

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6.2003

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, несет
рекламодатель

Редактор *Н. К. Гришина*
Переводчик *Т. А. Четчикина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Т. А. Малеева*

Сдано в набор 11.08.2003.
Подписано в печать 06.10.2003.
Формат 60 × 88¹/₄
Печать офсетная
Печ. л. 8,00 + 1,00 п. л. цв. вкл.
Усл. печ. л. 8,58.
Усл. кр.-отт. 13,72.
Уч.-изд. л. 12,16.
Заказ 1543.

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. № 6. 1—64.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 49

ноябрь—декабрь

6 • 2003

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

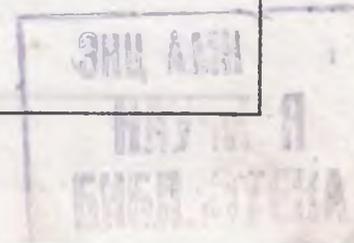
ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАНДРОР В. И.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2003



СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

Сивоус Г. И., Строчков И. А., Галеев И. В., Касаткина Э. П. Диабетическая полинейропатия у детей и подростков: клиника, диагностика 3

Бородина О. В., Одуд Е. А., Тимофеев А. В., Жулева Л. Ю., Касаткина Э. П. Оценка инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением 8

Суркова Е. В., Дробизhev М. Ю., Мельникова О. Г., Захарчук Т. А., Дедов И. И. Сахарный диабет и сопутствующие депрессии 11

Зуева Н. А., Коваленко А. Н., Бездробный Ю. В., Герасименко Т. И., Маньковский Б. Н., Корпачова Т. И., Ефимов А. С. Гиперинсулинемия у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, а также у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС 17

Фадеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита 23

Самсонова Л. Н., Киселева Е. В., Зыков В. П., Науменко Л. Л., Касаткина Э. П. Транзиторный неонатальный гипотиреоз: особенности неврологического и интеллектуального статуса детей в возрасте 5–7 лет 29

Кияев А. В., Зайкова И. О., Фадеев В. В. Роль катамнеза при диффузном эутиреоидном зобе у детей пубертатного возраста 32

Сморшчок В. Н., Кузнецов Н. С., Артемова А. М., Рожинская Л. Я., Бельцевич Д. Г. Хирургическое лечение больных с вторичным гиперпаратиреозом при хронической почечной недостаточности 36

Колесникова Г. С., Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Тодуа Т. Н., Малышева Н. М., Головкина Н. А., Кузнецов Н. С. Особенности стероидогенеза при гормонально-активных и гормонально-неактивных опухолях коры надпочечников 41

В помощь практическому врачу

Котова И. В., Калинин А. П. Современные методы диагностики первичного гиперпаратиреоза (лекция) 46

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Петунина Н. А., Александрова Г. Ф., Трошина Е. А., Кузнецов Н. С., Ванушко В. Э. (составители). Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых 50

Касаткина Э. П., [Мартынова М. И.], Петеркова В. А., Самсонова Л. Н., Сапелькина Л. В., Семичева Т. В., Шилин Д. Е. (составители). Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей 51

Заметки из практики

Рунов Г. П., Боровков Н. Н., Фурменкова Ю. В. Q-инфаркт миокарда у больной с тиреотоксикозом 51

Экспериментальная эндокринология

Амстиславская Т. Г., Попова Н. К. Роль отдельных типов серотониновых рецепторов в индуцированной присутствием самки активации гипофизарно-семенниковой комплекса мышей 53

Гейн С. В., Симоненко Т. А., Тендрякова С. П. Влияние ротационного стресса на показатели иммунитета. Роль опиатных рецепторов 56

Обзор

Гринева Е. Н. Узловые образования в щитовидной железе. Диагностика и врачебная тактика 59

Указатель статей, опубликованных в журнале "Проблемы эндокринологии" в 2003 г. 62

CONTENTS

Clinical Endocrinology

Sivoius G. I., Strokov I. A., Galeev I. V., Kasatkina E. P. Diabetic polyneuropathy in children and adolescents: clinical picture and diagnosis 3

Borodina O. V., Odud Ye. A., Timofeyev A. V., Zhuleva L. Yu., Kasatkina E. P. Evaluation of insulin resistance in children and adolescents with obesity 8

Surkova Ye. V., Drobizhev M. Yu., Melnikova O. G., Zakhar-chuk T. A., Dedov I. I. Diabetes mellitus and concomitant depressions 11

Zuyeva N. A., Kovalenko A. N., Bezdrobnyi Yu. V., Gerasim-enko T. I., Mankovsky B. N., Korpachova T. I., Yefimov A. S. Hyperinsulinemia in children living in radionuclide-polluted areas and in Chernobyl accident liquidators 17

Fadeyev V. V., Lesnikova S. V., Melnichenko G. A. Thyroid function in pregnant women with mild iodine deficiency 23

Samsonova L. N., Kiseleva Ye. V., Zыkov V. P., Naumenko L. L., Kasatkina E. P. Transient neonatal hypothyroidism: neurological and intellectual features in children aged 5-7 years 29

Kiyayev A. V., Zaikova I. O., Fadeyev V. V. Role of a follow-up in puberty children with diffuse euthyroid goiter 32

Smorshchok V. N., Kuznetsov N. S., Artemova A. M., Rozhin-skaya L. Ya., Beltsevich D. G. Surgical treatment of patients with secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure 36

Kolesnikova G. S., Goncharov N. P., Katsiya G. V., Todua T. N., Malysheva N. M., Golovkina N. A., Kuznetsov N. S. Specific features of steroidogenesis in normally active and hormonal-ly inactive tumors of the adrenal cortex 41

Guidelines for the Practitioner

Kotova I. V., Kalinin A. P. Current methods for diagnosis of primary hyperparathyroidism (a lecture) 46

Dedov I. I., Melnichenko G. A., Gerasimov G. A., Fadeyev V. V., Petunina N. A., Aleksandrova G. F., Troshina Ye. A., Kuznetsov N. S., Vanushko V. E. (the editors) Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults 50

Kasatkina E. P., [Martynova M. I.], Peterkova V. A., Samsonova L. N., Sapelkina L. V., Semicheva T. V., Shilin D. Ye. (the editors) Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in children 51

Clinical Notes

Runov G. P., Borovkov N. N., Furmenkova Yu. V. Myocardial Q-infarction in a female patient with thyrotoxicosis 51

Experimental Endocrinology

Amstislavskaya T. G., Popova N. K. Role of some types of serotonin receptors in murine hypophyseal-testicular complex activation induced by the presence of a female 53

Gein S. V., Simonenko T. A., Tendryakova S. P. Impact of rotational stress on immunity parameters. Role of opiate receptors 56

Book Review

Grineva Ye. N. Thyroid nodal masses. Diagnosis and medical tactics 59

Index of the paper published in this journal in 2003 62

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.833-031.14-02:616.379-008.64]-053.2-036.1-07

Г. И. Сивоус, И. А. Строчков, И. В. Галеев, Э. П. Касаткина

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА**

Кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста, эндокринологии и диабетологии РМАПО Минздрава РФ, кафедра нервных болезней ММА им. И. М. Сеченова

На кафедре эндокринологии детского и подросткового возраста РМАПО Минздрава РФ с 1995 по 2002 г. проведено обследование 529 больных сахарным диабетом (СД) типа 1 в возрасте от 5 до 22 лет. Целью исследования были изучение распространенности и степени тяжести диабетической периферической полинейропатии (ДПН) у детей, подростков и лиц молодого возраста, заболевших СД в детстве, характеристика симптомов и неврологических проявлений этого осложнения, выбор адекватных методов обследования. По данным исследования, ДПН встречалась во всех возрастных группах. Наиболее широко ДПН распространена у подростков и лиц молодого возраста, при увеличении длительности заболевания и ухудшении показателей компенсации углеводного обмена. Особенностью ДПН в данных возрастных группах являются отсутствие тяжелых форм заболевания и преимущественно сенсорный характер нарушений. Проведенное исследование позволило определить необходимый объем неврологического обследования для ранней диагностики ДПН у детей и подростков, которое должно включать в себя тщательный анализ жалоб пациента и тестирование по шкале TSS, неврологическое обследование в рамках модифицированной шкалы NIS_{LL}, стимуляционную ЭМГ чувствительного и моторного нервов голени. Учитывая неудовлетворительную компенсацию СД у абсолютного большинства детей и подростков, неврологическое обследование должно быть регулярным, не реже 1 раза в год.

The Department of Childhood and Adolescence Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduate Training, Ministry of Health of the Russian Federation, examined 529 patients with type 1 diabetes mellitus (DM) whose age was 5 to 22 years. The study was undertaken to examine the prevalence and severity of diabetic peripheral polyneuropathy (DPN) in children, adolescents, and young individuals who fell ill with DM in childhood, to characterize the symptoms and neurological manifestations of this complication, and to choose adequate studies for their examination. DPN is most common in adolescents and young individuals having a longer history of the disease and worse values of compensation of carbohydrate metabolism. The specific feature of DPN in these age groups are the absence of severe forms of the disease and the presence of mainly the sensory pattern of disorders. The study defined the required scope of a neurological examination for early diagnosis of DPN in children and adolescents, which should include a thorough analysis of a patient's complaints and a test by the Total Symptoms Score, a neurological examination by the modified Neuropathy Impairment Score for the Lower Extremities, stimulation electromyography of the sensory and motor nerves of the leg. By taking into account a poor DM compensation in the absolute majority of children and adolescents, the neurological examination should be regular at least once a year.

Диабетическая периферическая сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН) считается одним из наиболее распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД), снижающим работоспособность и качество жизни больных. Доказанным является тот факт, что ДПН лежит в основе развития большинства случаев синдрома диабетической стопы — самой частой причины нетравматических ампутаций при СД [1]. В настоящее время число больных СД неуклонно возрастает, что позволяет прогнозировать рост ДПН в популяции. В связи с этим ранняя диагностика и своевременная терапия ДПН являются одними из приоритетных задач современной диабетологии.

Распространенность ДПН варьирует в зависимости от длительности заболевания, типа диабета и возрастных особенностей, в то время как частота выявления данного осложнения зависит от диагностических критериев, используемых в различных популяционных исследованиях. Частота встречаемости ДПН, выявляемая при клиническом обследовании у пациентов с длительностью СД более 25 лет, составляет около 50% [6, 12]. Однако диагностика ДПН на ранних стадиях представляет собой определенные трудности, так как у многих пациен-

тов преобладают доклинические формы, для обнаружения которых требуется проведение электрофизиологических исследований. Известно, что по данным электромиографии (ЭМГ) уже в период манифестации СД у части пациентов выявляются нарушения функции периферических нервов, которые при большой длительности диабета определяются у 90% больных [6].

Имеется достаточно большой объем информации по патогенезу, клинике, диагностике и методам лечения ДПН у взрослых пациентов, однако у детей и подростков эти вопросы недостаточно изучены. Отчасти причиной этого является то, что педиатры-эндокринологи, как правило, не наблюдают тяжелых форм ДПН. Тем не менее возможно развитие синдрома диабетической стопы у молодых пациентов 17–25 лет, обусловленного выраженной полинейропатией [2]. Таким образом, изучение факторов риска развития ДПН и разработка методов диагностики ее ранних форм, клинических проявлений и характера течения данного осложнения у детей и подростков представляются актуальными и своевременными. Целью настоящего исследования явились изучение распространенности, степени тяжести, клинических характеристик

ДПН и разработка адекватных методов ее диагностики у детей и подростков.

Материалы и методы

На кафедре эндокринологии детского и подросткового возраста РМАПО Минздрава РФ с 1995 по 2002 г. проведено обследование 529 больных СД типа 1. В исследование было включено 140 детей до пубертата (86 мальчиков и 54 девочки) — 1-я группа; 343 подростка (141 мальчик и 202 девочки) — 2-я группа; 46 лиц молодого возраста, заболевших СД в детстве (20 мужчин и 26 женщин), — 3-я группа. Критериями включения в исследование служили длительность СД более 1 года, возраст пациентов от 5 до 22 лет, отсутствие сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы. Средний возраст детей до пубертата составил $9,3 \pm 0,17$ года, подростков — $14,4 \pm 0,1$ года, лиц молодого возраста — $19,5 \pm 0,16$ года. Клиническое, биохимическое, неврологическое и электрофизиологическое обследование пациентов проводили амбулаторно и в условиях детского эндокринного отделения ЦКБ МПС РФ. Все больные получали интенсифицированную инсулинотерапию.

Для оценки стадий ДПН использовали классификацию, предложенную P. Dyck и P. Thomas [3, 8]. Стадия 0 характеризуется отсутствием симптомов, неврологических объективных признаков ДПН и изменений, выявляемых при ЭМГ-исследовании. Стадия 1 (субклиническая) подразделяется на 2 подстадии: 1А — отсутствие симптомов и неврологических признаков ДПН, наличие 2 измененных ЭМГ-показателей, выявленных при исследовании чувствительных и моторных нервов с одной стороны или положительные автономные тесты (проба Вальсальвы, проба с глубоким дыханием). Стадия 1Б, кроме перечисленных ранее изменений, включает в себя сочетание не менее 2 объективных признаков ДПН. Стадия 2 характеризуется сочетанием объективных проявлений с характерными жалобами и подразделяется на 2 подстадии: 2А — умеренная симптомная ДПН, которая включает в себя чувствительные, двигательные, автономные нарушения при отсутствии признаков слабости сгибателей стопы; стадия 2Б — выраженная симптомная ДПН, включающая в себя вышеперечисленные проявления в сочетании с признаками слабости сгибателей стопы (пациент не может стоять на пятках). Стадия 3 — нейропатия с нарушением трудоспособности.

Для количественной оценки субъективных проявлений ДПН использовали шкалу TSS (Total Symptoms Score), а для оценки объективных признаков — шкалу NIS (Neuropathy Impairment Score) и ее модификацию для нижних конечностей NIS_{LL} [3, 5]. По шкале NIS_{LL} мышечную силу оценивают по следующим показателям: сгибание бедра, разгибание бедра, сгибание в коленном суставе, разгибание в коленном суставе, сгибание в голеностопном суставе, разгибание в голеностопном суставе, сгибание пальцев стопы, разгибание пальцев стопы. Оценивают коленный и ахиллов рефлекс. Определение порога болевой, тактильной, вибраци-

онной чувствительности проводят в области тыльной поверхности концевой фаланги большого пальца стопы у основания ногтевого ложа. Исследование глубокого мышечно-суставного чувства проводят на концевой фаланге большого пальца стопы. Симптомы оценивают по обеим сторонам и выражают общей суммой баллов. Мышечную силу оценивают следующим образом: 0 — норма, 1 — снижение на 25%; 2 — снижение на 50%; 3 — снижение на 75%, 4 — паралич. Рефлексы и чувствительность оценивают по 2-балльной системе: 0 — норма; 1 — снижение; 2 — отсутствие [3].

Для оценки неврологической симптоматики всем больным проводили исследование двигательной и чувствительной функции. Тактильную чувствительность исследовали с помощью 10-граммового монофиламента Thio-Feel ("Asta Medica", Германия), болевую — с помощью укола иглой, температурную — с помощью инструмента Thio-Therm ("Asta Medica", Германия), вибрационную — с помощью градуированного камертона (128 Гц), рефлекс — с помощью неврологического молоточка.

Стимуляционную ЭМГ проводили на нейроэлектромиографе фирмы МБН (Россия). Анализировали амплитуду потенциала действия (ПД) и скорость распространения возбуждения (СРВ) при ортодромной стимуляции икроножного нерва (n. suralis dextr.). При стимуляции двигательного нерва (n. peroneus dextr) исследовали амплитуду М-ответа, СРВ и резидуальную латенцию (РЛ).

Статистическую обработку данных проводили на ПЭВМ с помощью стандартного пакета статистических программ для Windows 2000. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В сравниваемых группах больных отмечены статистически достоверные различия по длительности СД ($p < 0,001$). Так, средняя длительность заболевания у детей до пубертата составила $4,0 \pm 0,2$ года, у подростков — $5,9 \pm 0,1$ года, у лиц молодого возраста — $9,9 \pm 0,5$ года. Компенсация углеводного обмена, оцененная по уровню гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), в группе подростков была достоверно хуже по сравнению с таковой у детей до пубертата ($10,3 \pm 0,13\%$ против $9,5 \pm 0,17\%$, $p < 0,05$). В группе лиц молодого возраста уровень Hb A_{1c} составил $9,6 \pm 0,4\%$, что статистически не отличалось от показателей пациентов 1-й и 2-й групп. Уровень общего холестерина (ОХ) во 2-й ($4,8 \pm 0,07$ ммоль/л) и 3-й ($5,1 \pm 0,07$ ммоль/л) группах был достоверно выше по сравнению с таковым в 1-й группе ($4,4 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,001$). Средние уровни АД во всех сравниваемых группах больных не превышали нормальных значений для данного возраста.

ДПН была диагностирована у 256 пациентов: 37 (26,2%) детей до пубертата, 182 (53,1%) подростка и 37 (80,4%) лиц молодого возраста. Средний возраст больных с ДПН достоверно превышал возраст пациентов без этого осложнения ($14,6 \pm 0,17$ года против $12,4 \pm 0,2$ года; $p < 0,001$). Длительность

СД была высокодостоверно больше у больных с ДПН ($7,3 \pm 0,2$ года против $4,3 \pm 0,01$ года; $p < 0,001$) по сравнению с больными без полинейропатии. Отмечен достоверно более высокий уровень $Hb A_{1c}$ у больных с ДПН ($10,5 \pm 0,14\%$ против $9,8 \pm 0,16\%$; $p < 0,01$). Таким образом, выявлено влияние длительности диабета и компенсации заболевания на развитие ДПН у пациентов, заболевших СД в детском и подростковом возрасте. Признаки ДПН имели место уже среди детей до пубертата, но распространенность ДПН была особенно высокой в группах подростков и лиц молодого возраста.

Среди характерных для ДПН жалоб наиболее часто встречались парестезии в стопах — у 94 (36,7%) больных и боли в икроножных мышцах и стопах — у 80 (31,2%). У большинства пациентов жалобы носили эпизодический характер и умеренную интенсивность. Не отмечено существенного нарастания болевого синдрома в ночное время. Лишь у 3 больных с большой продолжительностью СД парестезии и боли отмечались практически постоянно и существенно влияли на качество жизни. Аналогичные ощущения в кистях отмечались достоверно реже: парестезии — у 5 (1,9%) больных, боли — у 6 (2,3%) ($p < 0,001$). Довольно редко имели место жалобы на чувство онемения — у 14 (5,5%) больных и жжения в стопах — у 5 (1,9%). Подобных ощущений в руках не выявлено.

По результатам неврологического обследования больных с ДПН патологии краниальных нервов не выявлено. При исследовании мышечной силы верхних и нижних конечностей существенных нарушений не отмечено. Из нарушений чувствительности наиболее часто имели место снижение болевой чувствительности на нижних — у 103 (40,2%) больных и верхних конечностях — у 14 (5,5%) ($p < 0,001$). Температурные нарушения достоверно чаще были отмечены на стопах — у 62 (24,2%) больных, чем на кистях — у 6 (2,3%) ($p < 0,001$). Нарушения вибрационной — у 43 (16,8%) больных и тактильной чувствительности — у 4 (1,6%) встречались только на нижних конечностях. Нарушение глубокого мышечно-суставного чувства имело место у 3 (1,2%) больных на уровне концевой фаланги большого пальца стопы.

Аналогичные результаты были получены при исследовании сухожильных рефлексов у больных с ДПН. Наиболее часто встречались снижение ахилловых — у 188 (73,4%) больных и коленных рефлексов — у 154 (60,1%), что соответствует данным других исследований [10]. На верхних конечностях снижение рефлексов отмечалось достоверно реже: карпальные — у 25 (9,8%) больных, с бицепса — у 18 (7,0%), с трицепса — у 10 (3,9%) ($p < 0,001$).

