данным B. Obermaier-Kusser и соавт. [16], стимуляция транспорта глюкозы происходит через модуляцию активности внутриклеточного переносчика глюкозы. Благодаря наличию гликолипидов в своем составе актовегин непосредственно вызывает активизацию переносчиков глюкозы, не оказывая влияния на рецепторы инсулина в клетках. Сходные эффекты были описаны и в отношении фосфолипазы С [16], на основании чего было выдвинуто предположение о том, что воздействие инсулина на транспорт глюкозы в жировых клетках происходит через активацию фосфолипазы С с последующим высвобождением из гликолипидов мембран специфичных для жировых клеток инозитолфосфатных олигосахаридов (ИФ-олигосахаридов), которые содержатся во фракции ИФ-олигосахаридов актовегина. Способность ИФ-олигосахаридов из актовегина имитировать влияние инсулина на транспорт глюкозы может быть объяснена и их структурным сходством с предполагаемыми гликолипид-дериватными медиаторами действия инсулина [15, 20], поскольку химический анализ компонентов фракции выявил, помимо инозитолфосфата и других сахаров [12], наличие маннозы и малых количеств гликозамина.

F. Machiano сформулировал принцип участия гликолипидов в механизме действия инсулина. Он может быть представлен в следующей последовательности [14]: связывание инсулина с рецептором → активация рецепторной киназы → активация G-белка → высвобождение ИФ-олигосахаридов из липидов мембраны → активация переносчика глюкозы.

Сахарпонижающие свойства актовегина. В конце 60-х годов в экспериментах на животных было показано, что актовегин, оказывая инсулиноподобное действие, улучшает толерантность к глюкозе [5]. В дальнейшем влияние актовегина на содержание глюкозы в крови и сывороточного инсулина было исследовано в клинических условиях у человека. Пионером клинического применения актовегина у больных СД стал H. Heidrich [7]. В его первом исследовании, включавшем в себя 18 человек (9 пациентов, страдающих диабетом, и 9 здоровых лиц), с внутривенным применением актовегина (0,5 мл препарата на 1 кг массы тела; продолжительность инфузий 30 мин) было показано, что актовегин не оказывал какого-либо влияния на результаты перорального теста толерантности к глюкозе и на содержание инсулина в сыворотке крови при ненарушенном углеводном обмене. У пациентов с диабетом на фоне применения актовегина отмечалось значительное улучшение показателей гликемии после углеводной нагрузки. При этом не выявлено существенной разницы в гликемии натощак и сывороточном содержании инсулина у пациентов основной и контрольной групп. Важным моментом явилось то, что актовегин не вызывал гипогликемических реакций как у здоровых лиц, так и у пациентов с СД [7].

Сходные результаты были получены и в последующем рандомизированном двойном слепом исследовании у 40 пациентов (20 пациентов с СД и 20 лиц с нормальным метаболизмом углеводов). Как было показано, при нарушенным углеводном обмене внутривенное применение актовегина (0,5 мл/кг/день в течение 14 дней) приводило к улучшению толерантности к глюкозе. Содержание инсулина в сыворотке при этом не изменялось. Вновь было подчеркнуто, что при нормальном метаболизме углеводов содержание сахара крови и инсулина сыворотки под воздействием актовегина не изменилось [8]

Влияние актовегина на инсулинорезистентность было оценено S. Jacob и соавт. [9] с использованием современной clamp-методики у 10 пациентов с СД типа 2, хорошо компенсированных приемом пероральных сахарпонижающих средств. Индикатором инсулинорезистентности являлось количество внутривенно вводимой глюкозы со скоростью, необходимой для поддержания эугликемии при гиперинсулинемии (80 мед/л). Контролем служили 5 здоровых лиц с ненарушенным метаболизмом углеводов. Результаты этого исследования представлены в таблице.

После 11 дней внутривенного применения актовегина у пациентов с СД инсулинорезистентность уменьшилась на 70% [9]

Опыт применения актовегина у пациентов с инсулинзависимым СД свидетельствует о том, что на фоне лечения происходит снижение потребности в инсулине и замедляется прогрессирование диабетических ангиопатий [19]. Улучшение транспорта глюкозы под влинием актовегина сохраняется и в условиях инсулинорезистентности.

Применение актовегина в терапии диабетической полинейропатии (ДНП). ДНП является наиболее частым и трудно поддающимся лечению осложнением СД и наряду с ангиопатией нижних конечностей занимает ведущее место в патогенезе синдрома диабетической стопы. Распрстраненность ДНП колеблется от 10 до 100% [3]. Частота периферической нейропатии при СД типа 1 составляет 13—54%, при СД типа 2 — 17—45% [1]. Сегодня обсуждается несколько лекарственных препаратов, которые могут быть эффективны в терапии ДНП. Одним из них является актовегин.

Скорость введения глюкозы (СВГ) и гликемия натощак у здоровых лиц и пациентов с СД типа 2 до (1-я группа) и после (2-я группа) внутривенного введения актовегина (500 мл 20% раствора)

Группа обследованных	СВГ, мг/кг/мин	Гликемия натощак, мг%
Контрольная	7,5 ± 0,61*	76,4 ± 4,0*
1-я	2,8 ± 0,42	111,8 ± 8,7
2-я	5,1 ± 0,58**	97,8 ± 4,0***

Примечание. Звездочки — достоверность различий: одна — между контрольной и 1-й группами при $p \leq 0,005$; две — между 1-й и 2-й группами при $p \leq 0,02$; три — между 1-й и 2-й группами при $p \leq 0,06$.

Патогенез ДНП сложен и представлен рядом факторов. Пусковым моментом в развитии ДПН является гипергликемия. В условиях гипергликемии возникают изменения в системе Na^+, K^+-АТФазы, участвующей в метаболизме многоатомных спиртов, главным образом сорбитола. Гипергликемия ведет к активации пентозного пути утилизации глюкозы и накоплению внутри клеток сорбитола и фруктозы, истощению пула миоинозитола, являющегося основным источником энергии для внутриаксонального транспорта и передачи нервных импульсов [22].

Согласно гипотезе развития полинейропатии при диабете, предложенной P. Spencer и соавт. [21], в результате специфического повреждения в аксонах ферментов, участвующих в обмене энергии, возникает ингибирование аксонального транспорта с последующей дистальной аксональной дегенерацией, которая в свою очередь вторично перерождается в демиелинизирующую полинейропатию.

В формировании полинейропатии важную роль играет эндоневральная микроангиопатия. Диабетическая микроангиопатия (vasa nervorum) приводит к замедлению капиллярного кровотока и гипоксии аксонов. Возникают микрогеморрагии, приводящие к метаболическим нарушениям. В условиях внутриклеточной недостаточности кислорода клетка поддерживает собственные энергетические потребности за счет активации процессов анаэробного гликолиза. В результате источниками энергии для клетки служат эндогенные запасы АДФ и аденозина. Истощение внутриклеточных энергетических резервов ведет к накоплению молочной кислоты, оксибутирата, кетоновых тел и тканевому ацидозу, деструкции клеточных мембран и разрушению клеток [21].

С этой точки зрения актовегин представляет собой определенный клинический интерес. Эффекты актовегина наиболее выражены при гипоксическом характере повреждения тканей, так как он увеличивает кислородный энергообмен в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности [10, 17].

Другим механизмом патологического воздействия гипергликемии на нервную ткань является образование продуктов ферментативного и неферментативного гликозилирования белков, в результате чего происходит избыточное накопление свободных радикалов и резкое снижение активности антиоксидантных систем, что приводит к формированию "окислительного стресса" [19].

Исследования ферментативной активности актовегина показали, что этот препарат обладает высокой супероксиддисмутазной активностью. Входящий в состав актовегина фермент супероксиддисмутаза является наряду с каталазой ключевым ферментом антиокислительной защиты клеток и, таким образом, обеспечивает антиоксидантные возможности актовегина. На клеточном уровне супероксиддисмутазы актовегина проявляют свое действие в каскаде ферментативных метаболических процессов наряду с другими металлоферментами (пируватдегидрогеназой, цАМФ-фосфодиэстеразой, аденилатциклазой), активизируемыми ИФ-олигосахаридной фракцией препарата [2].

При исследовании влияния актовегина на процессы функционального метаболизма и регенерации при полинейропатиях различного генеза было отмечено, что максимальный терапевтический эффект развивался при диабетической дистальной полинейропатии [4]. Актовегин в виде внутривенных введений 5% раствора (200 мл в день) применяли у 10 пациентов с длительностью диабета более 10 лет, осложненного периферической формой ДНП. Все больные страдали диабетом более 10 лет. По данным электромиографии у 6 пациентов был выявлен демиелинизирующий тип полинейропатии, сопровождавшийся снижением скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам. У 4 человек данные электромиографии указывали на аксонально-демиелинизирующий тип поражения нервных волокон, что, помимо снижения скорости распространения возбуждения, сопровождалось снижением амплитуды общего мышечного двигательного потенциала. На фоне лечения актовегином на 7-е сутки у всех больных отмечалось значительное субъективное улучшение в виде уменьшения болевого синдрома. Объективно у 4 пациентов улучшилась чувствительность проксимальных отделов, в дистальных сохранялась гипалгезия, у 3 пациентов отмечалось оживление сухожильных рефлексов по сравнению с исходным уровнем. В то же время авторы отмечают, что нормализация параметров ЭМГ была незначительной, что может быть связано с невысокими дозами применявшегося препарата.