Анализ частоты различных нарушений у больных с ДПН в зависимости от длительности СД показал, что по мере увеличения длительности заболевания частота всех симптомов возрастала, при этом средний уровень $Hb A_{1c}$ не имел статистических различий (табл. 1). Как видно из табл. 1, при длительности СД менее 5 лет основными проявлениями ДПН были снижение ахилловых и коленных рефлексов, нарушение болевой, температурной и редко — вибрационной чувствительности. Наруше-

Таблица 1

Частота проявлений ДПН на нижних конечностях в зависимости от длительности СД ($n = 256$)

Показатель	Длительность СД, годы		
	1–4 [1]	5–9 [2]	10–16 [3]
Число больных с ДПН	71	119	66
Возраст, годы	$13,0 \pm 0,3$	$14,6 \pm 0,2$ [1,3***]	$16,5 \pm 0,3$ [1,2****]
Длительность СД, годы	$3,1 \pm 0,13$	$7,1 \pm 0,13$ [1,3****]	$12,1 \pm 0,24$ [1,2****]
$Hb A_{1c}$, %	$10,2 \pm 0,21$	$10,5 \pm 0,2$	$10,6 \pm 0,27$
Жалобы больных:			
парестезии	13 (18,3)	39 (32,7) [3*]	42 (63,6) [1****]
боли	14 (19,7)	36 (30,2)	30 (45,4) [1****]
онемение	4 (5,6)	4 (3,4)	6 (9,1)
жжение	0	2 (1,7)	3 (4,5)
Чувствительность:			
болевая	18 (25,3)	50 (42,4)	34 (48,5) [1*]
температурная	13 (18,3)	31 (24,4)	16 (19,7)
вибрационная	5 (7)	17 (14,3)	21 (31,8) [1****]
тактильная	0	1 (0,8)	3 (4,5)
мышечно-суставное чувство	0	0	3 (4,5)
рефлексы коленные	31 (43,7)	74 (62,2)	49 (74,2) [1****]
рефлексы ахилловы	43 (60,6)	89 (74,8)	56 (84,8) [1****]
TSS, баллы	$0,5 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,09$ [1*, 3****]	$1,4 \pm 0,14$ [1,2****]
NIS _{LL} , баллы	$3,0 \pm 0,23$	$4,1 \pm 0,22$ [1****, 3*]	$5,2 \pm 0,37$ [1****, 2*]

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. В скобках — процент; в квадратных скобках — номера групп.

ний тактильной чувствительности не отмечено. Преобладали доклинические формы ДПН. Средний балл по шкале NIS_{LL} составил $3,0 \pm 0,23$, балл по шкале TSS — $0,5 \pm 0,1$. В группах больных с длительностью СД более 5 лет существенно возросла доля пациентов с симптомными формами ДПН, отмечена тенденция к увеличению частоты чувствительных нарушений, особенно болевой и вибрационной чувствительности. Наиболее выраженные изменения были зафиксированы в группе с длительностью заболевания более 10 лет. Средний балл по шкале NIS_{LL} у этих пациентов составил $5,2 \pm 0,37$, балл по шкале TSS — $1,4 \pm 0,14$ (различия статистически достоверны). Таким образом, у детей, подростков и лиц молодого возраста с ДПН при длительности заболевания менее 5 лет наиболее характерными проявлениями повреждения периферических нервов были снижение ахилловых и коленных рефлексов, нарушения болевой, температурной и крайне редко — вибрационной чувствительности. По мере роста длительности СД отмечено значимое увеличение суммы баллов как по шкале TSS, так и по шкале NIS_{LL}. При длительности СД более 5 лет отмечено существенное увеличение частоты нарушений вибрационной чувстви-

Таблица 2

Клиническая характеристика больных по стадиям ДПН

Показатель	Стадия ДПН		
	1А [1]	1Б [2]	2А [3]
Частота встречаемости	25 (9,8)	113 (44,2) [1***]	118 (46,0) [1***]
Средний возраст, годы	13,4 ± 0,56	14,0 ± 0,3	14,5 ± 0,29
Длительность СД, годы	6,0 ± 0,69	6,4 ± 0,35	8,5 ± 0,32 [1*, 2***]
НВ A _{1c} , %	12,0 ± 0,54	10,2 ± 0,26 [1**]	10,4 ± 0,21 [1*]
ОХ, ммоль/л	4,0 ± 0,15	4,5 ± 0,12 [1**, 3***]	5,2 ± 0,13 [1, 2***]

тельности. Тактильные нарушения и снижение глубокого мышечно-суставного чувства во всех группах больных встречались редко.

Корреляционный анализ выявил средней силы положительную связь суммы баллов по шкале NIS_{LL} с возрастом пациентов ($r = 0,39$), пубертатом ($r = 0,31$), длительностью СД ($r = 0,39$) и уровнем ОХ ($r = 0,44$) и суммы баллов по шкале TSS с возрастом пациентов ($r = 0,31$), длительностью СД ($r = 0,34$) и уровнем ОХ ($r = 0,3$).

Структура ДПН у детей, подростков и лиц молодого возраста была представлена доклиническими стадиями (1А, 1Б) и симптомной стадией 2А. Тяжелых форм ДПН с выраженными моторными нарушениями (стадии 2Б, 3) не зарегистрировано (табл. 2).

Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о преобладании стадии 1Б среди доклинических форм ДПН. Вклад стадии 1А в структуру нейропатии у детей и подростков составил 9,8%, что, безусловно, подтверждает необходимость электрофизиологического обследования при скрининге ДПН в этой возрастной категории. Удельный вес доклинических и симптомной стадий в структуре ДПН у детей и подростков был практически одинаков.

Выявлена прямая линейная зависимость между распространенностью ДПН и длительностью СД, стадией пубертата, степенью компенсации углеводного обмена, гиперлипидемией. Существенных различий по возрасту пациентов с разными стадиями ДПН не зарегистрировано.

У 297 больных оценены данные стимуляционной ЭМГ в зависимости от стадии ДПН (табл. 3). Как показали результаты исследования, все показатели ЭМГ по 2 нервам голени были достоверно хуже у больных с ДПН. Наиболее существенные различия отмечены по СРВ. Так, разница между СРВ на моторном нерве в группах больных с ДПН и без ДПН в среднем составила около 3 м/с, на чувствительном нерве — около 6 м/с. На фоне увеличения степени тяжести ДПН имела место тенденция к ухудшению некоторых показателей. Так, средний показатель амплитуды М-ответа на моторном нерве в группе больных с субклиническими стадиями ДПН находился на нижней границе нормы ($3,8 \pm 0,2$ мВ, норма $> 3,5$ мВ), в группе боль-

ных с симптомной формой отмечено снижение среднего значения этого показателя ниже нормы ($3,4 \pm 0,21$ мВ). Необходимо отметить, что сниженные амплитуды М-ответа на моторном нерве было наиболее частым измененным ЭМГ-показателем. По мере увеличения длительности СД достоверно повышалось количество жалоб и объективных неврологических проявлений ДПН, сопровождавшееся снижением СРВ по 2 нервам голени и ПД на чувствительном нерве.

Корреляционный анализ выявил слабую корреляционную связь между показателями амплитуды М-ответа, РЛ и ПД с возрастом пациентов, полом, ростом, стадией пубертата, длительностью СД, уровнем Hb A_{1c}, суммой баллов по шкалам TSS и NIS_{LL}. Средней силы отрицательная связь прослеживалась между СРВ на моторном нерве и возрастом больных ($-0,37$), длительностью СД ($-0,3$), пубертатом ($-0,32$), уровнем Hb A_{1c} ($-0,32$), суммой баллов по шкале NIS_{LL} ($-0,31$) и СРВ на чувствительном нерве с возрастом больных ($-0,4$), длительностью СД ($-0,32$), суммой баллов по шкале NIS_{LL} ($-0,31$). Таким образом, выявлена зависимость СРВ от длительности СД, степени компенсации углеводного обмена и выраженности объективных проявлений ДПН.

Диагностика ДПН основана на анализе субъективных проявлений (жалобы больных), клинических нарушений двигательной и чувствительной сфер и данных электрофизиологического обследования. Типичными субъективными признаками ДПН у взрослых пациентов являются боли в ногах различного характера (режущие, прокалывающие, ноющие, распирающие), как правило, усиливающиеся в вечернее и ночное время. Широко представлены также чувство онемения, парестезии, жжение или горение преимущественно в нижних отделах конечностей [4]. Результаты данного исследования показали довольно высокую частоту встречаемости только 2 из вышеперечисленных жалоб у детей и подростков с ДПН, а именно па-

Таблица 3

Показатели ЭМГ у детей и подростков в зависимости от стадии ДПН

Показатель	Стадия ДПН		
	0	1А, 1Б	2А
Число больных	146 (1)	95 (2)	56 (3)
п. Peroneus			
Амплитуда М-ответа, мВ (норма $> 3,5$ мВ)	4,2 ± 0,14	3,8 ± 0,2	3,4 ± 0,21 (1*)
СРВ, м/с (норма > 40 м/с)	47,9 ± 0,3	43,6 ± 0,58 (1**)	44,1 ± 0,76 (1**)
РЛ, м/с (норма $< 3,0$ м/с)	2,0 ± 0,04	2,4 ± 0,06 (1**)	2,4 ± 0,1 (1**)
п. Suralis			
ПД, мкВ (норма $> 5,0$ мкВ)	11,7 ± 0,4	8,7 ± 0,5 (1**)	8,8 ± 0,62 (1**)
СРВ, м/с (норма > 40 м/с)	53,0 ± 0,6	46,9 ± 0,8 (1**)	46,4 ± 1,0 (1**)

При м е ч а н и е. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$. В скобках — номера групп.

рестезии и болевого синдрома в нижних конечностях, как правило, невысокой интенсивности и частоты. Крайне редко имели место жалобы на чувство онемения и горения стоп. Полученные данные, безусловно, свидетельствуют о нетяжелом характере повреждения периферических нервов у большинства детей и подростков.

Для количественной оценки проявлений ДПН использовали диагностическую шкалу NIS и исследование температурной чувствительности [5]. Данная шкала применяется при обследовании больных с периферическими нейропатиями в ведущих центрах Европы и США. Пункты шкалы позволяют оценить состояние краниальных нервов, мышц лица и шеи, дыхательной мускулатуры, моторной и чувствительной сфер верхних и нижних конечностей. Результаты настоящего обследования показали отсутствие нарушений со стороны краниальных нервов, мышц лица и шеи, высокодостоверное превышение частоты встречаемости проявлений ДПН на нижних конечностях по сравнению с верхними ($p < 0,001$), что подтверждают данные и других исследователей [7, 9]. В связи с этим для диагностики ДПН у детей и подростков с целью упрощения обследования без потери ценных диагностических критериев целесообразно рекомендовать тщательно исследовать только нижние конечности.

Среди расстройств чувствительности достоверно чаще встречались снижение порога болевой чувствительности (гипалтезия) и нарушение температурного чувства, что свидетельствует о преимущественном повреждении тонкопроводящих волокон. Поражение тонких волокон является более ранним признаком повреждения периферических нервов при ДПН. Дефектность толстых волокон проявляется снижением вибрационной чувствительности и проприоцептивного чувства и, как свидетельствуют данные Р. Томаса, возникают позднее нарушений температурной чувствительности [11]. В связи с этим для ранней диагностики ДПН у детей и подростков представляется необходимым обязательное тестирование порога температурной чувствительности. Учитывая то, что шкала NIS_{LL} не включает в себя оценку температурной чувствительности, а в данной возрастной группе характер повреждений свидетельствует о заинтересованности преимущественно тонких волокон, на наш взгляд, у детей и подростков оптимальным представляется использование модифицированной диагностической шкалы NIS_{LL} с включением температурного теста.

Как показало данное исследование, оценка тактильного чувства с помощью 10-граммового монофиламента у детей и подростков позволила выявить нарушение тактильной чувствительности только у 1,6% больных, что, вероятно, связано с низкой чувствительностью метода для данной возрастной группы и не представляет диагностической ценности. В связи с этим для исследования тактильной чувствительности у детей можно предложить использовать более легкие монофиламенты, например 2-граммовые, либо волокна хлопковой ваты.

Для более точной оценки функции периферических нервов особую важность представляет ЭМГ,

позволяющая исследовать ряд показателей проведения нервных импульсов по двигательным и чувствительным аксонам. Однако этот метод в настоящее время еще недостаточно внедрен в ежедневную практику здравоохранения, что ограничивает его применение. Анализ показателей ЭМГ позволил уточнить степень тяжести и характер повреждений периферических нервов у детей и подростков. Сопоставление данных тестирования по шкалам TSS и NIS_{LL} с показателями ЭМГ свидетельствует об определенном параллелизме результатов. Выявлена обратная линейная зависимость между суммой баллов по обоим шкалам и СРВ на моторном и чувствительном нерве, что свидетельствует об ухудшении состояния аксонов на фоне увеличения степени тяжести ДПН. Отсутствие значительного снижения СРВ у детей и подростков с признаками ДПН в сочетании с умеренными клиническими симптомами позволяет исключить выраженный демиелинизирующий процесс в периферических нервах у детей и подростков, развитие которого связано с длительностью СД и прогрессированием ДПН.

Таким образом, по результатам нашего исследования можно сделать заключение о том, что у детей и подростков при относительно небольшой длительности СД распространенность этого осложнения чрезвычайно высока. Особенностью ДПН в данных возрастных группах являются отсутствие тяжелых форм заболевания и преимущественно сенсорный характер нарушений. Проведенное исследование позволило определить необходимый объем неврологического обследования для ранней диагностики ДПН у детей и подростков, которое должно включать в себя тщательный анализ жалоб пациента и тестирование по шкале TSS, неврологическое обследование в рамках модифицированной шкалы NIS_{LL}, стимуляционную ЭМГ чувствительного и моторного нервов голени. Учитывая неудовлетворительную компенсацию СД у большинства детей и подростков, неврологическое обследование должно быть регулярным, не реже 1 раза в год, и максимально полным.

Выводы

1. Распространенность ДПН в группе детей до пубертата составила 26,2%, у подростков — 53,1%, у лиц молодого возраста — 80,4%. Выявлено влияние длительности СД и компенсации заболевания на развитие ДПН у пациентов, заболевших СД в детском и подростковом возрасте.

2. Результаты настоящего исследования у детей и подростков показали высокодостоверное превышение частоты встречаемости проявлений ДПН на нижних конечностях по сравнению с верхними, что позволяет для упрощения обследования больных тестировать только нижние конечности.

3. Необходимый объем неврологического обследования для ранней диагностики ДПН у детей и подростков должен включать в себя тщательный анализ жалоб пациента с тестированием по шкале TSS, неврологическое обследование в рамках модифицированной шкалы NIS_{LL}, стимуляционную ЭМГ чувствительного и моторного нервов голени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферова М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю., Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 2001. — № 2. — С. 2—8.
2. Долль С. Э. Факторы риска синдрома диабетической стопы у детей и подростков с сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
3. Строкова И. А., Новосадова М. В., Баринов А. Н., Яхню Н. Н. // Неврол. журн. — 2000. — № 5. — С. 14—19.
4. Строкова И. А., Аметов А. С., Козлова Н. А., Галеев И. В. // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6. — № 12. — С. 797—801.
5. Brill V. // Eur. Neurol. — 1999. — Vol. 41. — P. 8—13.
6. Dyck P. J., Litchy W. J., Lechman N. A. // Neurology. — 1995. — Vol. 45. — P. 1115—1121.
7. Dyck P. J., Melton L. J., O'Brien P., Service F. J. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 5—8.
8. Dyck P. J., Thomas P. K. // Diabetic Neuropathy. — Philadelphia. — 1999. — P. 260—267.
9. Grant J. A., O'Brien P., Dyck P. J. // Diabetic Neuropathy / Eds P. J. Dyck, P. K. Thomas. — Philadelphia. — 1999. — P. 123—124.
10. Pirart J. // Diabetes Care. — 1978. — Vol. 1. — P. 168—188.
11. Thomas P. K. // Eur. Neurol. — 1999. — Vol. 41. — P. 35—43.
12. Watkins P. J., Thomas P. K. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 65. — P. 620—632.

Поступила 16.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2003

УДК 616-056.52-053.2-008.9-074

О. В. Бородина, Е. А. Одуд, А. В. Тимофеев, Л. Ю. Жулева, Э. П. Касаткина

ОЦЕНКА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ¹

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) РМАПО, НПЦ медицинский биотехнологии (дир. — проф. С. М. Дудкин) Минздрава РФ

Целью исследования явилось сравнение клинической значимости двух показателей инсулинорезистентности ИР ($HOMA_R$ и ISI) у детей и подростков с ожирением. Обследовали 66 детей и подростков в возрасте 11—16 лет, в том числе 48 с ожирением и 18 здоровых лиц. Определяли антропометрические показатели, динамику изменения концентраций инсулина и глюкозы в ходе 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе и концентрации триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и лептина в сыворотке крови натощак. Оценка клинической значимости $HOMA_R$ и ISI состояла из 3 этапов. На I этапе изучили взаимосвязи между $HOMA_R$ и ISI с наиболее изученными факторами риска ИР — ожирением и характером распределения жировой ткани. На II этапе определяли корреляции $HOMA_R$ и ISI с антропометрическими показателями ожирения и гормонально-метаболическими показателями, нарушение которых патогномично для ИР. На III этапе сравнили распространенность ассоциированных с ИР нарушений у детей и подростков с нормальными и ненормальными $HOMA_R$ и ISI . Проведенный анализ показал, что у детей и подростков с ожирением $HOMA_R$ выше, а ISI ниже, чем у сверстников с нормальной массой тела, при этом величина ISI обратно пропорциональна избытку жировой ткани. Отмечена более тесная взаимосвязь ISI , чем $HOMA_R$, с антропометрическими и гормонально-метаболическими признаками ИР. На основании полученных данных сделано заключение о том, что у детей и подростков с ожирением снижение ISI является более значимым индикатором ИР, чем повышение $HOMA_R$.

The purpose of the study was to compare the clinical significance of two parameters of insulin resistance ($HOMA_R$ and ISI) in children and adolescents with obesity. Sixty-six children and adolescents aged 11–16 years, including 48 individuals with obesity and 18 healthy individuals, were examined. Anthropometric indices, the time course of changes in the concentrations of insulin and glucose during a three-hour oral glucose test, and the fasting serum concentrations of triglycerides, cholesterol, high- and low-density lipoproteins, and leptin were determined. The evaluation of the clinical significance of $HOMA_R$ and ISI consisted of three stages. A relationship between $HOMA_R$ and ISI to the most studied risk factors of insulin resistance (IR), such as obesity and the pattern of fatty tissue distribution, was studied at the first stage. Correlations of $HOMA_R$ and ISI with the anthropometric obesity indices and hormonal and metabolic parameters whose impairment is pathognomonic for IR were determined at the second stage. The spread of IR-associated disorders in children and adolescents with normal and abnormal $HOMA_R$ and ISI were compared at the third stage. The analysis has indicated that in obese children and adolescents, $HOMA_R$ is higher and ISI is lower than those in normally weighing children and adolescents of the same age, the value of ISI being inversely proportional to the excess of fatty tissue. It has been found that ISI is more closely related with the anthropometric and hormonometabolic signs of IR than $HOMA_R$. The findings have led to the conclusion that in children and adolescents with obesity, a decrease in ISI is a more significant indicator of IR than an increase in $HOMA_R$.

Инсулинорезистентность (ИР) — это состояние, при котором снижена чувствительность клеток-мишеней к инсулину, в результате чего нарушено поглощение глюкозы инсулинзависимыми тканями [1, 2]. Среди заболеваний, сопровождающихся ИР, самым распространенным является ожирение. Именно ИР при ожирении служит одной из главных причин нарушений углеводного обмена, дислипидемии и других патологий [3].

Наиболее надежным методом — "золотым стандартом" — выявления ИР признан эугликемический гиперинсулинемический клэмп, разработанный Andres R. и соавт. [6]. К сожалению, применение клэмпа в практической медицине ограничено его сложностью и высокой стоимостью [2, 4]. С клинической точки зрения самым доступным способом выявления ИР является сопоставление уровней инсулина и глюкозы в плазме натощак [4]. Эти 2 показателя лежат в основе математической модели оценки гомеостаза глюкозы (Homeostasis Model Assessment, HOMA) и учитываются в виде индекса

¹Настоящее исследование проведено при финансовой поддержке ООО "Берлин—Хеми, Менарини Фарма ГмБХ"

ИР (НОМА_R), повышение которого служит косвенным признаком ИР [8]. Однако вопрос о том, всегда ли базальные уровни инсулина и глюкозы позволяют судить о чувствительности к инсулину, остается открытым [4]. Многие исследователи считают, что для выявления ИР более важна оценка стимулированной секреции инсулина. В этом аспекте не утратил своей актуальности пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Для оценки ИР по результатам ПТТГ Matsuda M. и соавт. предложили индекс чувствительности к инсулину (ISI) [10, 12]. Для косвенной оценки ИР применяют и другие модели, основанные как на измерениях базальных уровней глюкозы и инсулина, так и на анализе динамики этих показателей после углеводной нагрузки [9].

Особенно сложны и не стандартизованы исследования ИР у детей и подростков. Между тем разработка простых методов выявления ИР у детей и подростков становится все более актуальной, поскольку именно в этой возрастной группе быстро растет распространенность ожирения, нарушений углеводного обмена и других нарушений, связанных с ИР. В связи с этим целью нашего исследования явилось сравнение клинической значимости двух показателей ИР (НОМА_R и ISI) у детей и подростков с ожирением.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 66 детей и подростков в возрасте 11–16 лет. Основную группу составили дети и подростки с ожирением, с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 95-й процентиль для данного возраста и пола [7]. В контрольную группу включили детей и подростков с нормальной массой тела. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

ИМТ рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела (в кг)/рост² (в м). Степень ожирения определяли по рекомендациям Ю. А. Князева [5]. Если масса тела превышала 91-й процентиль для данного возраста и пола на 10–29%, устанавливали I степень

ожирения, при превышении на 30–49% — II степень, при превышении на 50–99% — III степень.