M. Poremba и H. Krott [18] исследовали эффективность высоких доз актовегина (по 250 мл 20% раствора в день) у 18 пациентов с инсулинзависимым СД и симметричной сенсорномоторной полинейропатией (длительность заболевания до 6 лет). По окончании лечения у 13 пациентов отмечено клиническое улучшение с исчезновением симптомов нарушенной чувствительности и парестезий, которое было подтверждено электрофизиологически. Сигнальные параметры потенциала действия ортодромного сенсорного нерва (срединного нерва), регистрируемые при стандартизированных условиях, выявили у 7 пациентов синхронизацию уменьшения времени продолжительности действия потенциала с увеличением амплитуды потенциала. Абсолютные значения максимумов скорости проведения по чувствительным и двигательным нервам значительно не различались до и после лечения. Более того электромиография после лечения уже не выявляла спонтанной патологической активности у 2 из указанных 7 пациентов. У 6 других пациентов проявления спонтанной патологической мышечной активности после лечения были менее выражены [18].

В проведенном исследовании синхронизация патологических составляющих потенциалов действия чувствительного срединного нерва и подавление спонтанной патологической активности мышечных волокон, которая интерпретируется как формирование собственного ритма мембран при их распространенной нестабильности в денервированных мышечных волокнах [6], могут объясняться положительным воздействием высоких доз актовегина. Этот эффект обусловлен частичным восстановлением ранее нарушенного метаболизма мембран. Поскольку наиболее отчетливое клиническое улучшение наблюдалось у пациентов со значительно выраженными признаками нарушения чувствительности, авторы сделали заключение о том, что действие актовегина было направлено в основном на крупнокалиберные медуллярные волокна. Эти волокна, с одной стороны, обладают повышенной ранимостью при метаболических нарушениях [21], а с другой — часто непропорционально повреждаются при данном клиническом типе полинейропатии [13].

Безопасность применения актовегина. Эффективность и переносимость актовегина были оценены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем в себе 70 пациентов в возрасте от 62 лет до 81 года с ДНП [11]. Пациенты основной группы перорально получали 600 мг актовегина 3 раза в день в течение 24 нед. За время лечения эту дозу смогли уменьшить до 400 мг 3 раза в день. После терапии актовегином отчетливо возросла скорость проведения возбуждения по нервам и улучшилось общее самочувствие пациентов, увеличилось расстояние, которое пациент в состоянии пройти пешком без остановки, уменьшились болевые ощущения. Различия в эффекте по сравнению с плацебо достигали высокой степени достоверности. Наступление терапевтического эффекта актовегина стало отчетливо наблюдаться в отношении большинства симптомов на 8-й неделе лечения. В то же время у 6 пациентов оказалось возможным уменьшить дозировку препарата. Оптимальное действие актовегина наблюдалось на 16-й неделе лечения: снижение дозировки препарата стало возможным еще у 7 пациентов.

Переносимость актовегина была оценена как хорошая. Ни в одном случае не возникло необходимости отмены препарата из-за побочных эффектов, хотя в основной группе они наблюдались чаще, чем при приеме плацебо. Не было отмечено каких-либо опосредованных изменений в биохимических параметрах функции печени, липидном спектре и уровне сахара крови.

Заключение

На сегодняшний день необходимость активной терапии осложнений СД не вызывает сомнений. Актовегин, являясь препаратом, воздействующим на энергетический метаболизм тканей, нормализующим утилизацию глюкозы клетками и, таким образом, влияющим на основные патогенетические механизмы развития заболевания, мог бы найти свое место в терапии сосудистых осложнений СД и диабетической нейропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Галстян Г. Р.* // Новый мед. журн. — 1998. — № 2. — С. 16—22.
2. *Громова О. А., Панасенко О. М., Скальный А. В.* // Актовегин: Сб. ст. — Алматы, 2000. — с. 24—27.
3. *Дубинина И. И., Матюхина А. В.* // Сахарный диабет. — 1999. — № 2. — С. 10—11.
4. *Яворская В. А., Гребенюк А. В.* // Клинический опыт применения Актовегина в неврологии. — М., 2002. — С. 17—19.
5. *Bachmann W. H., Foster H., Mehnert H.* // Arzneimittel-Forsch. — 1968. — Bd 18. — S. 1023—1027.
6. *Desmedt J. E.* // Cobb W. A. et al. Contemporary Clinical Neurophysiology. — Amsterdam, 1978. — P. 143—144.
7. *Heidrich H.* // Metab. End Nutr. — 1977. — Vol. 5. — P. 179.
8. *Heidrich H., Quednau J., Shcirop Th.* // Med. Klin. — 1979. — Bd 74. — S. 242—245.
9. *Jacob S., Thies R., Augustin H. J.* et al. // Artuelle Endokrinol. — 1991. — Bd 12. — S. 264.
10. *Jaeger K. H., Leybold K., Mittenzwei H.* et al. // Arzneimittel-Forsch. — 1965. — Bd 15. — S. 750—754.
11. *Jansen W., Beck E.* // Med. Welt. — 1987. — Bd 38. — S. 838—841.
12. *Kelly K. L., Mato J. M., Merida J.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1987. — Vol. 84. — P. 6404—6407.
13. *Lourie H., King R. B.* // Arch. Neurol. — 1966. — Vol. 14. — P. 313.
14. *Machiano F., Mushack J., Seffer E.* et al. // Biochem. J. — 1990. — Vol. 266. — P. 909—916.
15. *Mato J. M.* // Cell. Sugnalling. — 1989. — V 1. — P. 143—146.
16. *Obermaier-Kusser B., Muehlbacher C., Mushack J.* et al. // Biochem. J. — 1988. — Vol. 256. — P. 515—520.
17. *Pichotka J., Jaeger K. H., Pape J.* et al. // Arzneimittel-Forsch. — 1965. — Bd 15. — S. 754—756.
18. *Poremba M., Krott H. M.* // Metabolische und endzuendlice Polyneuropatien. Gerstenbrand. — Berlin; Eidelberg, 1984. — S. 289—292.
19. *Ruas M. A.* // Диабетография. — 1996. — № 7. — С. 1—3.
20. *Saltiel A. R., Fox J. A., Cuatrecasas P.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 5793—5979.
21. *Spencer P. S., Sabri M. I., Schaumburg H. H., Moore C. L.* // Ann. Neurol. — 1979. — Vol. 5. — P. 501.
22. *Stevens M. J., Feldman E. I., Green D. A.* // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12. — P. 566—579.

Поступила 26.11.01

◆ ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 57:92 Мицкевич

ПАМЯТИ МИХАИЛА СЕМЕНОВИЧА МИЦКЕВИЧА

(к 100-летию со дня рождения)

29 апреля 2003 г. исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося отечественного ученого-биолога, доктора биологических наук, профессора Михаила Семеновича Мицкевича.

В 1928 г. М. С. Мицкевич окончил биологическое отделение физико-математического факультета Московского университета, где он специализировался в области экспериментальной морфологии.

Первые свои исследования М. С. Мицкевич провел под руководством крупного советского биолога акад. М. М. Завадовского. М. С. Мицкевич закончил у него аспирантуру и работал ассистентом, а затем старшим научным сотрудником лаборато-

рии экспериментальной биологии Московского зоопарка (1928—1931), в 1931—1936 гг. — в Биологическом институте им. К. А. Тимирязева, а после защиты кандидатской диссертации в 1935 г. — старшим научным сотрудником и ученым секретарем Института эволюционной морфологии им. А. Н. Северцева АН СССР (1936—1937).

После августовской сессии ВАСХНИЛ (1948) Институт эволюционной морфологии им. А. Н. Северцева и Институт гистологии, цитологии и эмбриологии АН СССР были объединены в Институт морфологии животных им. А. Н. Северцева, который возглавил известный ученый-гистолог проф. Г. К. Хрущов, а его заместителем стал М. С. Мицкевич. С 1963 по 1967 г. М. С. Мицкевич был директором этого института.

Научные интересы М. С. Мицкевича отличались чрезвычайной широтой и многогранностью, но ведущим направлением его деятельности было изучение становления функций эндокринных желез в онтогенезе. Значительное место в его исследованиях занимали вопросы регенерации и трансплантации тканей. Им была показана возможность восстановления структуры некоторых эндокринных желез после их замораживания до температуры −196°С.