Для определения характера распределения жира использовали показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). При ОТ/ОБ > 0,85 у девушек и > 0,9 у юношей констатировали абдоминальную форму ожирения. Артериальное давление (АД) измеряли на правой руке и оценивали по возрастным критериям [11]. АД считали повышенным, если при трехкратном измерении оно превышало 95-й процентиль для данного возраста и пола.

Лабораторное обследование включало в себя 3-часовой ПТТГ с измерением уровней инсулина в сыворотке и глюкозы в плазме. Нагрузка при ПТТГ составляла 1,75 г глюкозы на 1 кг массы тела (но не более 75 г) в 300 мл воды. Кровь из вены брали натощак (0-я минута) и через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин после приема глюкозы. Результаты ПТТГ интерпретировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1998 г.) для стандартного 2-часового ПТТГ. Кроме того, натощак в сыворотке измеряли концентрацию лептина, триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности. При оценке уровней липидов использовали соответствующие возрастные нормы [5]. Уровни инсулина и лептина измеряли методом ИФА с применением набора реагентов фирмы "DRG Diagnostics Inc." (США). Уровни глюкозы, триглицеридов, холестерина, ЛПВП и ЛПНП измеряли колориметрическим методом с применением наборов реагентов фирм "Вектор-Бест" (Россия) и "Lachema" (Чехия).

Для оценки секреторной активности β-клеток и ИР рассчитывали следующие показатели: 1) площадь под кривой секреции инсулина (S_{INS}), которую выражали в мкЕд/мл/мин; 2) площадь под гликемической кривой (S_G), которую выражали в ммоль/л/мин; 3) НОМА_R по формуле [8]

$$\text{НОМА}_R = G_0 \cdot \text{INS}_0 / 22,5,$$

где G₀ — концентрация глюкозы в плазме на 0-й минуте ПТТГ (в ммоль/л), INS₀ — концентрация инсулина в сыворотке на 0-й минуте ПТТГ (в мкЕд/мл); 4) ISI по формуле [10]

$$\text{ISI} = 10\,000 / (G_0 \cdot \text{INS}_0 \cdot G_M \cdot \text{INS}_M)^{-2},$$

где G₀ — концентрация глюкозы в плазме на 0-й минуте ПТТГ (в ммоль/л), INS₀ — концентрация инсулина в сыворотке на 0-й минуте ПТТГ (в мкЕд/мл), G_M — средняя концентрация глюкозы с 30-й до 180-й минуты ПТТГ (в ммоль/л), INS_M — средняя концентрация инсулина с 30-й до 180-й минуты ПТТГ (в мкЕд/мл).

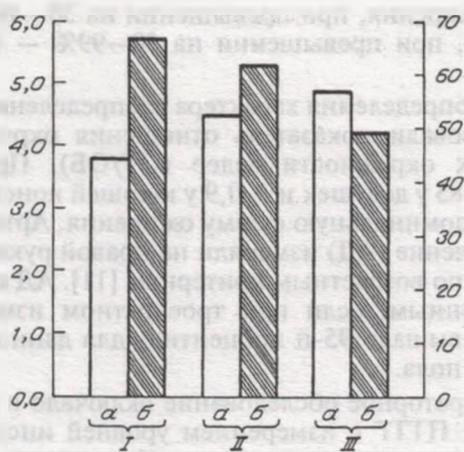
Для статистической обработки результатов использовали компьютерную программу Biostat (© ИД "Практика", Москва). Для сравнения количественных признаков применяли критерии Стьюдента или Манна—Уитни. Различия качественных признаков анализировали с помощью критерия χ².

Таблица 1

Характеристика групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число участников	48	18
Возраст, годы*	13,2 ± 1,56	13,2 ± 1,8
Отношение полов, М/Ж	22/26	6/12
ИМТ, кг/м ² *	29 ± 4,2	18,6 ± 2,2
Число участников с абдоминально-висцеральной формой ожирения	26	-
В том числе:		
девочки (ОТ/ОБ > 0,85)	14	
мальчики (ОТ/ОБ > 0,9)	12	
Степень ожирения:		
I	18	
II	15	
III	15	

Примечание. * — здесь и в табл. 2 данные представлены в виде M ± σ.



Зависимость HOMA_R и ISI от степени ожирения.

По осям ординат: слева — HOMA_R, справа — ISI; по оси абсцисс — степень ожирения. а — HOMA_R; б — ISI. p_{ISI-I-III} = 0,01; p_{HOMA_RI-III} = 0,14

Результаты и их обсуждение

Сравнительная оценка клинической значимости HOMA_R и ISI складывалась из 3 этапов. На I этапе изучили взаимосвязи между HOMA_R и ISI и наиболее изученными факторами риска ИР — ожирением и характером распределения жировой ткани. Для этого сравнили HOMA_R и ISI в основной и контрольной группах. В основной группе средний HOMA_R оказался существенно выше, а средний ISI — существенно ниже, чем в контрольной (4,45 ± 2,3 и 2,93 ± 1,6, p = 0,013 и 56,4 ± 29,9 и 76,2 ± 23,7, p = 0,008 соответственно).

В исследованиях с применением клэмп было показано, что ИР у взрослых с ожирением возрастает пропорционально избытку массы тела [1, 2, 6]. Мы оценили зависимость HOMA_R и ISI от степени ожирения у детей и подростков (см. рисунок). HOMA_R у детей и подростков с разной степенью ожирения статистически значимо не различались, однако тенденция к повышению HOMA_R при увеличении массы жировой ткани все же наблюдалась. В отличие от HOMA_R ISI у детей и подростков с III степенью ожирения оказался достоверно ниже, чем у детей и подростков с I степенью ожирения. Обнаруженная обратная корреляция ISI и избытка массы тела, по-видимому, обусловлена нарастанием ИР при увеличении массы жировой ткани.

Развитие и выраженность ИР зависят не только от степени ожирения, но и от характера распределения избыточной жировой ткани [1]. Известно, что у взрослых ИР наиболее выражена при преиму-

Таблица 2

Зависимость HOMA_R и ISI от формы ожирения

Индекс	Форма ожирения		p
	абдоминальное (n = 26)	глютеофemorальное (n = 22)	
HOMA _R	5,2 ± 2,4	3,6 ± 2	0,03
ISI	45,2 ± 19	76 ± 32	0,001

Таблица 3

Результаты линейного корреляционного анализа HOMA_R, ISI, антропометрических и гормонально-метаболических показателей

Показатель	Коэффициент корреляции r	
	HOMA _R	ISI
ИМТ	0,33 p = 0,005	-0,28 p = 0,02
ОТ/ОБ	Корреляции нет	-0,31 p = 0,05
S _{INS}	Корреляции нет	-0,53 p = 0,001
S _G	Корреляции нет	-0,29 p = 0,01
Триглицериды	0,33 p = 0,05	-0,31 p = 0,02
Лептин	Корреляции нет	-0,39 p = 0,006
HOMA _R	-	-0,71 p = 0,001
ISI	-0,71 p = 0,001	-

щественном отложении жира в абдоминальной области [3]. Мы обнаружили, что у детей и подростков с абдоминальной формой ожирения HOMA_R достоверно выше, а ISI достоверно ниже, чем у детей и подростков с глютеофemorальной формой ожирения (табл. 2).

На II этапе мы изучили корреляции HOMA_R и ISI с основными антропометрическими показателями ожирения и гормонально-метаболическими показателями, нарушение которых патогномично для ИР. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, ISI отрицательно коррелирует со всеми, а HOMA_R — только с тремя антропометрическими и гормонально-метаболическими показателями. Таким образом, ISI связан с антропометрическими и гормонально-метаболическими признаками ИР сильнее, чем HOMA_R. Самая сильная корреляция наблюдается между HOMA_R и ISI.

Таблица 4

Частота ассоциированных с ИР нарушений у детей и подростков с ожирением с ИР и без ИР

Состояние	Частота, %		
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
Абдоминальное ожирение	38	65	15 p ₃₋₁ = 0,03 p ₃₋₂ = 0,01
Дислипидемия	29	58	33 p ₃₋₁ = 0,5 p ₃₋₂ = 0,2
Артериальная гипертензия	30	90	10 p ₃₋₁ = 0,1 p ₃₋₂ = 0,05
Нарушение толерантности к глюкозе либо нарушенная гликемия натощак	30	65	19 p ₃₋₁ = 0,1 p ₃₋₂ = 0,03

На III этапе сравнили распространенность ассоциированных с ИР нарушений у детей и подростков с нормальными и ненормальными НОМА_R и ISI. Чтобы установить границы нормы для этих индексов, мы рассчитали 5-й перцентиль для ISI и 95-й перцентиль для НОМА_R в контрольной группе. Соответствующие значения НОМА_R (5,8) и ISI (48) условно считали пограничными: ИР констатировали при $\text{НОМА}_R \geq 5,8$ или при $\text{ISI} \leq 48$. Среди детей и подростков с ожирением выделили 2 подгруппы с ИР: 1-ю (13 человек с $\text{НОМА}_R \geq 5,8$) и 2-ю (22 человека с $\text{ISI} \leq 48$). При этом во 2-ю подгруппу вошли 12 из 13 человек с $\text{НОМА}_R \geq 5,8$. Детей и подростков без ИР объединили в 3-ю подгруппу (25 человек с $\text{НОМА}_R \leq 5,8$ и $\text{ISI} \geq 48$). В этих подгруппах сравнили распространенность ассоциированных с ИР нарушений (табл. 4).

В 1-й и 2-й подгруппах частота ассоциированных с ИР нарушений достоверно не различалась. 1-я подгруппа отличалась от 3-й подгруппы только по частоте абдоминального ожирения. Напротив, во 2-й подгруппе 3 из 4 нарушений (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и нарушения обмена глюкозы) встречались достоверно чаще, чем в 3-й подгруппе. На этом основании мы сделали заключение о том, что снижение ISI является более значимым индикатором ИР, чем повышение НОМА_R .

Выводы

1. У детей и подростков с ожирением НОМА_R выше, а ISI ниже, чем у сверстников с нормальной массой тела. Величина ISI обратно пропорциональна избытку жировой ткани.

2. Абдоминальная форма ожирения характеризуется более высоким НОМА_R и низким ISI, чем глютеофеморальная.

3. ISI коррелирует с антропометрическими и гормонально-метаболическими признаками ИР сильнее, чем НОМА_R .

4. У детей и подростков с ожирением снижение ISI является более значимым индикатором ИР, чем повышение НОМА_R . Значения $\text{ISI} < 5$ -го перцентиль для данной возрастной группы мы рекомендуем в качестве критерия ИР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В. А., Благодосклонная Я. Б., Шляхто Е. В., Красильникова Е. М. // Тер арх. — 1999. — № 10. — С. 18—22.
2. Балаболкин М. И. // Сахарный диабет. — 2002. — № 1(14). — С. 12—22.
3. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. // Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М., 2002.
4. Князев Ю. А. Возрастные гормонально-метаболические нормативы: Науч.-метод. пособие для педиатров и эндокринологов. — М., 1998.
5. Консенсус конференции по инсулинорезистентности 5—6 ноября 1997 г. Американская диабетическая ассоциация // Международ. мед. журн. — 2001. — № 1. — С. 66—70.
6. Andres R., Swerdlow R., Rosefsky T., Coleman D. // Automation in Analytical Chemistry / Ed. L. T. Skeggs. Ed. Medical. 1966. — P. 486—491.
7. Cole T. J., Freeman J. V., Preece M. A. // Arch. Dis. Childh. — 1995. — Vol. 73. — P. 25—29.
8. Elahi D. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19, N 3. — P. 278—286.
9. Manuel J. Castilio // Department of Medical Physiology. Scholl of Medicine, University of Granada. — Granada, 2003.
10. Matsuda M., DeFronzo R. A. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 9. — P. 1462—1471.
11. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children // Pediatrics. — 1987. — Vol. 79. — P. 1.
12. Stumvoll Michael, Mitracou Asimina, Pimenta Walkyria et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 3. — P. 295—301.

Поступила 13.05.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.379-008.64-06:616.89-008.4541-07

Е. В. Суркова, М. Ю. Дробижев, О. Г. Мельникова, Т. А. Захарчук, И. И. Дедов

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ДЕПРЕССИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Москва

Факт высокой распространенности депрессий среди больных сахарным диабетом (СД) хорошо известен. Однако взаимосвязи между нозологическими формами депрессивных расстройств и клиническими характеристиками СД недостаточно изучены. Целью исследования являлся поиск таких взаимосвязей. Было обследовано 150 амбулаторных больных СД (из них 38 мужчин, СД типа 2 диагностирован у 102 пациентов). Медиана возраста составила 54 года (25-й и 75-й перцентили — 43 и 61,5 года соответственно), медиана длительности диабета 7,2 года (2 года и 15 лет), медиана уровня HbA_{1c} — 8,6% (7,4 и 9,7%). Депрессии выявлены у 50 (33%) больных. При сравнении их с пациентами без депрессий ассоциаций с основными клиническими характеристиками СД (тип и длительность заболевания, распространенность острых и хронических осложнений, инсулинотерапия) не выявлено. В то же время при сравнении 3 групп пациентов с основными клиническими формами диагностированных депрессивных расстройств (нозогенные, циклотимические и дистимические)

The fact that there is a high prevalence of depressions among patients with diabetes mellitus (DM) is well known. However, the relationships between the nosological entities of depressions and the clinical characteristics of DM are little studied. The study was undertaken to search for such relationships. A hundred and fifty outpatients with DM (out of them 38 males, Type 2 DM was diagnosed in 102 patients) the median age was 54.0 years (25 and 75 percentiles: 43.0-61.5), the median duration of diabetes was 7.2 years (2.0-15.0); the median level of HbA_{1c} was 8.6% (7.4-9.7%). Depression was revealed in 50 (33%) patients. Their comparison with patients without depression indicated that there was no association with the main clinical characteristics of MD (the type and duration of the disease, the prevalence of acute and chronic complications, insulin therapy). At the same time, a comparison of three groups of patients with the major clinical forms (nosogenic, cyclothymic, and dysthymic) of diagnosed depression by using χ^2 revealed the following associations: between DM-1 and cyclothymic depression and between DM-2 and nosogenic

с использованием критерия χ^2 были выявлены следующие ассоциации: между СД типа 1 и циклотимическими депрессиями, а также между СД типа 2 и нозогенными и дистимическими депрессиями ($p = 0,01$). При этом циклотимические и дистимические депрессии не обнаружили ассоциаций с клиническими характеристиками СД. Распространенность же нозогенных депрессий была достоверно выше среди пациентов с диабетической ретинопатией II—III стадии ($p = 0,02$), артериальной гипертензией ($p = 0,001$), протеинурией ($p = 0,02$), инфарктами миокарда ($p = 0,04$) и язвенными дефектами стоп в анамнезе ($p = 0,04$). Результаты исследования показывают, что нозогенные депрессии являются психологическими реакциями на тяжелое течение СД, а именно на выраженность микро- и макрососудистых осложнений. Ассоциации между типами СД и клиническими вариантами депрессивных расстройств (циклотимией и дистимией) требуют дальнейшего изучения. В качестве возможного объяснения может обсуждаться общая генетическая предрасположенность.

Показатели распространенности коморбидных (сопутствующих) сахарному диабету (СД) депрессий¹ значительно превышают популяционные (5—10%) и варьируют в широких пределах от 14,4 до 41,3% [11, 27]. При этом остается неясным, встречаются ли депрессивные расстройства с одинаковой частотой у больных СД типов 1 и 2, есть ли различия в их распространенности в более узких категориях пациентов (без осложнений, с различной выраженностью специфических осложнений, с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и т. д.). Недостаточно изучен также вопрос о том, являются ли депрессии у больных СД нозологически однородными состояниями или их отличает клиническое разнообразие. Такое положение во многом обусловлено особенностями проведенных ранее исследований. В них зачастую не дифференцировали СД типов 1 и 2, включали в эти исследования больных только с одним типом заболевания, не учитывали его клинические особенности (длительность, тяжесть течения и т. д.), а также нозологическую принадлежность депрессий [5]. Вместе с тем клиническое изучение коморбидных СД депрессивных состояний может иметь большое значение для анализа клинико-патогенетических взаимосвязей между рассматриваемой эндокринологической и аффективной патологией. Такое исследование могло бы также способствовать решению ряда практических вопросов, связанных с оптимизацией лечебного процесса при СД (выделение групп больных, наиболее нуждающихся в психиатрической помощи, назначение психотропной терапии, индивидуализация обучающих программ и т. д.).

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с СД типов 1 и 2 старше 18 лет, жители Москвы и Московской

and dysthymic depression ($p = 0.01$). Cyclothymic and dysthymic depression showed no associations with clinical characteristics of DM. The prevalence of nosogenic depression was significantly higher in patients with a history of second-three grade diabetic retinopathy ($p = 0.02$), arterial hypertension ($p = 0.001$), proteinuria ($p = 0.02$), myocardial infarction ($p = 0.04$), and foot ulcerative defects ($p = 0.04$). The results show that nosogenic depression are mental responses to the severe course of DM, namely to the severity of micro- and macrovascular complications. The associations between the types of DM and the clinical types of depression - cyclothymia and dysthymia - await further study. Overall general predisposition may be discussed as a possible explanation.

области, обратившиеся на прием к диабетологу в консультативно-диагностическое отделение ЭНЦ РАМН в определенный день недели. Из исследования исключали больных с иными категориями нарушений углеводного обмена (СД на фоне генетических дефектов, заболеваний поджелудочной железы, эндокринных заболеваний, диабет беременных), а также с сопутствующими тяжелыми соматическими заболеваниями (за исключением патогенетически связанных с СД артериальной гипертензии, ИБС). Критерием исключения являлась также сопутствующая психическая патология неаффективной природы: органические, включая симптоматические, психические расстройства, психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ, шизофрения, бредовые расстройства.

Все больные обследованы эндокринологом, офтальмологом, психиатром. Учитывали тип СД, его продолжительность, число случаев острых осложнений: диабетического кетоацидоза, потребовавшего госпитализации, тяжелых гипогликемий (за последний год и за весь период заболевания). Фиксировали число легких гипогликемий за последний месяц. Определяли уровень гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$), суточную экскрецию альбумина с мочой, вибрационную, температурную, тактильную чувствительность, проводили ЭКГ-исследование. Регистрировали случаи артериальной гипертензии, ИБС. Артериальную гипертензию верифицировали с помощью общепринятых критериев [34]. Верификация ИБС основывалась на наличии достоверных инфарктов миокарда на момент обследования или в анамнезе, а также известных из медицинской документации (амбулаторные карты, выписки из историй болезни), данных нагрузочных проб (велозергометрический тест) и (у части больных) на результатах коронароангиографии.

Диагностику аффективных (депрессивных) расстройств осуществляли с учетом критериев МКВ-10, а также принятой в отечественной психиатрии клинической классификации, предусматривающей дифференциацию депрессий по нозологическому принципу. При этом учитывали следующие, наиболее распространенные среди больных с соматическими заболеваниями [4] депрессивные состоя-

¹Депрессия (от лат. — подавление, угнетение) — психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего. Депрессивное изменение настроения наряду с искажением когнитивных процессов сопровождается моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, соматовегетативными дисфункциями.

ния, свойственные циклотимии, дистимии, острым и пролонгированным реакциям (реактивные депрессии), нозогениям (нозогенные депрессии).

Циклотимия представляет собой эндогенное психическое расстройство, которое определяется либо чередованием легких и умеренно тяжелых, как правило, витальных¹ депрессий и гипоманий², либо ремиттирующими депрессивными фазами, разделенными порой длительными ремиссиями.

В рамках дистимии рассматриваются затяжные (длительностью более 2 лет) невротические депрессии, принимающие хроническое течение, отличающиеся минимальной выраженностью витальных симптомов и преобладанием соматовегетативных нарушений.

К реактивным депрессиям относят преходящие аффективные расстройства продолжительностью не более 2 лет, манифестирующие под влиянием тяжелой травмы (смерть родственников, развод, разрыв или разлука с любимым человеком, утрата работы, материальные потери и т. д.), проявляющиеся пессимистическими переживаниями, содержание которых отражает характер психотравмирующей ситуации.

Нозогенные депрессивные состояния [2] определяются психотравмирующим воздействием психологических, социальных, ятрогенных ("имеющих исходным пунктом поведение врача" [3]) и клинических факторов, связанных с соматическим заболеванием, включая семантику диагноза, субъективную тяжесть его симптомов, степень утраты трудоспособности и т. д. Продолжительность этих, как правило, легких депрессий (нерезко сниженный фон настроения, переживания, связанные с соматическим заболеванием, его последствиями) колеблется от 4 нед до 2 лет, хотя обычно не превышает нескольких месяцев.

В ходе исследования оценивали сопряженность СД типов 1 и 2, а также различных клинических характеристик заболевания с депрессиями в целом, а также с их отдельными нозологическими категориями (нозогенные, циклотимические, дистимические и реактивные депрессивные состояния).

Выборку составили 150 больных (из них 114 женщин, 36 мужчин). Медиана возраста пациентов составила 54 года (25-й перцентиль — 43 года, 75-й — 61,5 года).³ У 48 (26%) больных диагностирован СД типа 1, у 102 (74%) — СД типа 2. Из числа последних 54 (52,9%) получали инсулинотерапию. Медиана длительности СД составила 7,2 года (2 года и 15 лет), уровень Hb A_{1c} — 8,6% (7,4 и 9,7%).

¹От лат. Vita — жизнь. Здесь депрессия, сопровождающаяся выраженным пессимизмом, унынием, подавленностью, с подчиненными суточному ритму тоской, тревогой, чувством вины и др.

²Гипомания (греч. hupo — под, внизу; mania — безумие) — легкая степень маниакального состояния с подъемом настроения, повышенной активностью, чувством благополучия, особой физической и психической продуктивности. Объективно проявляется болтливостью, чрезмерной фамильярностью, повышенной сексуальной активностью, расстройствами сна.

³Здесь и далее для характеристики показателей в связи с их заведомо неправильным распределением использованы медианы, 25-й и 75-й перцентили.

У 15 (10%) больных на протяжении заболевания отмечались эпизоды диабетического кетоацидоза, потребовавшие госпитализации (медиана — 0; 25-й и 75-й перцентили — 0). В течение последнего года это осложнение СД отмечено у 4 (2,6%) пациентов (медиана — 0; 25-й 75-й перцентили — 0). У 9 (6%) больных тяжелые гипогликемии наблюдались на протяжении заболевания (медиана — 0; 25-й и 75-й перцентили — 0), у 5 (3,3%) — в течение последнего года (медиана — 0; 25-й и 75-й перцентили — 0).

Клинически значимые стадии (II—III, препролиферативная и пролиферативная) диабетической ретинопатии выявлены у 29 (19,3%) пациентов, при этом у 25 (16,7%) имелись показания к проведению лазерной фотокоагуляции. Экскреция альбумина с мочой более 300 мг/сут отмечена у 33 (22%) больных, признаки дистальной нейропатии — у 72 (48%). Язвенные дефекты стоп на момент обследования обнаружены у 7 (4,7%), в анамнезе — у 11 (7,3%) больных.

У 50 (33%) обследованных выявлены клинически неоднородные депрессивные состояния. Так, нозогенные депрессии диагностированы у 21 (14%) пациента, циклотимические (эндогенные) — у 15 (10%), дистимические — у 9 (6%), реактивные — у 5 (3,3%).

Статистический анализ. Анализ взаимосвязи клинических характеристик СД и депрессий осуществляли для количественных переменных с помощью критерия U Манна—Уитни, ANOVA Краскала—Уоллиса, а для качественных переменных — точного двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 . Использование критерия χ^2 считали допустимым, если при условии выполнения нулевой гипотезы все ожидаемые частоты $e_i \geq 5$. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение клинических характеристик СД у больных с сопутствующими депрессиями и без них приведено в табл. 1.

Анализ представленных в табл. 1 данных свидетельствует об отсутствии взаимосвязей между клиническими характеристиками СД и депрессиями, анализируемыми без учета их нозологической дифференциации.

В табл. 2 представлены данные о сопряженности СД типов 1 и 2 с перечисленными клиническими формами депрессий.

Из табл. 2 видно, что нозогенные, дистимические и реактивные депрессии чаще отмечаются у больных СД типа 2, циклотимические же депрессивные состояния обнаруживают сопряженность с СД типа 1 (критерий χ^2 ; $p = 0,01$). В связи с тем что ожидаемые частоты распределения реактивных депрессий оказались ниже 5%, эти наблюдения исключены из дальнейшего анализа. Соответственно анализировали сопряженность клинических характеристик СД с нозогенными, циклотимическими и дистимическими депрессивными состояниями (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что сопряженность с клиническими характеристиками СД обнаруживают прежде всего нозогенные депрессии. Они накаплива-

Таблица 1

Клинические характеристики СД у больных с депрессиями и без них

Клинические характеристики СД	Больные		p
	с депрессиями (n = 50)	без депрессий (n = 100)	
СД типа 1	18 (36)	30 (30)	0,46
Длительность СД, годы	8 (1,5—15)	7 (2—14)	0,67
Число больных, получающих инсулинотерапию	38 (76)	64 (64)	0,19
Hb A _{1c} , %	8,1 (7,5—9,9)	8,7 (7,1—9,3)	0,83
Случаи диабетического кетоацидоза, потребовавшие госпитализации на протяжении заболевания	0 (0—0)	0 (0—0)	0,47
Случаи диабетического кетоацидоза, потребовавшие госпитализации в течение последнего года	0 (0—0)	0 (0—0)	1,00
Тяжелые гипогликемии на протяжении заболевания	0 (0—0)	0 (0—0)	0,97
Тяжелые гипогликемии за последний год	0 (0—0)	0 (0—0)	0,54
Легкие гипогликемии за последний месяц	1 (0—2)	1 (0—3)	0,66
Диабетическая ретинопатия II—III стадии	9 (18)	20 (20)	0,82
Показания к проведению лазерной фотокоагуляции	7 (14)	18 (18)	0,64
Экскреция альбумина с мочой > 300 мг/сут	11 (22)	22 (22)	1,00
Дистальная полинейропатия	26 (52)	46 (46)	0,49
Язвенные дефекты стоп на момент обследования	3 (6)	4 (4)	0,68
Язвенные дефекты стоп в анамнезе	5 (10)	6 (6)	0,50
ИБС	13 (26)	24 (24)	0,84
Инфаркты миокарда в анамнезе	11 (22)	18 (18)	0,66
Артериальная гипертензия	26 (52)	54 (54)	0,86

Примечание. Здесь и в табл. 3 в скобках: одна цифра — процент, две цифры — значения 25-го и 75-го перцентилей.

ются у больных с клинически значимыми степенями диабетической ретинопатии ($p = 0,02$), с имеющимися показаниями к проведению лазерной фотокоагуляции (на уровне тенденции; $p = 0,07$), протеинурией ($p = 0,02$), язвенными дефектами стоп ($p = 0,04$) и инфарктами миокарда ($p = 0,04$) в анамнезе, а также артериальной гипертензией ($p = 0,001$).

Таблица 2

Распределение клинических форм депрессий среди больных СД типов 1 и 2

СД	без депрессий	Больные с депрессиями			
		с депрессиями			
		нозогенными	циклотимическими	реактивными	дистимическими
Типа 1 (n = 48)	30 (30)	8 (38,1)	9 (60)	1 (20)	0 (0)
Типа 2 (n = 102)	70 (70)	13 (61,9)	6 (40)	4 (80)	9 (100)
Всего...	100	21	15	5	9

Примечание. В скобках — процент.

Таблица 3

Клинические характеристики СД у больных с нозогенными, циклотимическими и дистимическими депрессиями

Клинические характеристики СД	Больные с депрессиями			p
	нозогенными (n = 21)	циклотимическими (n = 15)	дистимическими (n = 9)	
Длительность СД, годы	7,3 (3,5—15,5)	9 (3—15)	4,5 (1,5—8,5)	0,46
Число больных, не получавших инсулинотерапию	18 (85,7)	12 (80)	6 (66,7)	0,49
Hb A _{1c} , %	9,3 (7,2—10,8)	7,6 (7,4—9,1)	8,9 (7,5—9,0)	0,45
Случаи диабетического кетоацидоза, потребовавшие госпитализации на протяжении заболевания	0 (0—0)	0 (0—0)	0 (0—0)	0,64
Случаи диабетического кетоацидоза, потребовавшие госпитализации в течение последнего года	0 (0—0)	0 (0—0)	0 (0—0)	0,57
Тяжелые гипогликемии на протяжении заболевания	0 (0—0)	0 (0—0)	0 (0—0)	0,65
Тяжелые гипогликемии за последний год	0 (0—2)	0 (0—2)	0 (0—0)	0,74
Легкие гипогликемии за последний месяц	1 (0—2)	2 (0—6)	0 (0—3)	0,39
Диабетическая ретинопатия II—III стадии	8 (31,1)	1 (6,7)	0 (0)	0,02
Показания к лазерной фотокоагуляции	6 (28,6)	1 (6,7)	0 (0)	0,07
Экскреция альбумина с мочой > 300 мг/сут	9 (42,7)	1 (6,7)	1 (11,1)	0,02
Дистальная полинейропатия	12 (57,1)	6 (40)	5 (55,6)	0,57
Язвенные дефекты стоп на момент обследования	2 (9,5)	0 (0)	0 (0)	0,30
Язвенные дефекты стоп в анамнезе	5 (23,8)	0 (0)	0 (0)	0,04
ИБС	8 (38,1)	2 (13,3)	2 (22,2)	0,24
Инфаркты миокарда в анамнезе	8 (38,1)	2 (13,3)	0 (0)	0,04
Артериальная гипертензия	16 (76,2)	2 (13,3)	5 (55,5)	0,001

Обсуждение

В ходе исследования установлено, что у 33% обследованных больных СД обнаруживаются коморбидные основному заболеванию депрессивные состояния. Этот показатель фактически совпадает с данными метаанализа 42 публикаций, посвященных изучению распространенности сопутствующих СД депрессий [5]. Согласно этому исследованию,

депрессивные состояния отмечаются в среднем у 31,4% больных СД.

Полученные данные о сопряженности некоторых клинических характеристик СД с различными нозологическими формами депрессий позволяют обратиться к проблеме клинико-патогенетических соотношений диабета и депрессивных состояний. Такие соотношения в настоящее время анализируются с позиций 3 основных подходов, основанных на метаболической, соматопсихической и генетической гипотезах. Согласно 1-й из них, коморбидные СД депрессии развиваются как следствие свойственных этому заболеванию метаболических нарушений [28]. При этом ссылаются на взаимосвязь гипергликемии с нарушением функционирования ГГН оси при СД (повышение уровня кортизолеми, аномальная реакция на дексаметазоновый тест), которое может ассоциироваться с развитием депрессивного состояния [7, 10, 15, 17, 23, 29—31]. Указывают также, что депрессии, по крайней мере у некоторых пациентов с СД, могут являться следствием структурных и функциональных изменений головного мозга, возникающих в результате неоднократных тяжелых гипогликемий [18, 32].

Согласно 2-й, соматопсихической, гипотезе, коморбидные СД депрессии представляют собой нозогенные состояния, обусловленные психотравмирующим воздействием соматического заболевания. При этом ссылаются на то, что у больных СД депрессивные состояния чаще всего возникают при наличии выраженных степеней хронических, ограничивающих функциональные возможности пациента [18, 19, 24, 35], или острых, угрожающих жизни, осложнений диабета [25]. Отмечается, что показатели распространенности депрессий выше среди лиц, осведомленных о наличии у них СД, по сравнению с теми пациентами, которые впервые (в ходе исследования) узнавали о существовании у них рассматриваемого заболевания [25].

Согласно 3-й, генетической, гипотезе, высокие показатели коморбидности СД и депрессий детерминированы наследственным механизмом. При этом указывают на генетические маркеры, предположительно обуславливающие взаимосвязь 2 заболеваний [8, 9, 16].

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют скорее (с учетом известной ограниченности числа больных) в пользу соматопсихической и, возможно, генетической гипотез.

Действительно, с метаболической гипотезой происхождения коморбидных СД депрессий плохо соотносятся следующие факты. При сравнении групп больных с депрессиями и без них не выявлено различий ни по основным показателям углеводного обмена (актуальное состояние компенсации — уровень HbA_{1c} , частота легких гипогликемий за последний месяц), ни по характеристикам течения заболевания (число случаев тяжелых гипогликемий и диабетического кетоацидоза в анамнезе, распространенность специфических хронических осложнений диабета). Кроме того, не обнаружено взаимосвязей между показателями углеводного обмена и различными нозологическими формами депрессивных состояний.

Рассматривая полученные данные в контексте соматопсихической гипотезы, можно отметить, что хотя далеко не все коморбидные СД депрессии формируются по механизмам нозогенных реакций, все же именно эта категория депрессивных расстройств составила большинство в изученной выборке пациентов (14% случаев). Выявленные ассоциации между клиническими особенностями СД и нозогенными депрессиями соответствуют представленным выше данным о взаимосвязи СД течения и этих аффективных расстройств. При этом, согласно результатам настоящего исследования, наибольшее психотравмирующее влияние оказывают следующие особенности СД: клинически значимые расстройства зрения, протеинурия, артериальная гипертензия и наличие язвенных дефектов стоп и инфарктов миокарда в анамнезе. Отсутствие ассоциации нозогенных депрессий с наличием язвенных дефектов стоп на момент обследования могло быть обусловлено малым числом наблюдений.

Следует отметить, что ранее в качестве значимого фактора в плане формирования нозогенных депрессий упоминалась инсулинотерапия [6, 12, 21]. В настоящем исследовании не обнаружено ассоциации этого фактора с формированием рассматриваемых депрессивных состояний. Возможно, это связано с тем, что в нашей выборке преобладали лица среднего возраста с большей длительностью СД. Закономерно предположить, что с течением времени психотравмирующее влияние инсулинотерапии утрачивает свою значимость. Это обстоятельство может учитываться при прогностической оценке психического состояния и качества жизни пациентов, которым предстоит назначение инсулина.

Данные настоящего исследования также свидетельствуют о накоплении нозогенных депрессий при СД типа 2 (61,9%), что заслуживает отдельного обсуждения. Возможно, эта ассоциация объясняется большей субъективной тяжестью состояния у рассматриваемой категории пациентов. Действительно, именно у них СД чаще ассоциируется с артериальной гипертензией, инфарктом миокарда. Соответственно нозогенные депрессии у больных с этим типом СД формируются под влиянием нескольких патологических состояний, каждое из которых способно оказывать существенное психотравмирующее воздействие. В этих условиях закономерно ожидать роста распространенности нозогенных депрессий.

Некоторые данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют (с учетом известной ограниченности выборки) скорее в пользу уже упоминавшихся предположений о возможном участии генетических факторов в формировании коморбидности СД и некоторых депрессивных состояний [8, 9, 16]. Действительно, если исключить нозогенные депрессии, возникновение которых связано не столько с типом СД, сколько с его клиническими особенностями, общей тяжестью соматического состояния, остальные изученные аффективные (депрессивные) расстройства обнаруживают ассоциации лишь с типом СД. При этом с СД типа 1, характеризующимся высокой степенью ге-

нетической детерминированности [1], сопряжены циклотимические депрессии, формирование которых, судя по некоторым данным, также во многом обусловлено наследственной предрасположенностью [20, 33]. Сходным образом обнаруживаются ассоциации между СД типа 2 и дистимиями, при формировании которых роль генетических факторов хотя и не столь велика, как при СД типа 1 и циклотимических депрессиях, но все же достаточно значима [14, 22]. Очевидно, что эти взаимосвязи нуждаются в дальнейшем изучении и могут представлять значительный интерес в качестве перспективного научного направления.

Выводы

1. В изученной выборке больных обнаружена высокая распространенность сопутствующих СД депрессий (33%).

2. Взаимосвязей основных клинических характеристик СД с сопутствующими депрессиями (без учета их клинической типологии) не выявлено.

3. У обследованных больных СД отмечена наибольшая распространенность нозогенных (14%), циклотимических (10%) и дистимических (6%) депрессий.

4. СД типа 1 чаще сопутствуют циклотимические депрессии (18,8%), СД типа 2 — нозогенные (12,7%) и дистимические (8,8%).

5. Для нозогенных депрессий выявлены ассоциации с некоторыми клиническими характеристиками СД (диабетическая ретинопатия II—III стадии, протеинурия, артериальная гипертензия, а также наличие язвенных дефектов стоп и инфарктов миокарда в анамнезе); для циклотимических и дистимических депрессий таких ассоциаций не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА

- Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова // Руководство по внутренним болезням. Под ред. Е. И. Чазова. — М., 2000. — С. 158—162.
- Дробижев М. Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
- Лурия Р. А. Внутренняя картина болезни и иатрогенные заболевания. — М., 1977.
- Смулевич А. Б. Депрессии в общемедицинской практике. — М., 2000.
- Anderson R. J., Freedland K. E., Clouse R. E., Lustman P. J. // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24. — P. 1069—1078.
- Berlin I., Biserbe J. C., Eiber R. et al // *Ibid* — 1997. — Vol. 20, N 2. — P. 176—178.
- Cameron O. G., Kronfol Z., Greden J. K., Carroll B. J. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 41. — P. 1090—1095.
- Cassidy F., Ahearn E., Carroll B. J. // *Am. J. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 156. — P. 1417—1420.
- Chiba M., Suzuki S., Hinokio Y. et al. // *Metabolism* — 2000. — Vol. 49, N 9. — P. 1145—1149.
- Coiro V., Volpi R., Carpetti L. et al. // *Ibid*. — 1995. — Vol. 44. — P. 538—542.
- De Groot M., Jacobson A. M., Samson J. A., Welch G. // *J. Psychosom. Res.* — Vol. 46. — P. 425—435.
- Eiber R., Berlin I., Grimaldi A., Biserbe J. C. // *Encephale*. — 1997. — Vol. 23, N 5. — P. 351—357.
- Geringer E. D. // *Neuropsychological and Behavioral Aspects of Diabetes* /Ed. C. S. Holmes. — New York, 1990. — P. 239—272.
- Gessa G. L. // *Eur. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 11. — P. 123s.
- Ghizzoni I., Vanelli M., Viridis R. et al. // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 1141—1145.
- Horrobin D. F., Bennet C. N. // *Prostagland. Leukot. Essent. Fatty Acids*. — 1999. — Vol. 60, N 4. — P. 217—234.
- Hudson J. I., Hudson M. S., Rothschild A. J. et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 41. — P. 1086—1089.
- Jacobson A. M. Brain functioning cognition and psychiatric disorders in patients with Type 1 diabetes. American Diabetes Association, <http://www.findarticles.com>.
- Leedom I. J., Meehan W. P., Procci W. R., Zeidler A. // *Psychosom. Med.* — 1989. — Vol. 51. — P. 256.
- Lloyd C. E., Matthews K. A., Wing R. R., Orchard T. J. // *Diabetes Care*. — 1992. — Vol. 15. — P. 166—172.
- McMahon F. J., Hopkins P. J., Jiafend X. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 61. — P. 1397.
- Mollema E. D., Snoek F. J., Ader H. J. et al. // *J. Psychosom. Res.* — 2001. — Vol. 51, N 5. — P. 665—672.
- Nathan P. E., Langenbucher J. W. // *Annu. Rev. Psychol.* — 1999. — Vol. 50. — P. 79.
- Nathan R. S., Sachar E. J., Asnis G. M. et al. // *Psychiatry Res.* — 1981. — Vol. 4. — P. 291—300.
- Padgett D. K. // *J. Nerv. Ment. Dis.* — 1993. — Vol. 181. — P. 123—129.
- Palinkas L. A., Barrett-Connor E., Wingard D. L. // *Diabet. Med.* — 1991. — Vol. 8. — P. 532—539.
- Peyrot M., Rubin R. R. // *Diabetes*. — 1989. — Vol. 38. — Suppl. 1. — P. 9A.
- Peyrot M., Rubin R. R. // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20, N 4. — P. 585—590.
- Popkin M. K., Callies A. L., Lentz R. D. et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1988. — Vol. 45. — P. 65—68.
- Roy M. S., Collier B., Roy A. // *Psychiatry Res.* — 1990. — Vol. 31. — P. 31—37.
- Roy M. S., Roy A., Gallucci W. T. et al. // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 696—700.
- Roy M. S., Roy A., Broun S. // *J. Diabet. Complications*. — 1998. — Vol. 12. — P. 24—27.
- Strachan M. W., Deary I. J., Ewing F. M., Frier B. M. // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 305—312.
- Straub R. E., Lehner T., Luo Y. et al. // *Nature Genet* — 1994. — Vol. 8. — P. 291.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. — 1997.
- Vinamaki H., Niskanen L., Uusitupa M. // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1995. — Vol. 92. — P. 392—397.