Под руководством М. С. Мицкевича выполнены фундаментальные исследования по эндокринологии зародышевого развития высших позвоночных, представляющие собой большую ценность для выяснения общих закономерностей индивидуального развития.

М. С. Мицкевич одним из первых применил метод радиоактивных изотопов для изучения становления функций эндокринных желез в онтогенезе. Им изучены такие кардинальные вопросы, как эволюция гуморальной регуляции и значение отдельных желез внутренней секреции в процессе индивидуального развития организма, нервная регуляция эндокринных желез у зародышей, гормональные взаимоотношения матери и плода у млекопитающих и др.

Итогом многолетней работы стала монография М. С. Мицкевича "Железы внутренней секреции в зародышевом развитии птиц и млекопитающих" (1957). Работы ученого и руководимого им коллектива были обобщены также в монографии "Гормональные регуляции в онтогенезе животных" (1978). Обобщение представленных в монографии данных позволило сформулировать концепцию основных этапов развития гормональной регуляции в онтогенезе.

В 80-е годы основное внимание М. С. Мицкевича было сосредоточено на изучении становления эндокринной системы в раннем онтогенезе и на роли гормональных регуляций в процессах индивидуального развития. Широкое развитие получили вопросы формирования гипоталамо-адренокортикальных, гипоталамо-тиреоидных и гипоталамо-гонадных функциональных взаимоотношений в перинатальном периоде онтогенеза у млекопитающих. Значительный прогресс в понимании механизмов становления нейроэндокринных интеграций был достигнут в результате исследований дифференцировки нейросекреторных центров гипоталамуса и формирования путей транспорта нейрогормонов из гипоталамуса к гипофизу.

Результаты этих исследований были обобщены в коллективных монографиях "Гормональные факторы в индивидуальном развитии" и "Актуальные вопросы современной эндокринологии: нейробиологические аспекты" (1979), вышедших под редакцией М. С. Мицкевича.

М. С. Мицкевич является автором более 100 научных работ, посвященных различным проблемам биологии развития.

Разрабатывая актуальные проблемы биологии развития, Михаил Семенович уделял большое внимание научно-организационной деятельности. Он был одним из основателей Института биологии и развития им. Н. К. Кольцова РАН.

Являясь в течение многих лет председателем Научного совета АН СССР по проблеме "Закономерности индивидуального развития животных, управление процессами онтогенеза", а также главным редактором журнала "Онтогенез" и серии монографий "Проблемы биологии развития", М. С. Мицкевич всемерно способствовал координации исследований по биологии развития в нашей стране. В течение многих лет он был членом экспертной комиссии ВАК и экспертных комиссий по присуждению именных премий АН СССР. Чрезвычайно высок и международный авторитет М. С. Мицкевича. Он являлся членом Европейского общества сравнительных эндокринологов; в течение многих лет входил в состав редколлегии международного журнала "General and Comparative Endocrinology".

Научные и общественные заслуги М. С. Мицкевича получили высокую правительственную оценку: он награжден орденами Трудового Красного Знамени и "Знак Почета", а также медалями.

Блестящая научная и многогранная общественная деятельность Михаила Семеновича Мицкевича — крупного ученого, активного общественного деятеля, высокопринципиального, чуткого и отзывчивого человека — всегда будет служить ярким примером беззаветного служения науке для грядущих поколений ученых.

В первом квартале 2003 г. издательство "Медицина" выпустило книгу **"Молекулярная эндокринология" (Фундаментальные исследования и их отражение в клинике)** под редакцией Брюса Д. Вайнтрауба (Bruce D. Weintraub). Русский перевод под редакцией акад. РАМН Ю. А. Панкова. 480 с.

♦ НЕКРОЛОГ

УДК 616-053.2:92 Мартынова

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА МЮДЫ ИВАНОВНЫ МАРТЫНОВОЙ

После тяжелой непродолжительной болезни ушла из жизни Мюда Ивановна Мартынова — замечательный детский врач, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом педиатрии медико-биологического факультета при кафедре детских болезней лечебного факультета РГМУ.

Мюда Ивановна родилась 2 ноября 1925 г. в Москве. В 1949 г. она окончила педиатрический факультет II Московского медицинского института, и вся ее последующая научная и педагогическая деятельность была связана с родным институтом (ныне — университетом). Еще обучаясь в ординатуре, она провела катамнестическое обследование детей, перенесших дизентерию в первые 6 мес жизни. Результаты этих исследований легли в основу кандидатской диссертации, которую М. И. Мартынова успешно защитила в 1953 г., работая в дальнейшем ассистентом, а затем — доцентом на кафедре госпитальной педиатрии.