Поступила 24.02.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2003

УДК 616.154:577.175.722]-008.61-02:614.876]-07

Н. А. Зуева, А. Н. Коваленко, Ю. В. Бездробный, Т. И. Герасименко, Б. Н. Маньковский, Т. И. Корпачова, А. С. Ефимов

ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ ТЕРРИТОРИЯХ, А ТАКЖЕ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, Институт клинической радиологии НЦРМ АМН Украины, Национальная комиссия по радиационной защите населения при Верховном Совете Украины, Медицинский институт Ассоциации народной медицины Украины

В 1989—1990 гг. обследовано 94 ребенка (43 мальчика и 51 девочка) в возрасте 2—15 лет из загрязненных радионуклидами районов (2—4-я зоны). Очевидных отклонений в физическом и психическом развитии детей не наблюдали. Анамнез по сахарному диабету (СД) и артериальной гипертензии был отягощен в 2 случаях. Данных индивидуальной дозиметрии нет. В крови определяли базальные уровни глюкозы, инсулина, С-пептида, глюкагона, тироксина и инсулинсвязывающую активность (ИСА) сыворотки крови. По концентрации инсулина в крови детей разделили на 3 группы: 1-я — с нормальным базальным уровнем; 2-я — с превышением верхней границы нормы не более чем в 2 раза; 3-я — с превышением верхней границы нормы в 2 раза и более (корреляционная связь содержания инсулина с возрастом, полом, уровнями глюкагона, тироксина и ИСА отсутствовала). Показатели индекса массы тела, концентрации С-пептида, ИСА и глюкозы во всех группах были в нормальных границах. Дети 3-й группы отличались более высоким ростом. Уровень инсулина в зависимости от зоны проживания был достоверно выше у детей из более загрязненных (2-й и 3-й) зон. Пострадавшие взрослые с неотягощенным по диабету анамнезом составили 2 группы. В 1-ю группу вошли 199 участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) в возрасте на момент аварии 22—48 лет, которые подверглись короткому (УЛПАк) воздействию радиоэкологических и психогенных факторов (не более 3 мес в 1-й зоне в 1986 г. — начале 1987 г.). У них в крови определяли базальную концентрацию глюкозы, инсулина, С-пептида, глюкагона на этапах наблюдения 1988—1992 гг. Отмечено постепенное повышение уровней инсулина и С-пептида с максимумом в 1990 г. и последующим снижением до нормальных показателей в 1992 г. Инсулиновая проба через 5—6 лет после аварии у УЛПА с нормальным индексом массы тела показала отсутствие гипогликемизирующего эффекта гормона. Через 11—12 лет после аварии с помощью перорального глюкозотолерантного теста выявлено усиление продукции инсулина. 2-ю группу составили 78 УЛПА, которые подверглись длительному (УЛПАд) воздействию радиоэкологических и психогенных факторов; в зоне Чернобыльской АЭС с 1986—1987 по 1993—1994 гг. Из них 16 УЛПА страдали до 3 лет СД типа 2. У них определяли базальную концентрацию глюкозы и инсулина в крови. Базальный уровень инсулина был повышен, особенно у больных СД. Таким образом, у всех обследованных детей и УЛПА выявлена гиперинсулинемия, которая прямо или косвенно может быть связана с влиянием радиоэкологических факторов аварии и явиться причиной формирования метаболического синдрома Х как у взрослых, так и у детей.

In 1989-1990, a total of 94 children (43 boys and 51 girls) aged 2-15 years from radionuclide-polluted areas (Zones 2 to 4) divided into zones according to the level of contamination after the Chernobyl accident were examined. Obvious deviations in the children's physical and mental development were not observed. There was a family history of diabetes mellitus (DM) ($n = 1$) and arterial hypertension ($n = 1$). Individual dosimetric data were absent. The basal levels of glucose, insulin, C-peptide, glucagon, thyroxine, prolactin, and insulin-binding serum activity (IBSA) were determined in blood. According to the blood concentration of insulin, the children were divided into 3 groups: 1) children with normal basal levels; 2) those with not more than twice higher levels than the upper normal range; and 3) those with twice or more higher than the range (there was no correlation of the content of insulin with age, sex, the levels of glucagon, thyroxine, and IBSA). In all the groups, body-mass index (BMI), the levels of C-peptide and glucose, and IBSA were in the normal range. Group 3 children were tallest. The children from more polluted areas (Zones 2-3) had higher insulin levels. Adult victims without a family history of DM made up 2 groups. Group 1 included 199 liquidators of accident consequences (LACs) aged 22-48 years at its moment who had been exposed to radioecological and psychogenic factors for a short space of time (not more than 3 months in Zone 1¹ in 1988 to early 1987) (SELACs). The basal blood concentrations of glucose, insulin, C-peptide, glucagon were measured at the stages of the 1988-1992 follow-up. There were gradual increases in the levels of insulin and C-peptide with their peak in 1990 and subsequent decreases to normal values in 1992. Following 5-6 years after the accident, the insulin test showed no hypoglycemic effect of the hormone in LACs with the normal BMI. Following 11-12 years after the accident, the oral glucose tolerance test (OGT) revealed enhanced insulin production. Group 2 comprised 78 LACs who had been exposed to radioecological and psychogenic factors in the zone of the Chernobyl atomic power station from 1986-1987 to 1993-1994) (LELACs). Of them, 16 LELACs suffered from type 2 DM within 3 years. The baseline blood concentrations of glucose and insulin were determined. The baseline level of insulin was increased, in patients with DM in particular. Thus, all the examined children and LACs were found to have hyperinsulinemia that might be directly or indirectly associated with the influence of radioecological factors of the accident and be a cause of metabolic syndrome X in both adults and children.

Для детей и взрослых, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях в связи с аварией на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), характерны

продолжительное влияние длительно живущих радионуклидов (134 , 137 Cs, 144 Ce, 106 Ru, 90 Sr, в ряде случаев 238 , 239 Pu, 241 Am), преимущественно алимен-

¹К 1-й зоне относится территория вокруг Чернобыльской АЭС радиусом 30 км.

¹Zone 1 includes a 39-km area around the Chernobyl atomic power station

тарный путь их поступления. Ингаляционное проникновение топливных частиц в органы дыхания лиц, проживающих на загрязненных территориях, незначительно увеличивало дозу внешнего и внутреннего облучения за счет изотопов I, Cs и Sr [3]. Основными компонентами радиационного влияния у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) являются внешнее γ -облучение и преимущественно ингаляционный путь поступления широкого спектра α -, β - и γ -излучателей в организм, хотя во многих случаях нельзя пренебрегать и пероральным путем (дозы облучения УЛПА разных послеварийных лет находятся в пределах 0,05–1 Зв). Известно, что даже малые дозы ионизирующего излучения могут вызывать функциональные изменения в щитовидной [11] и других эндокринных железах. Это может привести к гормональному дисбалансу и негативному влиянию на физическое и психическое развитие детей, формированию у детей и взрослых соматической патологии, в том числе сахарного диабета (СД). Распространенность СД среди пострадавших в результате аварии на ЧАЭС в 2000 г. увеличилась почти в 3 раза по сравнению с 1987 г., заболеваемость в 1-й группе первичного учета — в 1,3 раза по сравнению с 1992 г., смертность — в 5 раз и летальность — в 2 раза во всех группах потерпевших по сравнению с 1989 г. [10]. Поэтому целью настоящей работы явился ретроспективный анализ изменений содержания в крови инсулина и некоторых других регулирующих углеводный обмен гормонов у пострадавших в связи с аварией на ЧАЭС детей и взрослых в зависимости от ряда факторов (радиоэкологических, психогенных, антропометрических, возрастных).

Материалы и методы

В 1989–1990 гг. обследовано 94 ребенка (43 мальчика и 51 девочка) в возрасте от 2 до 15 лет, которые проживали после аварии на загрязненных радионуклидами территориях, разделенных по степени загрязнения на зоны (2, 3, 4-я), в населенных пунктах Репкинского и Козелецкого районов Черниговской области, Иванковского и Макаровского районов Киевской области, Ракитнянском районе Ровенской области и Овручском районе Житомирской области. Уровень загрязнения территорий радионуклидами составлял: для 2-й и 3-й зон по Cs 5 — 15 Ки/км², по Sr 0,15 — 3,0 Ки/км², по Pu 0,001 — 0,1 Ки/км². Для 4-й зоны по Cs до 5 Ки/км², по Sr до 0,15 Ки/км², по Pu до 0,001 Ки/км². Данные индивидуальной дозиметрии отсутствуют, хотя подсчитано, что среднее содержание радионуклидов Cs в организме детей этих районов примерно одинаково и составляет 4100 Бк (0,11 мкКи) [7]. В крови детей радиоиммунными методами определяли концентрации инсулина (набор "РИО-Инс-ПГ-¹²⁵I", Беларусь), тироксина (набор "РИО-Т₄-ПГ", Беларусь), глюкагона ("Serono", Германия), пролактина, С-пептида ("Malinkrodt", Германия) и инсулинсвязывающую активность (ИСА) сыворотки крови ("Isotest", Венгрия).

По содержанию инсулина этих детей разделили на 3 группы: с нормальной концентрацией инсулина (1-я группа); повышенной не более чем в 2 раза

(2-я группа) и повышенной в 2 раза и более (3-я группа). Такое распределение детей проведено ввиду отсутствия корреляционных связей уровня инсулина с полом, возрастом и контринсулиновыми факторами (глюкагоном, тироксином, пролактином, ИСА сыворотки крови). В качестве нормальных показателей были использованы данные, соответствующие международным стандартам, которые рекомендованы в справочнике [9]. В 1-ю группу включили 47 детей (18 мальчиков, 29 девочек) в возрасте $9,45 \pm 3,9$ года; сигмальное отклонение (СО) роста $1,0 \pm 1,0$, массы тела $1,1 \pm 1,4$. Во 2-ю группу вошли 25 детей (12 мальчиков, 13 девочек) в возрасте $9,5 \pm 3,1$ года, СО роста $1,0 \pm 0,87$, массы тела $0,3 \pm 1,6$. В 3-ю группу включили 22 ребенка (13 мальчиков, 9 девочек) в возрасте $8,2 \pm 3,5$ года; СО роста $1,2 \pm 0,7$, массы тела $0,95 \pm 1,3$ (здесь и далее показатели физического развития, индекса массы тела — ИМТ, возраста и дозы облучения приведены в виде $M \pm SD$, другие показатели — в виде $M \pm SE$). Среди диагнозов, поставленных этим детям, почти в половине случаев встречалась эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы. Другие часто встречаемые диагнозы — дискинезия желчевыводящих путей, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, вегетососудистая дистония, хронический тонзиллит.

Пострадавшие взрослые составили 2 группы. В 1-ю группу вошли 119 УЛПА в возрасте на момент аварии 22–48 лет, которые подверглись относительно короткому воздействию радиоэкологических и психогенных факторов (УЛПАк). Длительность пребывания в 30-километровой зоне ЧАЭС была неодинаковой (дни, недели, месяцы), но не превышала 3 мес в 1986 г. — начале 1987 г. По условиям облучения эта группа неоднородна, потому что радиационная обстановка в первые часы, недели, месяцы постоянно изменялась, а кроме того, индивидуально варьировала в зависимости от характера выполняемых работ. Доза облучения зарегистрирована у 95 человек и составляла в среднем $32,2 \pm 25,9$ сГр, ИМТ — $25,5 \pm 3,4$ кг/м² (большинство УЛПАк этой группы — лица, занимающиеся тяжелым физическим трудом). У всех лиц этой группы анамнез по СД не отягощен. У обследованных 1-й группы в 1988–1992 гг. ежегодно определяли в сыворотке крови базальную концентрацию инсулина (набор "РИО-Инс-ПГ-¹²⁵I", Беларусь). У 24 человек из этой группы в 1989–1991 гг. исследовали также базальные уровни С-пептида (набор "Byk-Sangtec Diagnostica"). Инсулиновая проба (внутримышечно 0,1 ЕД инсулина актрапид на 1 кг массы тела) проведена у 9 УЛПАк с нормальной массой тела. До и через 15, 30, 45 мин после введения гормона определяли концентрации инсулина и глюкозы в крови. Через 11–12 лет после аварии (этап наблюдения 1997–1998 гг.) при проведении перорального глюкозотолерантного теста — ГГТ (75 г глюкозы натощак) у 16 УЛПАк также исследовали уровни инсулина (набор "RIA-SAX-Insulin") и глюкозы в крови до и через 30, 60, 120 мин после нагрузки. Группу УЛПАк этого этапа наблюдения разделили на 2 подгруппы — с ИМТ $24,7 \pm 0,4$ кг/м² (УЛПАк¹) и $30,6 \pm 2,1$ кг/м² (УЛПАк²). Рассчитывали

Таблица 1

Уровни С-пептида, глюкагона, глюкозы и ИСА у детей с разными концентрациями инсулина

Группа детей	Инсулин, пмоль/л	С-пептид, мкг/л	ИСА, %	Глюкоза, ммоль/л	Глюкагон, нг/л
1-я	109,1 ± 5,89 (47)	1,4 ± 0,21 (28)	4,5 ± 0,45 (19)	4,2 ± 0,1 (47)	-
2-я	243,4 ± 8,76** (25)	1,3 ± 0,28 (5)	5,1 ± 0,97 (8)	4,3 ± 0,21 (22)	222,1 ± 29,2 (11)
3-я	486,1 ± 22,9* (22)	0,85 ± 0,4 (4)	4,8 ± 0,9 (3)	4,5 ± 0,14 (20)	207,0 ± 23,9 (16)

Примечание. * — $p < 0,02$; ** — $p < 0,05$ по отношению к показателям 1-й группы. В качестве нормальных показателей приняты показатели, указанные в работе [9]; ИСА (изотест) 0–10% (инструкция к набору). Здесь и в табл. 2, 3: в скобках — число определений в каждом случае.

индексы, характеризующие функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы: показатель прироста инсулина (ППИ), скорость выброса инсулина (СВИ) [8] и площадь под кривой (ППК) с помощью статистической программы Excel 97 в модификации Spline fit. Расчетные показатели секреции инсулина УЛПАк этапа наблюдения 1997–1998 гг. сравнивали с аналогичными показателями 32 ближайших родственников пациентов, страдающих СД, с нормальной толерантностью к глюкозе и 23 здоровых лиц с нормальной массой тела, которые обследованы до 1986 г. (набор "Insik-I", "International CIS", Франция). Базальную концентрацию инсулина у УЛПАк¹ и УЛПАк² сравнивали с базальным уровнем инсулина (набор "RIA-Sax", Германия) здоровых мужчин с нормальной (K_1) и повышенной массой тела (K_2). В группу K_1 вошли 8 лиц в возрасте $44,8 \pm 4,1$ года с ИМТ $24,1 \pm 0,7$ кг/м², в группу K_2 — также 8 человек в возрасте $45,0 \pm 2,6$ года с ИМТ $30,0 \pm 2,4$ кг/м².

Во 2-ю группу УЛПА вошли 78 лиц, которые перенесли длительное воздействие радиоэкологических и психогенных факторов в ходе многолетней работы в 30-километровой зоне ЧАЭС с 1986–1987 по 1993–1994 гг. (УЛПАд). Их возраст составлял 26–60 лет, доза облучения — $38,3 \pm 36,0$ сГр, ИМТ — $27,8 \pm 2,6$ кг/м². Анамнез по диабету не был отягощен, но 16 из них страдали СД типа 2, который был выявлен после аварии на ЧАЭС. Концентрации глюкозы и инсулина (набор "Эколаб", Россия) в крови определяли в базальных условиях.

Для разграничения вклада радиоэкологических и психогенных факторов в наблюдаемые изменения обследованы 2 группы лиц, не причастных к аварии на ЧАЭС, но которые подверглись короткому и длительному психогенному стрессу.

Влияние короткого стресса изучено у 18 солдат (возраст 19–22 года) 1-го года обязательной службы в армии с недостаточной адаптацией к ее нелегким условиям и значительным уровнем психогенного напряжения [4, 5] с ИМТ $23,1 \pm 1,0$ кг/м². На момент обследования они находились в терапевтическом стационаре военного госпиталя, куда попали через 6 мес от начала службы, до которой считались практически здоровыми (группа сравнения для УЛПАк). Определяли концентрацию инсулина и С-пептида теми же наборами, что и у УЛПАк, а у 8 человек проведена инсулиновая проба, как указано выше.

Группой лиц, перенесших длительный психогенный стресс, являлись 24 участника боевых действий (УБД) в Афганистане в возрасте 30–52 лет с

ИМТ $24,5 \pm 1,8$ кг/м². Они находились в зоне боевых действий в Афганистане в течение 2–5 лет. В крови в базальных условиях определяли концентрации глюкозы и инсулина (набор "Эколаб", Россия).

Контрольная группа была представлена 50 практически здоровыми лицами с нормальной массой тела сопоставимого возраста, которые не подвергались воздействию радиоэкологических и психогенных факторов. В крови у них определяли уровень инсулина в базальных условиях радиоиммунным (набор "РИО-Инс-ПГ¹²⁵I", Беларусь) и иммуноферментным (набор "Эколаб", Россия) методами по 25 человек каждым.

Статистическую обработку по Стьюденту и корреляционный анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Excel 97.

Результаты и их обсуждение

У обследованных детей — жителей загрязненных радионуклидами территорий (2, 3, 4-я зоны) почти в половине случаев выявлена базальная гиперинсулинемия без нарушения показателей гликемии. Для выяснения причин гиперинсулинемии проведен корреляционный анализ показателей концентрации инсулина с возрастом, полом, ИСА крови, уровнями глюкагона, тироксина¹, пролактина, СТГ. Ни с одним из перечисленных факторов корреляционной зависимости не установлено (данные не приведены), что не позволяет связать развитие гиперинсулинемии с повышением в крови уровней глюкагона, тироксина, ИСА крови, полом или пубертатом. Существенно также, что ИМТ детей не зависел от уровня инсулина в крови и соответствовал возрастным нормативам.

После разделения детей на группы другие изучаемые показатели распределились следующим образом (табл. 1). Концентрация инсулина у детей 1-й группы ($109,1 \pm 5,89$ пмоль/л) достоверно не отличалась от показателей, которые определены у 124 здоровых детей и подростков Москвы и Московской области ($119,2 \pm 8,7$ пмоль/л) с помощью тест-наборов "Abbot" (Швеция) авторами работы [6]. ИСА крови во всех группах находилась в пределах нормальных значений. Уровень глюкагона в 1-й группе не определялся, а во 2-й и 3-й не раз-

¹Тиреоидные гормоны не считаются типичными контринсулиновыми, но в принятых в Украине и России классификациях СД фигурируют соответственно вторичный тиреоидный диабет и диабет эндокринного генеза, обусловленный диффузным токсическим зобом [2].

Таблица 2

Корреляционный анализ показателей физического развития детей с различной концентрацией инсулина в крови

Группа детей	Возраст, годы	Рост, (v)	r	Масса тела (v)	r	ИМТ, кг/м ²	r
1-я	9,45 ± 3,8 (47)	0,8 ± 1,1	0,2	0,54 ± 1,0	0,13	17,7 ± 3,12	0,29
2-я	9,6 ± 3,2 (25)	0,9 ± 1,0	0,34	0,3 ± 1,5	0,51	17,83 ± 3,1	0,25
3-я	8,2 ± 3,5 (22)	1,28 ± 0,75**	0,57**	0,83 ± 1,32	0,52**	17,6 ± 3,5	0,29*

Примечание. r — коэффициент корреляции инсулина с другими показателями; *, ** — достоверность коэффициента корреляции $p < 0,02$ и $< 0,05$ соответственно; * — $p < 0,02$ показателя СО роста по отношению к 1-й группе.

личался, хотя средние его значения существенно превышали верхнюю границу нормы. Концентрация С-пептида во всех группах была сходной и соответствовала данным других авторов [6]. Концентрация глюкозы находилась в нормальных пределах. Как видно из табл. 2, ИМТ в этих группах детей не различался, а также не отличался от ИМТ в группе здоровых детей ($18,0 \pm 0,9$ кг/м), по данным других авторов [12]. Однако отмечены достоверные положительные корреляционные связи концентрации инсулина с СО роста и массы тела в группе детей с наиболее высоким уровнем инсулина. У этих же детей наблюдается достоверное увеличение СО роста по сравнению с детьми с нормальной концентрацией инсулина, что может свидетельствовать о ростстимулирующем эффекте инсулина [13].

Анализ концентрации инсулина в зависимости от зоны проживания показал следующее: у детей, проживающих во 2-й зоне ($n = 33$), уровень инсулина составил $243 \pm 26,5$ пмоль/л, в 3-й зоне ($n = 39$) — $263,5 \pm 31,2$ пмоль/л, в 4-й зоне ($n = 22$) — $160,1 \pm 18,6$ пмоль/л.

Таким образом, у детей 2-й и 3-й зон уровень инсулина был достоверно ($p \leq 0,02$) выше, чем у детей 4-й зоны. Последние отличались наиболее низкими значениями этого показателя, тем не менее уровень инсулина у них достоверно превышал таковой у детей 1-й группы ($p \leq 0,006$).

Эндогенная гиперинсулинемия на фоне нормального содержания С-пептида или его относительного снижения регистрировалась и другими исследователями. У детей с повышенной массой тела такие явления объясняли снижением клиренса инсулина [14, 17]. У детей с нормальной массой тела гиперинсулинемию связывают с точечной му-

тацией гена, ответственного за конверсию проинсулина в инсулин [16]. С некоторой осторожностью можно предположить, что такого рода мутации могут происходить в растущем организме под влиянием низкоинтенсивного облучения, хотя прямых или косвенных доказательств этому пока нет.

В последние годы появились исследования, результаты которых показали возможность развития метаболического синдрома Х в молодом, подростковом и даже детском возрасте [15, 18]. Возможно, что аналогичный метаболический сдвиг мог произойти и у части обследованных нами детей.

У УЛПАк в поставарийный период наблюдалось постепенное повышение содержания инсулина и С-пептида, достигшее максимума в 1990 г., с последующим снижением в 1991—1992 гг. (табл. 3). По данным корреляционного анализа, не отмечено влияния дозы облучения и возраста на концентрацию инсулина в крови, но зарегистрирована положительная достоверная корреляционная зависимость между концентрацией инсулина и ИМТ в 1991—1992 гг. Это в определенной мере может указывать на первичный характер гиперинсулинемии, которая способствует повышению массы тела, формированию инсулинорезистентности и других характерных признаков метаболического синдрома. Отчасти данное предположение подтверждается тем, что, несмотря на уже нормальный базальный уровень инсулина в крови через 5—6 лет после аварии, при проведении инсулиновой пробы у УЛПАк не происходило снижения концентрации глюкозы на фоне экзогенной гиперинсулинемии в отличие от лиц, перенесших острый психогенный стресс (рис. 1). Это свидетельствует о нарушении у УЛПАк чувствительности тканей к гормону.

Таблица 3

Базальная концентрация инсулина и С-пептида у УЛПА на ЧАЭС, перенесших острое радиологическое и психогенное воздействие на этапах обследования 1988—1992 гг.

Показатель	Здоровые лица	Солдаты	УЛПА				
			1988 г.	1989 г.	1990 г.	1991 г.	1992 г.
Инсулин, пмоль/л	63,2 ± 14,3 (25)	80,6 ± 13,6 (15)	103,7 ± 40,7 (27)	156,0 ± 70,0 (40)	248,6 ± 98,6* (16)	86,2 ± 22,4 (19)	98,2 ± 11,1 (16)
С-пептид, мкг/л	0,88 ± 0,02 (29)	-	-	0,93 ± 0,04 (5)	4,02 ± 2,17* (14)	0,8 ± 0,2 (17)	-
ИМТ, кг/м ²	-	23,1 ± 1,0	25,3 ± 3,6	25,7 ± 3,4	24,8 ± 1,7	27,2 ± 3,3	25,2 ± 1,2
r ₁	0,40	0,31	0,06	0,04	-0,16	-0,25	-0,32
r ₂	0,35	0,28	0,15	0,36	-0,1	0,62	0,57
r ₃	-	-	-0,23	-0,003	0,006	-0,007	-0,32

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к здоровым лицам; r₁ — коэффициент корреляции уровня инсулина с возрастом; r₂ — с ИМТ; r₃ — с дозой облучения.

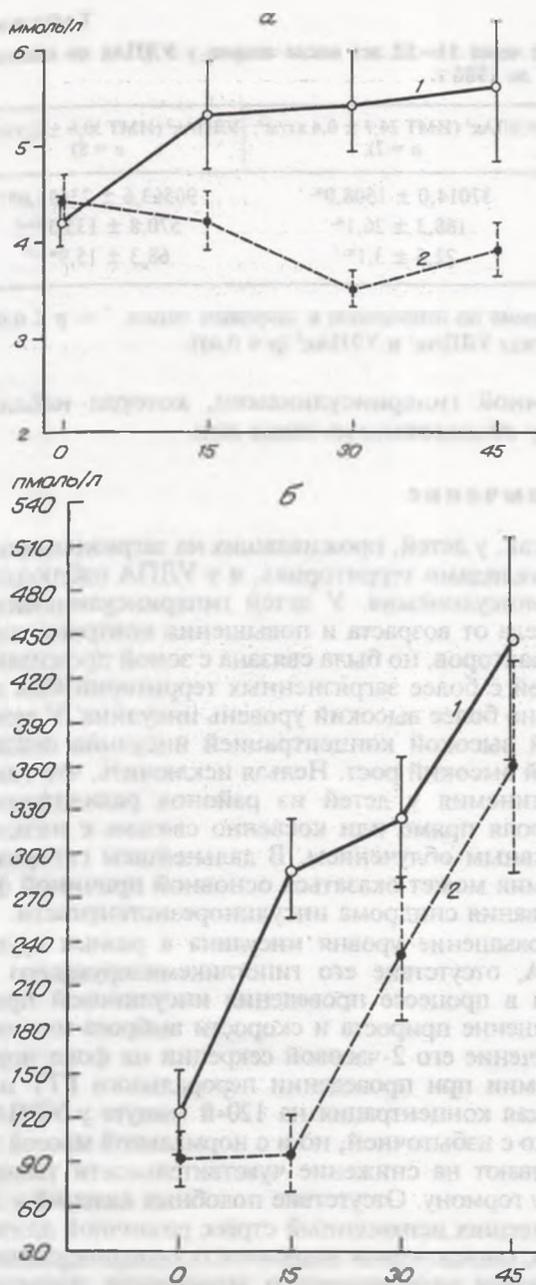


Рис. 1. Динамика концентрации глюкозы (а) и инсулина (б) в крови у УЛПАк¹ (1) и солдат (2) при проведении инсулиновой пробы (0,1 ЕД инсулина "Актрапид" на 1 кг массы) через 5—6 лет после аварии в Чернобыле.

По осям ординат — концентрация; по осям абсцисс — время (в мин).

Через 11—12 лет после аварии у УЛПАк¹ и УЛПАк² проводили пероральный ГТТ. Как показано на рис. 2, у УЛПАк¹ пик уровня инсулина наблюдается через 30 мин после нагрузки глюкозой, а у УЛПАк² — через 60 мин. У здоровых лиц, обследованных до 1986 г., пик концентрации инсулина отмечается на 60-й минуте (рис. 3). При расчете показателей ППИ, СВИ и ПКИ (табл. 4) у УЛПА обеих групп обращает на себя внимание их увеличение по сравнению со здоровыми, обследованными до 1986 г. Нарушения толерантности к глюкозе не выявлено. Известно, что ожирение сопровождается гиперинсулинемией и это объясняет, почему у

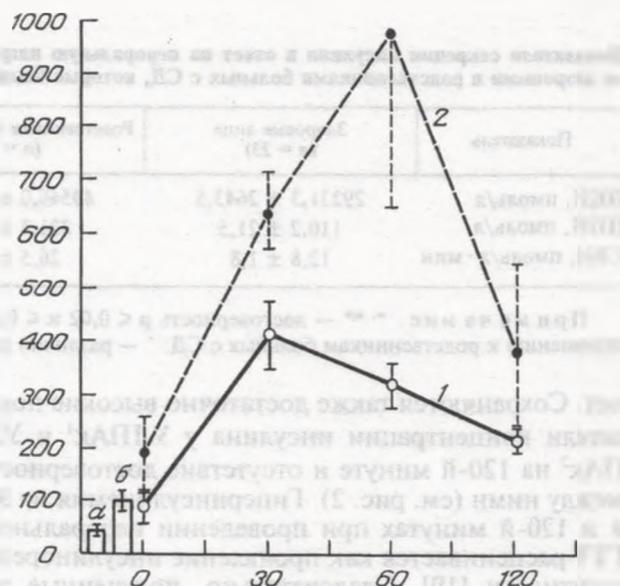


Рис. 2. Динамика концентрации инсулина в крови при проведении перорального ГТТ у УЛПАк с нормальной (1) и повышенной (2) массой тела. Для сравнения приведена базальная концентрация инсулина натощак у здоровых лиц с нормальной (а) и повышенной (б) массой тела соответственно.

По оси ординат — концентрация инсулина (в пмоль/л); по оси абсцисс — время (в мин).

УЛПАк² все индексы достоверно превышают таковые у УЛПАк¹ (см. табл. 4). В то же время у УЛПАк¹ эти же показатели выше, чем у здоровых лиц, и достоверно не отличаются от показателей родственников пациентов с СД типа 2. У последних также регистрировалась гиперинсулинемия. По данным литературы, повышение показателя ПКИ в ходе проведения ГТТ отмечено у лиц с установленной инсулинорезистентностью, но без нарушения толерантности к глюкозе [20]. Базальная концентрация инсулина у УЛПАк¹ ($90,0 \pm 8,6$ пмоль/л) существенно ($p \leq 0,05$) выше, чем у здоровых лиц с нормальной массой тела ($57,4 \pm 1,7$ пмоль/л). У УЛПАк² средние значения этого показателя ($191,2 \pm 77,9$ пмоль/л) превышают таковые в группе здоровых лиц с повышенной массой тела ($109,0 \pm 8,2$ пмоль/л) ($p \leq 0,05$), однако достоверной разницы между группами К₂, УЛПАк¹ и УЛПАк²

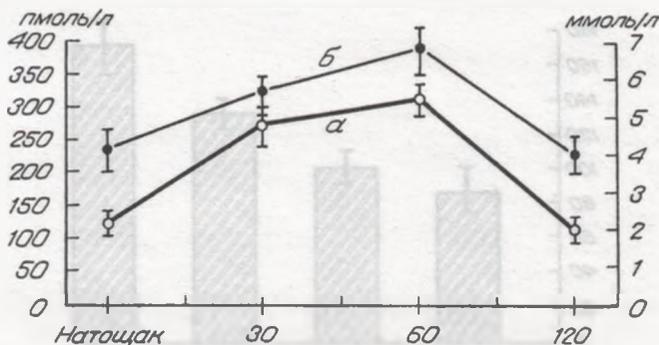


Рис. 3. Динамика концентрации инсулина (а) и глюкозы (б) в крови при проведении перорального ГТТ у здоровых лиц, обследованных до 1986 г.

По осям ординат — концентрация инсулина и глюкозы, по оси абсцисс — время (в мин).

Показатели секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой через 11–12 лет после аварии у УЛПАк по сравнению со здоровыми и родственниками больных с СД, которые были обследованы до 1986 г.

Показатель	Здоровые лица (n = 23)	Родственники больных с СД (n = 32)	УЛПАк ¹ (ИМТ 24,7 ± 0,4 кг/м ² ; n = 7)	УЛПАк ² (ИМТ 30,6 ± 2,1 кг/м ² ; n = 8)
ПКИ, пмоль/л	29231,3 ± 2643,5	49546,0 ± 5691,0*	37014,0 ± 1508,0*	90563,6 ± 23491,0**
ППИ, пмоль/л	110,2 ± 21,5	221,3 ± 21,4*	188,3 ± 26,1*	570,8 ± 133,3**
СВИ, пмоль/л · мин	12,8 ± 1,8	26,5 ± 2,6*	22,5 ± 3,1*	68,3 ± 15,9**

Примечание. ** — достоверность $p < 0,02$ и $< 0,05$ соответственно по отношению к здоровым лицам; * — $p < 0,05$ по отношению к родственникам больных с СД; † — различия достоверны между УЛПАк¹ и УЛПАк² ($p < 0,05$).

нет. Сохраняются также достаточно высокие показатели концентрации инсулина у УЛПАк¹ и УЛПАк² на 120-й минуте и отсутствие достоверности между ними (см. рис. 2). Гиперинсулинемия на 90-й и 120-й минутах при проведении перорального ГТТ расценивается как проявление инсулинорезистентности [19]. Следовательно, полученные результаты свидетельствуют об усилении функции β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы у УЛПА не только с повышенной, но и с нормальной массой тела.

В группе УЛПАд, перенесших длительное воздействие радиоэкологических и психогенных факторов, через 7–8 лет после аварии также обнаружена базальная гиперинсулинемия по сравнению с лицами, подвергшимся только длительному психогенному стрессу (УБД в Афганистане). Максимальная гиперинсулинемия обнаружена у УЛПАд с СД типа 2 (рис. 4). Изучение структуры мембран эритроцитов [21] и лейкоцитов [22] у этих лиц показало наличие конформационных перестроек, затрагивающих как белковый, так и липидный компоненты с нарушением их взаиморасположения в мембране. Такие перестройки в мембранах клеток могут вносить вклад в изменение чувствительности тканей к гормонам, в частности к инсулину. В работе [1] показано уменьшение фосфорилирования инсулинового рецептора после его взаимодействия с инсулином и нарушение передачи сигнала на пострецепторном уровне в клетках печени крыс, постоянно содержащихся на исследовательской базе в Чернобыле в 1993–1994 гг. В свою очередь нарушение чувствительности к инсулину может стать

причиной гиперинсулинемии, которая наблюдалась у обследованных нами лиц.

Заключение

Итак, у детей, проживавших на загрязненных радионуклидами территориях, и у УЛПА наблюдалась гиперинсулинемия. У детей гиперинсулинемия не зависела от возраста и повышения контринсулиновых факторов, но была связана с зоной проживания: у детей с более высоких территорий был достоверно более высокий уровень инсулина. У детей с самой высокой концентрацией инсулина оказался самый высокий рост. Нельзя исключить, что гиперинсулинемия у детей из районов радиационного контроля прямо или косвенно связана с низкоинтенсивным облучением. В дальнейшем гиперинсулинемия может оказаться основной причиной формирования синдрома инсулинорезистентности.

Повышение уровня инсулина в разных группах УЛПА, отсутствие его гипогликемизирующего эффекта в процессе проведения инсулиновой пробы, повышение прироста и скорости выброса инсулина, увеличение его 2-часовой секреции на фоне нормогликемии при проведении перорального ГТТ и его высокая концентрация на 120-й минуте у УЛПА не только с избыточной, но и с нормальной массой тела указывают на снижение чувствительности тканей к этому гормону. Отсутствие подобных явлений у лиц, перенесших психогенный стресс различной длительности, определенная зависимость гиперинсулинемии от уровня радиоактивного загрязнения территорий проживания у детей и неоднозначное отношение к регистрации доз у УЛПА позволяют предположить наличие прямой или косвенной связи гиперинсулинемии с радиоэкологическим воздействием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божок О. В., Бездробный Ю. В., Кулик Г. О. и др. // Укр. біохім. журн. — 1994. — Т. 66, № 5. — С. 35–39.
2. Клиническая диабетология / Ефимов А. С., Скробонская Н. А., Бездробный Ю. В. и др. — Киев, 1998.
3. Коваленко А. Н. // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 2(4). — С. 6–16.
4. Комаренко Д. И., Калуженко Р. К. / Сборник научных работ врачей ордена Ленина Ленинградского военного округа. — Л., 1982. — С. 207–208.
5. Кустов Л. А., Бержеленко И. И. // Воен.-мед. журн. — 1981. — № 8. — С. 45–47.
6. Маханькова Н. Г., Лягинская А. М., Терещенко Н. Я. и др. // Проблемы радиационной медицины. — Киев, 1991. — № 3. — С. 40–45.
7. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Информационный бюллетень /

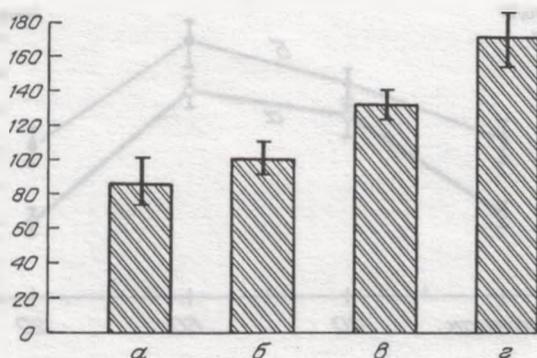


Рис. 4. Базальные концентрации инсулина в крови у здоровых лиц, УБД в Афганистане и УЛПАд без СД и с СД типа 2.

По оси ординат — концентрация инсулина (в пмоль/л); по оси абсцисс — группы обследованных: а — здоровые; б — УБД; в — УЛПАд без СД; г — УЛПАд с СД.

- Перевозников О. Н., Терещенко В. М., Новак Д. В. и др. — Киев, 1991.
8. Славнов В. Н. Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии. — Киев, 1988.
 9. Справочные таблицы перевода важнейших гормональных, клинико-биохимических и радиологических констант, применяемых в клинической эндокринологии, в единицы международной системы (СИ): Метод рекомендации. — Киев, 1981.
 10. Статистичний довідник. Показники здоров'я і надання допомоги населенню України, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС. 1987—2000. — Київ, 2001.
 11. Чернобыльская катастрофа / Под ред. В. Г. Барьяхтара. — Киев, 1995.
 12. Caprio S., Bronson M., Sherwin R. S. et al. // *Diabetologia*. — 1996. — Vol. 39, N 12. — P. 1489—1497.
 13. Caprio S. // *Acta Paediatr.* — 1999. — Vol. 88. — Suppl. 433. — P. 84—87.

14. Cerutti F., Sacchetti C., Bessone A. et al. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 87, N 10. — P. 1045—1050.
15. Chen W., Srinivasan S. R., Elkasabany A., Berenson G. S. // *Am. J. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 150, N 7. — P. 667—674.
16. Collinet M., Berthelon M., Benit P. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 157, N 6. — P. 456—460.
17. Jiang X., Srinivasan S. R., Berenson G. S. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1996. — Vol. 20, N 10. — P. 951—956.
18. Raitakari O. T., Porkka K. V., Ronnema T. et al. // *Diabetologia*. — 1995. — Vol. 38, N 9. — P. 1042—1050.
19. Suba I., Halmos T., Kautzky L. // *Orv. Hetil.* — 1997. — Vol. 138. — P. 2407—2411.
20. Volk A., Renn W., Overkamp D. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1999. — Vol. 107, N 2. — P. 140—148.
21. Zuyeva N. A., Yefimov A. S. // *Diabetol. Croatica.* — 1999. — Vol. 28, N 1. — P. 33—36.
22. Zuyeva N. A., Yefimov A. S. // *Ibid.* — N 3. — P. 123—126.

Поступила 21.08.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.3-008.921.5-008.64-07:616.441

В. В. Фадеев, С. В. Лесникова, Г. А. Мельниченко

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ЛЕГКОГО ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА¹

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

В исследование, целью которого явилось изучение динамики функции щитовидной железы (ЩЖ) у беременных в условиях легкого йодного дефицита, были включены 218 женщин на различных сроках беременности в соответствии со следующими критериями: отсутствие нарушений функции ЩЖ, отсутствие повышения уровня антител к тиреоидной пероксидазе. У 128 из них исходно отсутствовала какая-либо патология ЩЖ, у 90 — определялись те или иные варианты эутиреоидного зоба. Часть женщин получали индивидуальную йодную профилактику (150—200 мкг йодида калия в день). При сравнении уровней ТТГ и Т₄ у женщин, получавших и не получавших йодную профилактику, выяснилось, что к концу беременности уровень ТТГ был значительно ниже, а Т₄ — выше у женщин, получавших 150—200 мкг йодида калия. При сравнении динамики объема ЩЖ между этими группами выяснилось, что у женщин, не получавших йодную профилактику, произошло значимо большее увеличение объема ЩЖ. Независимо от факта приема йодида калия какой-либо динамики размера узловых образований ЩЖ на протяжении беременности не выявлено. В контрольной группе число активно курящих женщин было меньше, чем в группе женщин с зобом ($p = 0,035$). В группе женщин, не получавших йодную профилактику, через 6—10 мес после родов было выявлено дальнейшее увеличение объема ЩЖ, тогда как у женщин, получавших 150—200 мкг йода ежедневно, объем железы существенно уменьшился. Сделаны выводы о том, что беременность в условиях легкого йодного дефицита сопровождается повышенным риском формирования и прогрессирования зоба, а также риском гестационной гипотироксинемии, что позволяет предотвратить индивидуальная йодная профилактика, подразумевающая прием 150—200 мкг йодида калия в день. Кроме того, беременность не сопровождается риском увеличения размера узлового эутиреоидного коллоидного пролиферирующего зоба, который сам по себе не несет дополнительного риска гестационной гипотироксинемии.

The study whose purpose was to examine the time course of changes in the function of thyroid gland (TG) in pregnant women with mild iodine deficiency enrolled 218 females in different periods of pregnancy in accordance with the following criteria: the absence of dysfunction (of TG). In 128 patients of them, baseline TG pathology was absent; 90 patients were found to have these or those types of euthyroid goiter. Some women received iodine preventive therapy (150-200 mcg of potassium iodide daily) on an individual basis. Comparison of the levels of TTH and T₄ in women receiving and no receiving iodine preventive therapy revealed that by the end of pregnancy, those receiving 150-200 µg of potassium iodide had significantly lower TTN levels and higher T₄ levels. Comparing the time course of changes in the volume of TG between these groups showed that they did not increase to a significantly greater extent in the females receiving no iodine preventive therapy. Whether potassium iodide was used, there were no changes in the size of TG nodal masses during pregnancy. In the control group, active smokers were fewer than those in the goiter group ($p = 0.035$). Six-ten months after labor, the volume of TG further increased in the females without iodine preventive therapy group while that substantially decreased in those receiving 150-200 µg of iodine daily. It is concluded that pregnancy in the presence of mild iodine deficiency is accompanied by a higher risk of the development and progression of goiter, and by a risk for gestational hypothyroxinemia, which is prevented by an individual iodine preventive therapy with 150-200 µg of potassium iodide daily. Furthermore, pregnancy is not accompanied by a risk of increases in the size of nodal euthyroid colloid goiter that does not itself entail an additional risk for gestational hypothyroxinemia.

Москва, как и большая часть западных регионов Российской Федерации, относится к регионам лег-

кого йодного дефицита с медианой йодурии 44—87 мкг/л и распространенностью зоба у детей школьного возраста 9,6—11,8% по разным округам мегаполиса [1]. Вопрос об организации массовой йодной профилактики путем всеобщего йодирования соли до настоящего времени остается открытым.