По направлению Минздрава СССР в 1960—1961 гг. Мюда Ивановна преподавала на кафедре педиатрии Ханойского университета. Вместе со своим мужем проф. А. В. Мазуриным они помогали вьетнамским коллегам в создании Общества педиатров, проведении I съезда педиатров страны; написали 2-томный учебник по детским болезням, максимально адаптированный для обучения вьетнамских студентов, который был переведен на вьетнамский язык и трижды переиздавался.

После возвращения в Москву М. И. Мартынова становится доцентом кафедры детских болезней лечебного факультета II Московского медицинского института и в 1966 г. защищает докторскую диссертацию "Клиника и лечение сахарного диабета у детей". В 1975 г. Мюда Ивановна получила звание профессора, а с 1976 г. возглавила впервые организованный курс педиатрии на медико-биологическом факультете. При ее непосредственном участии впервые в нашей стране были созданы программа и учебный план по педиатрии, разработаны многочисленные методические пособия для студентов медико-биологического факультета.

Мюда Ивановна внесла большой вклад в развитие отечественной педиатрии, однако самой большой ее научной страстью были исследования в области детской эндокринологии и иммунологии. Ею опубликовано свыше 300 научных работ, разработано и защищено авторскими свидетельствами 3 изобретения и 2 рационализаторских предложения. Под ее руководством выполнены и защищены 2 докторские и 20 кандидатских диссертаций.

М. И. Мартынова в соавторстве с проф. М. М. Бубновой опубликовала первую отечественную монографию "Сахарный диабет у детей" (1963), раздел по этой же теме в "Руководстве по педиатрии" (1965). В учебнике "Детские болезни", который выдержал 2 переиздания (1986, 1994), она написала главу "Заболевания эндокринной системы", в "Справочнике по детской диететике" — главу "Питание детей с эндокринными заболеваниями" (1977, 1980). Она была автором многочисленных методических рекомендаций по диспансерному наблюдению за детьми с эндокринной патологией и санаторному лечению детей, больных сахарным диабетом. За работы по эндокринологии М. И. Мартынова была награждена серебряной (1967) и бронзовой (1972) медалями ВДНХ.

Мюда Ивановна была инициатором и научным руководителем первого в нашей стране детского эндокринологического отделения, открытого на базе Морозовской детской клинической больницы. Приоритетным направлением деятельности этого отделения является детская диабетология, на его базе осуществляется ургентная помощь детям с эндокринной патологией.

С 1975 г. М. И. Мартынова проводила исследования по проблеме иммунодефицитных состояний у детей, результатом чего явилось издание методических рекомендаций по иммунодефицитным состояниям у детей (1979) и монографии "Синдром увеличенной вилочковой железы у детей" (1993) в соавторстве с профессорами Л. Г. Кузьменко и Н. А. Тюриным.

Мюда Ивановна была замечательным детским врачом, обладала неординарным клиническим мышлением. В 1969—1975 гг. она была главным педиатром 4-го Главного управления при Минздраве РСФСР, совмещая в течение долгих лет эту деятельность с работой внештатного детского эндокринолога Минздрава РСФСР (1968—1978).

В сердцах студентов, ординаторов, практических врачей, слушателей ФПК останется память о Мюде Ивановне как о талантливом незаурядном педагоге. Ее лекции, клинические обходы и консультации, многочисленные выступления на конференциях и симпозиумах всегда вызывали большой интерес. Огромный интеллект и яркое научное обаяние Мюды Ивановны оставляли у слушателей неизгладимое впечатление. Многочисленные ученики М. И. Мартыновой работают детскими эндокринологами и педиатрами во всех уголках нашей огромной страны, а также за ее пределами.

Много сил и времени Мюда Ивановна отдавала общественной деятельности — до последних дней она руководила секцией детских эндокринологов Московского общества детских врачей (с 1974 г.), выезжала с лекциями в различные регионы России, оказывала неоценимую консультативную помощь детям, страдающим эндокринными заболеваниями.

Светлая память о Мюде Ивановне Мартыновой — незаурядном талантливом ученом, замечательном враче-педиатре, ярком педагоге, прекрасном интеллигентном человеке, красивой обаятельной женщине — останется в сердцах тех, кто работал, жил и общался с ней, всех тех, кто считает ее своим Учителем.