¹Работа выполнена при спонсорской поддержке компании "Берлин-Хеми/Группа Менарини".

Большинством исследователей было показано, что беременность в условиях даже легкого йодного дефицита сопровождается гиперстимуляцией щитовидной железы (ЩЖ), которая может стать причиной формирования зоба у беременной женщины, а развивающаяся в условиях дефицита йода относительная гестационная гипотироксинемия несет риск развития йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) у плода [5, 7]. Кроме того, было показано, что индивидуальная йодная профилактика может предотвратить развитие этих изменений [8]. В ряде работ не было получено столь однозначных выводов об этом [13].

Принимая во внимание эти данные, мы организовали исследование, целью которого явилось изучение функционального состояния и морфологии ЩЖ у беременных женщин, проживающих в условиях легкого йодного дефицита, и влияния на эти показатели индивидуальной йодной профилактики.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование были включены 218 женщин на различных сроках беременности в соответствии со следующими критериями: отсутствие нарушений функции ЩЖ, отсутствие повышения уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), отсутствие тяжелой соматической и акушерско-гинекологической патологии. Среди них была выделена подгруппа женщин ($n = 128$), у которых исходно отсутствовала какая-либо патология ЩЖ: отсутствие увеличения ЩЖ (объем менее 18 мл), отсутствие клинически значимых (диаметром более 1 см) узловых образований ЩЖ по данным ультразвукового исследования (УЗИ). В свою очередь в последней группе была выделена подгруппа из 93 женщин, которые на протяжении большей части беременности получали индивидуальную йодную профилактику, подразумевающую прием 150—200 мкг йодида калия в виде отдельных препаратов (калия йодид 200) или в составе поливитаминных комплексов для беременных. Указанная подгруппа женщин была обозначена как "идеальная" контрольная, поскольку вошедшие в нее женщины наряду с тем, что исходно не имели никакой патологии ЩЖ, получали адекватное количество йода, что исключало развитие относительной гестационной гипотироксинемии, связанной с его дефицитом. Среди 218 включенных в исследование женщин у 90 определялись те или иные структурные изменения ЩЖ, выявленные при УЗИ: диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) — у 44 женщин, узловой эутиреоидный (УЭЗ) или многоузловой эутиреоидный (МЭЗ) зоб без общего увеличения объема ЩЖ — у 35, смешанный эутиреоидный зоб (СЭЗ); узловые образования в сочетании с увеличением объема ЩЖ более 18 мл) — у 11. Во всех случаях выявления пальпируемых и (или) превышающих в диаметре 1 см узловых образований производили тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) ЩЖ. У всех пациенток, включенных в исследование, при этом был обнаружен узловой коллоидный, разной степени пролиферирующий зоб. Таким образом, увеличение объема ЩЖ (зоб) ис-

ходно определялось у 55 женщин (ДЭЗ + СЭЗ). Среди 90 женщин указанной группы 62 на протяжении большей части беременности получали индивидуальную йодную профилактику (150—200 мкг йода в день).

Обследование подразумевало определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного T_4 (fT_4), АТ-ТПО, УЗИ ЩЖ с определением ее объема на различных сроках беременности и через 10 мес после родов, а также изучение общего и гинекологического анамнеза. Йодную профилактику рекомендовали всем женщинам, включавшимся на различных сроках беременности в исследование.

К группам обследованных, не получавших йодную профилактику, отнесены женщины, которым последняя либо не была к моменту включения в исследование рекомендована в других лечебных учреждениях, либо при повторных визитах выяснялось, что эти женщины фактически не выполняли рекомендацию о необходимости приема физиологических доз йода. В связи с этим группы женщин, не получавших йодную профилактику, всегда оказывались меньше.

Лабораторные и инструментальные методы. Уровень ТТГ (норма 0,4—4 мЕд/л), fT_4 (норма 11,5—23,2 пмоль/л), АТ-ТПО (норма < 35 мЕд/л) оценивали иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" на автоматическом анализаторе ("Diagnostic Products Corporation", Лос-Анджелес, США). УЗИ ЩЖ проводили с помощью аппарата "Hitachi EUB-405 plus" с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл, рассчитанный по формуле J. Vgupp (1981).

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Использовали критерий Манна—Уитни (показатель T) для сравнения независимых выборок, тест Уилкоксона (показатель W) для сравнения повторных изменений в одних и тех же группах. Для сравнения нескольких групп количественных данных использовали тест Крускала—Уоллиса (критерий H); множественные сравнения с контрольной группой или между группами проводили с использованием критерия Данна (Q). Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 . Данные в тексте и таблицах представлены в виде Ме [25%; 75%] (Ме — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

1. Функция ЩЖ на различных сроках беременности у женщин без тиреоидной патологии. При сравнении уровней ТТГ и fT_4 в группах женщин без тиреоидной патологии, получавших и не получавших йодную профилактику, выяснилось, что к концу беременности уровень ТТГ был статистически значимо ниже, а fT_4 — выше у женщин, получавших 150—200 мкг йодида калия (табл. 1, рис. 1). Таким

Таблица 1

Функция ЩЖ у женщин без патологии ЩЖ ($n = 128$) на различных сроках беременности (Ме [25%; 75%])

Триместр беременности	Получали йод ($n = 93$)		Не получали йод ($n = 35$)		Т (p) ¹	Т (p) ²
	ТТГ, мЕд/л	ГТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мЕд/л	ГТ ₄ , пмоль/л		
I	0,8 [0,4; 1,3]	162 [15,0; 18,0]	1,5 [1,2; 2,3]	15,5 [14,2; 15,7]	455 (0,003)	122 (0,56)
II	1,0 [0,67; 1,6]	15,35 [13,8; 16,6]	1,2 [0,9; 1,5]	13,0 [12,1; 15,1]	525 (0,55)	208 (0,29)
III	1,32 [0,87; 1,93]	14,4 [13,0; 15,7]	1,89 [1,3; 2,1]	12,3 [11,3; 14,0]	1596 (0,011)	303 (0,044)

¹Критерий Манна—Уитни и величина p при сравнении уровней ТТГ по триместрам беременности.²Критерий Манна—Уитни и величина p при сравнении уровней ГТ₄ по триместрам беременности.

образом, йодная профилактика во время беременности даже в условиях легкого йодного дефицита может предотвратить избыточную гиперстимуляцию ЩЖ и относительную гестационную гипотироксинемия. Следует заметить, что уровни ТТГ в группах женщин, получавших и не получавших йодную профилактику, значительно различались уже в I триместре беременности, когда ЩЖ беременной женщины испытывает максимальную физиологическую стимуляцию.

II. Динамика объема ЩЖ у женщин без тиреоидной патологии на протяжении беременности. В табл. 2 и на рис. 2 представлены данные, отражающие динамику объема ЩЖ в двух группах женщин без тиреоидной патологии. В обеих группах от I половины беременности ко II произошло закономерное и статистически значимое увеличение объема ЩЖ (в группе женщин, получавших йодную профилактику, $W = 2803$; в другой группе $W = 465$; в обоих случаях $p < 0,001$). При сравнении динамики увеличения объема ЩЖ между группами выяснилось, что в группе женщин, не получавших йодную профилактику, произошло статистически значимо

большее увеличение объема ЩЖ на протяжении беременности ($T = 2812$; $p = 0,003$).

III. Функция ЩЖ у женщин с различными формами зоба и контрольной группы на различных сроках беременности. Результаты исследования функции ЩЖ у женщин с различными формами зоба в зависимости от того, получали или нет они индивидуальную йодную профилактику, представлены в табл. 3. Как видно из табл. 3, у женщин с зобом, которые не получали йодную профилактику, определялись значительно меньшие уровни ГТ₄ и большие — ТТГ по сравнению с контрольной группой или пациентками с зобом, которые получали йод. Это согласуется с данными исследования функции ЩЖ у женщин без зоба.

Интересно отметить, что у пациенток с узловым и многоузловым зобом подобных различий не выявлено. Как известно, патогенез узлового зоба нельзя объяснить одним только йодным дефицитом, поскольку его распространенность высока и в регионах с нормальным потреблением йода [10]. С другой стороны, диффузное увеличение ЩЖ в регионе йодного дефицита у женщин без АТ-ТПО, наиболее вероятно, связано именно с дефицитом этого микроэлемента и корректируется при его назначении. Таким образом, наличие у беременной женщины узлового зоба само по себе не сопряжено с дополнительным (помимо того, который есть у всех) риском развития ИДЗ, но, безусловно, как и для всех беременных, требует назначения индивидуальной йодной профилактики.

IV. Динамика объема ЩЖ у женщин с различными формами зоба. В табл. 4 приведены результаты

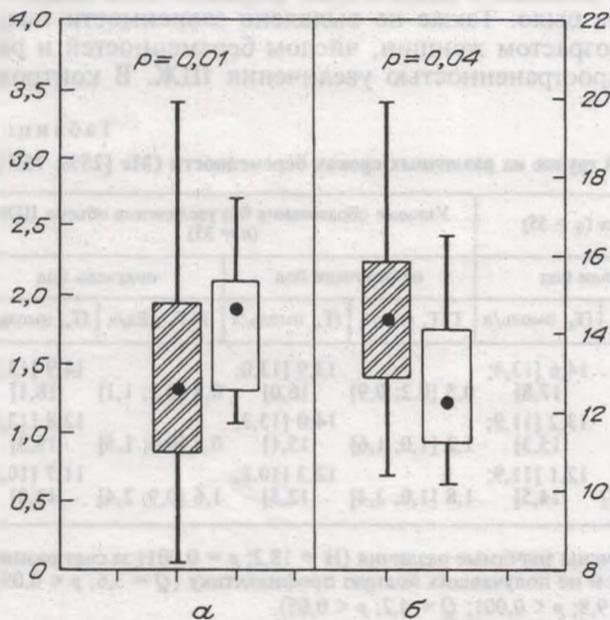


Рис. 1. Уровни ТТГ (в мЕд/л; а) и ГТ₄ (в пмоль/л; б) в III триместре беременности у женщин без патологии ЩЖ, получавших (заштрихованные блоки) и не получавших (светлые блоки) индивидуальную йодную профилактику (Ме [25%; 75%], минимальное и максимальное значение).

Таблица 2

Динамика объема ЩЖ у женщин без тиреоидной патологии ($n = 128$) на протяжении беременности (Ме [25%; 75%])

Объем ЩЖ, мл	Получали йод ($n = 93$)	Не получали йод ($n = 35$)
I половина беременности	12 [9; 14]	12 [10; 13,7]
II половина беременности	13 [11; 15]	14 [12; 16]
Динамика объема между I и II половинами беременности	1,5 [0,96; 2,5]*	3 [1,5; 4]*
После родов	11,5 [9,5; 13]	16 [14,3; 17,8]
Динамика объема между II половиной беременности и послеродовым периодом	-2 [-4,5; 0,3]**	0,5 [-2; 4,8]**
Сформировался зоб (< 18 мл)	5/93 (5,3%)*	4/35 (11,4%)*

Примечание. * — Т (Манна—Уитни) = 2812; $p = 0,003$; ** — Т (Манна—Уитни) = 652; $p = 0,042$; *** — $\chi = 0,65$; $p = 0,42$.

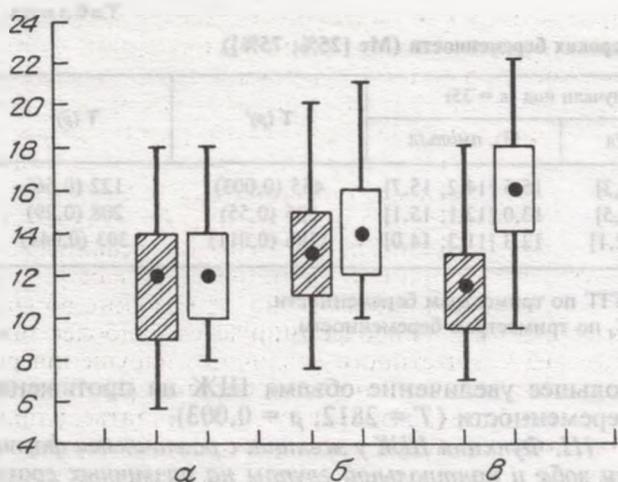


Рис. 2. Динамика объема ЩЖ (в мл) на протяжении беременности и через 6–10 мес после родов у женщин без патологии ЩЖ, получавших (заштрихованные блоки) и не получавших (светлые блоки) индивидуальную йодную профилактику (Ме [25%, 75%], минимальное и максимальное значение).

а – I половина беременности; б – II половина беременности; в – 6–10 мес после родов.

оценки динамики объема ЩЖ у женщин, у которых уже в I триместре беременности имело место его увеличение. Закономерное увеличение объема ЩЖ произошло у женщин, как получавших, так и не получавших йодную профилактику. Тем не менее при отсутствии последней динамика увеличения объема органа была статистически значимо большей ($T = 528,0; p = 0,025$). Редукции зоба на протяжении беременности не произошло ни у одной из женщин, как получавших, так и не получавших йод.

Интересно сопоставить данные табл. 2 и 4. Так, при сравнении динамики увеличения объема ЩЖ в группах женщин, не получавших на протяжении беременности йодную профилактику, оказывается, что она была значимо больше ($T = 510; p = 0,006$) у

женщин, исходно имевших зоб, по сравнению с женщинами с исходно нормальным объемом ЩЖ. Судя по всему, это связано с тем, что исходная предрасположенность к формированию зоба определяет больший риск гестационного зобогенеза и, вероятно, больший риск развития ЙДЗ.

V. Узловые образования ЩЖ Узловые образования ЩЖ, которые пальпировались или превышали в диаметре 1 см, обнаружены у 46 женщин (у 25 – УЭЗ, у 10 – МЭЗ, у 11 – СЭЗ). Во всех случаях при ТАБ выявлен коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб. Пациенток, получавших супрессивную терапию левотироксином, в исследовании не включали. При оценке динамики диаметра узловых образований на протяжении беременности различий не выявлено. В начале беременности медиана диаметра узлов составила 1,4 [1; 1,7] см, во второй ее половине или конце – 1,4 [1,2; 1,9] см ($W = 85; p = 0,14$). Какой-либо динамики не было отмечено и при обследовании женщин через 6–10 мес после родов. Влияния индивидуальной йодной профилактики на динамику размера узловых образований также не выявлено. Таким образом, вопреки распространенному представлению, беременность, наиболее вероятно, не сопровождается существенным риском увеличения размера узлового зоба. Постепенный прогрессирующий рост является закономерным феноменом, характерным для большинства коллоидных пролиферирующих узловых образований ЩЖ [4], но беременность, согласно полученным данным, существенно не способствует ускорению этого роста даже в условиях легкого йодного дефицита.

VI. Данные общего и гинекологического анамнеза. Разницы по объему ЩЖ у рожавших и нерожавших женщин к началу беременности как в контрольной группе женщин без патологии ЩЖ, так и у женщин с различными формами зоба выявлено не было. Также не выявлено зависимости между возрастом женщин, числом беременностей и распространенностью увеличения ЩЖ. В контроль-

Таблица 3

Функция ЩЖ у женщин с различными формами зоба и в контрольной группе на различных сроках беременности (Ме [25%; 75%])

Триместр беременности	Женщины без патологии ЩЖ, получавшие йодную профилактику (n = 93)		Увеличение объема ЩЖ более 18 мл (n = 55)				Узловые образования без увеличения объема ЩЖ (n = 35)			
			не получали йод		получали йод		не получали йод		получали йод	
	ТТГ, мЕд/л	ГТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мЕд/л	ГТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мЕд/л	ГТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мЕд/л	ГТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мЕд/л	ГТ ₄ , пмоль/л
I	0,8 [0,4; 1,3]	16,3 [15,0; 18,0]	1,3 [0,7; 2,0] ¹	14,0 [13,2; 8,1]	0,3 [0,2; 1,7] ¹	14,6 [13,4; 17,8]	0,5 [0,2; 0,9]	13,9 [13,0; 16,0]	0,8 [0,2; 1,1]	14,9 [13,2; 18,1]
II	1,0 [0,67; 1,6]	15,4 [13,8; 16,6] ⁴	1,6 [1,3; 2,0] ²	12,6 [10,4; 13,4] ⁴	0,8 [0,6; 1,0] ²	13,2 [11,9; 15,3]	1,2 [1,0; 1,6]	14,0 [13,3; 15,1]	0,8 [0,6; 1,5]	12,8 [12,0; 15,3]
III	1,32 [0,87; 1,93] ³	14,4 [13,0; 15,7] ³	2,1 [1,5; 2,4] ³	12,5 [11,5; 13,9] ³	1,2 [0,7; 1,5]	14,5]	1,8 [1,0; 2,4]	12,3 [10,8; 12,5]	1,6 [0,9; 2,4]	11,7 [10,3; 12,3]

¹При сравнении уровня ТТГ между 5 группами в I триместре получены значимые различия ($H = 18,2; p = 0,001$) за счет разницы между группами пациенток с увеличением объема ЩЖ, получавших и не получавших йодную профилактику ($Q = 3,6; p < 0,05$).

²Аналогичная закономерность выявлена и во II триместре ($H = 19,8; p < 0,001; Q = 4,2; p < 0,05$).

³В III триместре выявлена статистически значимая разница между уровнями ТТГ в контрольной группе и в группе женщин с зобом, не получавших йодную профилактику ($H = 22,9; p < 0,001; Q = 2,9; p < 0,05$).

⁴Во II триместре выявлена статистически значимая разница между уровнями ГТ₄ в контрольной группе и в группе женщин с зобом, не получавших йодную профилактику ($H = 10,0; p = 0,04; Q = 2,7; p < 0,05$).

⁵Во II триместре выявлена статистически значимая разница между уровнями ГТ₄ в контрольной группе и в группе женщин с зобом, не получавших йодную профилактику ($H = 17,3; p = 0,002; Q = 2,7; p < 0,05$).

Таблица 4

Динамика объема ЩЖ у женщин с зобом (объем > 18 мл; n = 55) на протяжении беременности (Ме [25%; 75%])

Объем ЩЖ, мл	Получали йод (n = 39)	Не получали йод (n = 16)
I половина беременности	22 [20; 24,5]	21 [19; 24,5]
II половина беременности	26 [24; 28]	26 [23,5; 29,5]
Динамика объема между I и II половинами беременности	4 [2; 5]*	5 [3; 7,5]*
После родов	19,5 [16; 22]	24 [20,5; 27]
Динамика объема между II половиной беременности и послеродовым периодом	-9 [-10,8; -3,3]**	-1,75 [-7,5; -1]**
Зоб прогрессировал	31 (79,5%)*	16 (100%)*
Нормализация объема ЩЖ в послеродовом периоде	6/39****	0/16****

Примечание. * — T (Манна—Уитни) = 528,0; p = 0,025; ** — T (Манна—Уитни) = 216,5; p = 0,038; *** — $\chi = 2,4$; p = 0,12; **** — $\chi = 1,4$; p = 0,24.

ной группе число активно курящих женщин оказалось статистически значимо меньше, чем в группе женщин с увеличением объема ЩЖ (13,3% против 27,9%; $\chi^2 = 4,4$; p = 0,035).

VII. Динамика объема ЩЖ в послеродовом периоде. Последнее обследование наблюдаемых нами женщин проводили через 6—10 мес после родов. Большинство женщин, которые получали индивидуальную йодную профилактику во время беременности, продолжали получать ее в период грудного вскармливания, т. е. на момент последнего исследования. Особый интерес представляют данные о динамике объема ЩЖ у женщин без тиреоидной патологии и с различными формами зоба (см. табл. 2, 4). Как это следует из представленных данных (см. рис. 2), динамика объема ЩЖ существенно различается в группах женщин, получавших и не получавших индивидуальную йодную профилактику: в последней группе после родов происходит дальнейшее увеличение объема ЩЖ, что, видимо, связано с сохранением высокой потребности в йоде в период грудного вскармливания. С другой стороны, у женщин, получавших дополнительно 150—200 мкг йода ежедневно, на протяжении 6—10 мес после родов происходит закономерное уменьшение объема ЩЖ. Аналогичная тенденция выявлена и в группе женщин, у которых исходно определялся зоб (см. табл. 4): в послеродовом периоде объем ЩЖ уменьшился у всех женщин, но у женщин, получавших йодную профилактику, отмечена статистически значимо большая динамика редукции зоба. Кроме того, как это следует из табл. 4, у 6 из 33 женщин произошла нормализация объема ЩЖ.

Обсуждение

Во время беременности в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе происходит ряд физиологических изменений, которые призваны обеспечить организм беременной женщины и плода необходимым дополнительным количеством тиреоидных гормонов. Эти же факторы (повышение

продукции хорионического гонадотропина, эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина, формирование и функционирование фетоплацентарного комплекса) являются прямыми или косвенными стимуляторами ЩЖ беременной [2, 3]. Указанные физиологические изменения, приобретающие в условиях йодного дефицита патологическое значение, были подробно описаны [9]. Было показано, что даже в условиях легкого йодного дефицита они могут стать причиной формирования зоба [8]. Наряду с этим хорошо известно, что именно во внутриутробном периоде формируются наиболее тяжелые ИДЗ, в частности различные нарушения развития центральной нервной системы [5]. В связи с этим проблему, разбираемую в этой статье, в принципиальном плане можно считать исчерпанной: совершенно очевидно, что проведение индивидуальной йодной профилактики во время беременности необходимо. Более того, само проведение такого рода исследований на сегодняшний день уже имеет определенные этические ограничения, поскольку существует так много доказательств неблагоприятного влияния йодного дефицита на организм матери и плода в период беременности, что создание контрольной группы женщин, не получающих никакой йодной профилактики в йоддефицитном регионе, вызывает серьезные возражения. В нашем исследовании, как указывалось, в эту группу включали женщин, которым к моменту обращения в нашу клинику йодная профилактика никем не была рекомендована.

Тем не менее исследование физиологии и патологии ЩЖ во время беременности остается одной из самых актуальных проблем тиреологии, что определяется высокой распространенностью заболеваний ЩЖ среди беременных. Так, в нашем недавнем исследовании в случайной выборке женщин на разных сроках беременности в Москве распространенность ДЭЗ составила 24%, УЭЗ — 3,8%, гипотиреоза — почти 2%, а носительства антител с уровнем более 150 мЕд/л — 9,8% [6].

Следует напомнить, что изучение функции ЩЖ у беременных в условиях легкого йодного дефицита явилось первым шагом на пути к современному пониманию проблем тиреоидной патологии у беременных. Наиболее значимые работы были выполнены группой Daniel Glinoe в Бельгии в начале 90-х годов [7—9]. В дальнейшем появились более сложные и противоречивые исследования, изучающие функцию ЩЖ у носительниц АТ-ТПО во время беременности. Таким образом, данные, полученные при изучении функционирования ЩЖ в условиях йодного дефицита, стали моделью для изучения тиреоидной патологии у беременных в целом.

Противоречия, которые можно обнаружить в работах, изучавших функцию ЩЖ у беременных, имеют ряд объективных предпосылок. Во-первых, эти исследования проводили в странах с различным йодным обеспечением, во-вторых, в такие исследования включают достаточно разнородные выборки женщин (начиная от пациенток центров по лечению бесплодия, заканчивая женщинами, активно обращающимися к эндокринологу, и случайными выборками, при этом о последних речь

идет достаточно редко). Наконец, в-третьих, существенные сложности создает отсутствие единых представлений о нормативах уровней гормонов, в первую очередь T_4 , на результаты определения которого оказывают существенное влияние как эндогенные факторы, так и в существенной мере используемые методы гормонального анализа [11, 12, 14]. В связи с этим широко использующийся термин "относительная гестационная гипотироксинемия" на сегодняшний день пока имеет лишь теоретическое обоснование, поскольку для этого состояния отсутствуют конкретные диагностические критерии. Под ним обычно подразумевают феномен, при котором по различным причинам уровень T_4 у беременной женщины не достигает должного для этого физиологического состояния, но при этом сохраняется в пределах нормы для здоровых лиц вне беременности. Именно с этим феноменом и связывается патогенез нарушений психомоторного развития плода в условиях йодного дефицита или при аутоиммунном тиреоидите у беременной. Следует признать, что этот патогенез остается до конца невыясненным: не вполне понятно, почему здоровая неизменная ЩЖ оказывается неспособной компенсировать относительную гипотироксинемия в условиях всего лишь легкого йодного дефицита. Компенсаторные возможности этого органа хорошо известны, кроме того, известно, что в условиях патологии (болезнь Грейвса) ЩЖ даже при дефиците йода способна синтезировать огромный избыток своих гормонов. Тем не менее по этическим причинам дальнейшее изучение этой проблемы скорее осуществимо лишь на животных моделях. Кроме того, определенного прогресса в понимании обсуждаемой проблемы следует ожидать после разработки новых поколений методов определения уровня тиреоидных гормонов.

Результаты нашей работы практически по всем позициям перекликаются с данными других авторов и наших предшествовавших исследований [6—8]. Так, нами в очередной раз продемонстрировано, что беременность в условиях легкого йодного дефицита является мощным зобогенным фактором и сопровождается худшими показателями, отражающими функцию ЩЖ у женщин, по сравнению с контрольной группой, что несет с собой риск нарушения развития плода. Также было показано, что указанные неблагоприятные изменения потенциально обратимы на фоне приема физиологических доз йода (200 мкг в день). Более того, было показано, что у многих женщин, у которых на момент включения в исследование диагностировался зоб, при условии продолжения приема йодида калия через 6—10 мес после родов отмечена нормализация объема ЩЖ.

Следует заметить еще одно положение, полученное в нашем исследовании, на котором не акцентировались другие авторы. Нами было показано, что у женщин с предсуществующим узловым и многоузловым зобом независимо от того, получали или не получали они йодную профилактику, не отмечено существенной динамики размера узловых образований. Таким образом, беременность не следует рассматривать как существенный фактор прогрессирования узлового зоба, в связи с чем агрессивная тактика при этом заболевании у женщин, планирующих беременность, вряд ли оправдана.

Выводы

1. Беременность в условиях легкого йодного дефицита сопровождается повышенным риском формирования и прогрессирования зоба у женщин, а также риском развития относительной гестационной гипотироксинемии.

2. Указанные неблагоприятные последствия предотвращает индивидуальная йодная профилактика, подразумевающая прием беременными женщинами 150—200 мкг йодида калия в день.

3. Беременность, даже в условиях легкого йодного дефицита, не сопровождается существенным риском увеличения размера узлового эутиреоидного коллоидного пролиферирующего зоба, который сам по себе не несет дополнительного риска гестационной гипотироксинемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаров А. Н., Майорова Н. М., Свириденко Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1994 — № 4. — С. 11—13.
2. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Рус. мед. журн. — 2000 — Т. 7, № 18. — С. 866—869.
3. Фадеев В. В., Лесникова С. В. // Гинекология. — 2001 — Т. 3, № 5. — С. 191—194.
4. Alexander E., Hurwitz S., Heering J. et al. // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 138. — P. 315—318.
5. Delange F. // Postgrad. Med. J. — 2001. — Vol. 77. — P. 217—220.
6. Fadeyev V., Lesnikova S., Melnichenko G. // Gynecol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17. — P. 413—418.
7. Glinoe D., Soto M. F., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 421—427.
8. Glinoe D., De Nayer P., Delange F. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 80. — P. 258—269.
9. Glinoe D. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18. — P. 404—433.
10. Hegedus L., Bonnema S., Bennedbaek F. // Ibid. — 2003. — Vol. 24. — P. 102—132.
11. International Thyroid Testing Guidelines. National Academy of Clinical Biochemistry. — Los Angeles, 2001.
12. McElduff A. // Aust. N. Z. J. Obst et al. // Gynecol. — 1999. — Vol. 39. — P. 158—161.
13. Nohr S. B., Laurberg P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 623—627.
14. Stockigt J. R. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 265—268.

Поступила 29.04.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-008.64-053.1-653.2-06:616.8]-07

Л. Н. Самсонова, Е. В. Киселева, В. П. Зыков, Л. Л. Науменко, Э. П. Касаткина

ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 5—7 ЛЕТ¹

Кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) и неврологии детского возраста (зав. — проф. В. П. Зыков) Российской медицинской академии последипломного образования

Статья посвящена оценке течения перинатального периода, психоинтеллектуального и неврологического статуса детей, перенесших транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ). В исследование включены 60 детей в возрасте 5—7 лет, родившихся в Москве, имевших по результатам скрининг-диагностики врожденного гипотиреоза уровень ТТГ ≥ 20 мЕД/л. Из них у 56 детей через 1—6 мес, к моменту ретестирования, произошла спонтанная нормализация уровня ТТГ; 4 ребенка, у которых к моменту сывороточного тестирования нормализации не произошло, получали терапию левотироксином от 5 мес до 4,5 лет. Контрольную группу ($n = 25$) составили паритетные по всем признакам дети, имевшие нормальный уровень ТТГ к моменту рождения. Обследование детей включало в себя оценку акушерского анамнеза, определение уровня ТТГ новорожденных, оценку неврологического и психоинтеллектуального развития (в возрасте 5—7 лет). Результаты исследования показали, что дети, перенесшие ТНГ, имеют особенности неврологического и психоинтеллектуального статуса (речевые нарушения, снижение интеллектуальных операций, характеризующих логическое, наглядно-образное мышление), которые могут оказывать негативное влияние на последующее развитие ребенка, приводить к социальной дезадаптации, что диктует необходимость диспансерного наблюдения этой группы детей.

The paper evaluates the perinatal period of the mental, intellectual, and neurological status of children with prior transient neonatal hypothyroidism (TNH). The study involved 60 children aged 5-7 years who had been born in Moscow; they had thyroid-stimulating hormone (TSH) levels of 20 mU/l. In 56 children of them, spontaneous normalization of TSH levels occurred following 1-6 months by the moment of retesting. Four children in whom no normalization occurred by the moment of serum testing received levothyroxine therapy for 5 months to 4.5 years. A control group comprised 25 children who were parity by all signs and had normal TSH levels at birth. Examination of children included the assessment of their obstetric histories, neonatal TSH, the estimation of the neurological and psychointellectual development at the age of 5-7 years. The results have indicated that the children with prior TNH have neurological and psychointellectual features (speech disorders, diminished intellectual operations that characterize logic and image thinking) that may exert a negative impact on the subsequent development of a child and lead to social disadaptation, which makes it necessary to follow up this group of children.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз (ВГ), помимо диагностики перманентной формы гипотиреоза, позволяет выявлять переходящее нарушение функционирования, гипофизарно-тиреоидной системы — транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ), приводящий к транзиторной гипотироксинемии, проявляющейся транзиторной гипертиреотропиемией.

Известно, что тиреоидные гормоны, особенно в период внутриутробной и ранней постнатальной жизни, имеют важное значение для последующего становления высшей нервной деятельности: определяют уровень интеллектуального развития, когнитивные функции. При ТНГ дефицит тиреоидных гормонов носит временный характер и имеет место в конце беременности и в ранние сроки постнатальной жизни, когда продолжают процессы созревания нейронов, формирования мозжечка, синаптогенеза, глиогенеза, миелинизации [10].

На сегодняшний день до конца не определено, приводит ли ТНГ к формированию отдаленных последствий с нарушением неврологического и интеллектуального статуса ребенка. Данные литературы по этой проблеме малочисленны и противоречивы. Так, имеются указания на существенное значение неблагоприятных перинатальных факторов в

формировании ТНГ [1, 3, 4], есть данные о негативном влиянии ТНГ на постнатальную адаптацию новорожденных, на физическое и нервно-психическое развитие детей 1-го года жизни [2, 3]. В меньшей степени изучены неврологический статус, интеллектуальные особенности у таких детей в анамнезе. В единичных работах, где оценивалось интеллектуальное развитие детей, перенесших ТНГ, одни исследователи выявили снижение показателей IQ [5, 7], другие авторы отмечают нормальные показатели психоинтеллектуального развития и неврологического статуса в анамнезе [8]. Соответственно вопросы целесообразности лечения и необходимости дальнейшего диспансерного наблюдения этих детей являются спорными.

Таким образом, все вышеизложенное определило цель нашего исследования: оценить течение перинатального периода, психоинтеллектуальный и неврологический статус детей, перенесших ТНГ.

Материалы и методы

В 2001—2002 гг. обследовано 60 детей (1994—1997 года рождения), родившихся и постоянно проживающих в Москве, имевших в декретированные сроки по результатам скрининг-диагностики ВГ уровень ТТГ ≥ 20 мЕД/л (от 21,21 до 200 мЕД/л). Из них у 56 детей через 1—6 мес, к моменту ретестирования, произошла спонтанная нормализация уровня ТТГ; 4 ребенка, у которых к моменту

¹ Авторы выражают благодарность фирме "Берлин-Хеми" за предоставленную помощь.

сывороточного тестирования нормализации не произошло, получали терапию левотироксином от 5 мес до 4,5 лет. У всех детей на момент исследования (в возрасте 5—7 лет) клинические симптомы гипотиреоза отсутствовали.

Результаты регрессионного анализа, проведенного на основании оценки данных неонатального скрининга при одновременном определении уровня ТТГ и T_4 у новорожденных с гипертиреотропией ($n = 202$), из той же генеральной совокупности, позволяют считать исследуемую выборку репрезентативной, т. е. представленной пациентами с ТНГ.

Контрольную группу составили 25 детей (1994—1997 года рождения) в возрасте 5—7 лет, родившихся и постоянно проживающих в Москве, имевших в декретированные сроки по результатам скрининг-диагностики на ВГ уровень ТТГ < 20 мЕД/л.

Дети обеих групп (до момента исследования) и их матери (в период гестации и лактации) адекватной йодной профилактики не получали.

Сравниваемые группы не различались по возрасту ($6 \pm 0,62$ года, в контроле $6,3 \pm 0,69$ года; $p > 0,05$), гестационному возрасту к моменту рождения ($38,7 \pm 2,3$ мес, в контроле $39,4 \pm 1,3$ мес; $p > 0,05$), массе тела при рождении ($3,15 \pm 0,6$ кг, в контроле $3,25 \pm 0,3$ кг; $p > 0,05$).

Уровень ТТГ новорожденных определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием реактивов "DELFLIA Neonatal hTSN" на оборудовании фирмы "Wallak" (Финляндия) в лаборатории (зав. — канд. мед. наук А. Д. Байков) Федерального центра неонатального скрининга.

Ретроспективно проводили оценку акушерского и соматического анамнеза матерей.

Оценку неврологического статуса детей ($n = 47$; в контроле $n = 18$) проводила детский невролог.

Психологическое обследование ($n = 46$; в контроле $n = 23$) проводили по методике Д. Векслера, адаптированной А. Ю. Панасюком [6]. Ответы оценивали в баллах по каждому из 12 субтестов с расчетом индекса интеллекта — IQ (общего, вербального, невербального).

Для статистического анализа использовали критерии Стьюдента, Манна—Уитни, χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Ретроспективный анализ акушерского анамнеза показал, что в основной группе чаще, чем в контрольной (93% против 72%; $p = 0,028$), наблюдалось осложненное течение беременности. В структуре патологии беременности у детей, перенесших ТНГ, чаще диагностировались гестозы (58%, в контроле 24%; $p = 0,016$), угроза прерывания беременности (53%, в контроле 24%; $p = 0,046$). Обращал на себя внимание тот факт, что в основной группе дети чаще рождались недоношенными и морфофункционально-незрелыми при доношенной беременности (50%, в контроле 16%; $p = 0,014$), что подтверждает значение этих факторов в генезе ТНГ. В основной группе у каждой четвертой (23%) женщины беременность закончилась преждевре-

менными родами, что в 2 раза чаще, чем в популяции (5—10%). У матерей детей, перенесших ТНГ, беременность закончилась оперативным родоразрешением в 32% случаев (в контроле в 12%; $p = 0,169$), из них каждый второй ребенок родился преждевременно. Показаниями к преждевременному родоразрешению путем кесарева сечения явились аномалия родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты, соматическая патология беременной. Обращает на себя внимание тот факт, что только в группе матерей, чьи дети перенесли ТНГ, 2 женщины необоснованно получали тиреостатические препараты во 2-й половине гестационного периода, что, по-видимому, и привело к ТНГ, так как на сегодняшний день общепризнана и доказана роль приема матерью тиреостатических препаратов в генезе ТНГ [9].

Анализ раннего неонатального периода показал, что при сравнении состояния новорожденных в баллах по шкале Апгар через 1 мин после рождения, средние показатели в основной группе были ниже, чем в контрольной ($7,25 \pm 0,9$ балла против $7,68 \pm 0,6$ балла; $p = 0,037$). 50% детей основной группы имели оценку по шкале Апгар 7 баллов и ниже. Известно, что наиболее частой причиной низкой оценки по шкале Апгар является асфиксия в родах. Так, по нашим данным, в основной группе в 3,5 раза чаще, чем в контрольной, встречалась асфиксия средней и тяжелой степени (6 баллов и менее по шкале Апгар через 1 мин; $p = 0,38$). При сравнении состояния новорожденных в баллах по шкале Апгар через 5 мин после рождения средние показатели в основной группе были также ниже, чем в контрольной ($7,97 \pm 0,7$ балла против $8,36 \pm 0,6$ балла; $p = 0,02$).

Таким образом, анализ акушерского и раннего неонатального анамнеза показал, что подавляющее большинство детей, перенесших ТНГ, имели осложненное течение перинатального периода.

Анализ неврологического анамнеза показал, что среди доношенных детей, перенесших ТНГ, в 3,5 раза чаще (в 33% случаев), чем в контроле (в 9% случаев, $p = 0,111$) диагностировалась задержка моторного развития (преимущественно в 1-м полугодии), а также предречевой и речевого развития (фразовая речь появилась только к 3—4 годам). Анализ неврологического статуса на момент осмотра (в возрасте 5—7 лет) показал, что в группе детей,

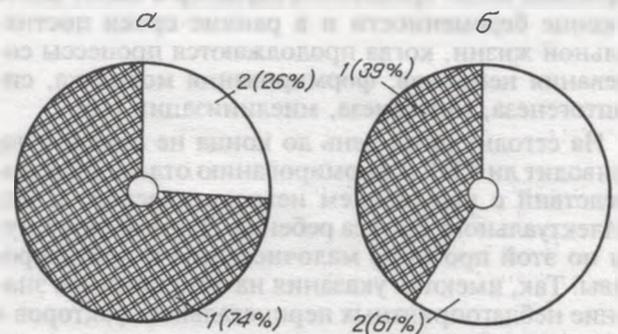


Рис. 1. Речевого статус.

Здесь и на рис. 2: а — основная группа; б — контрольная группа. 1 — речевые нарушения; 2 — без речевых нарушений.

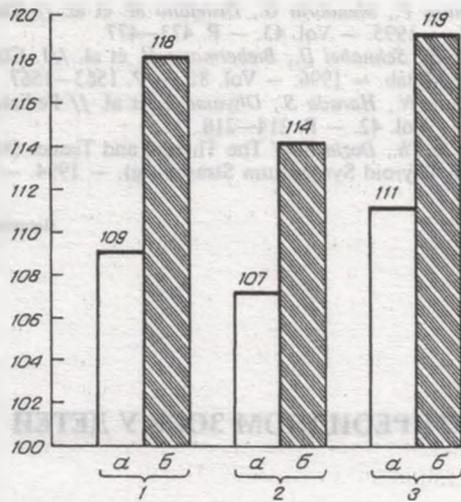


Рис. 2. Показатели IQ у детей, перенесших ТНГ.
1 — общий IQ; 2 — вербальный IQ; 3 — невербальный IQ.

перенесших ТНГ, грубых неврологических нарушений не выявлено. Однако у детей основной группы чаще диагностировались речевые нарушения (в 74% случаев, в контроле в 39% случаев; $p < 0,05$). В структуре речевых нарушений у детей, перенесших ТНГ, выявлены дислалия — 44,5% (в контроле — 28%; $p = 0,461$), легкие (стертые) формы дизартрии — 29,5% (в контроле — 5,5%; $p = 0,116$) (рис. 1). Кроме того, только в основной группе (в 10,5% случаев; $p = 0,354$) встречалась локомоторная недостаточность.

Таким образом, анализ неврологического статуса выявил речевые нарушения, локомоторную недостаточность, требующую ранней коррекции в постнатальном и доречевом периодах.

Результаты психологического исследования свидетельствуют о достаточном уровне интеллектуального развития в группе детей, перенесших ТНГ. Однако в основной группе средние показатели общего ($109 \pm 11,5$, в контроле $118 \pm 11,9$; $p = 0,06$), вербального ($107 \pm 11,9$, в контроле $114 \pm 10,5$; $p = 0,02$), невербального ($111 \pm 11,3$, в контроле 119 ± 14 ; $p = 0,01$) IQ ниже, чем в контрольной (рис. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе прослеживается тенденция к большей распространенности средней и сниженной нормы IQ (47%, в контроле 23%; $p = 0,147$), тогда как в контроле чаще встречаются высокая и хорошая нормы IQ (77%, в основной группе 53%; $p = 0,147$). Анализ структуры интеллекта ($n = 40$, в контроле $n = 23$) показал, что по субтестам, отражающим запас знаний, уровень обученности и социализации, бытовую ориентацию — "понятливость" ($12,18 \pm 3,12$, в контроле $12,69 \pm 3,4$; $p = 0,829$), "осведомленность" ($10,95 \pm 4,42$, в контроле $12,26 \pm 3,36$; $p = 0,264$), "словарный" ($8,87 \pm 2,23$, в контроле $9,21 \pm 2,35$; $p = 0,568$) — обследуемые группы практически не различались. При этом в основной группе прослеживается тенденция к более низким показателям по субтестам, определяющим объем памяти — "повторение цифр" ($10,35 \pm 2,62$, в контроле $11,04 \pm 3,21$; $p = 0,271$) и отражающим образную сферу (целост-

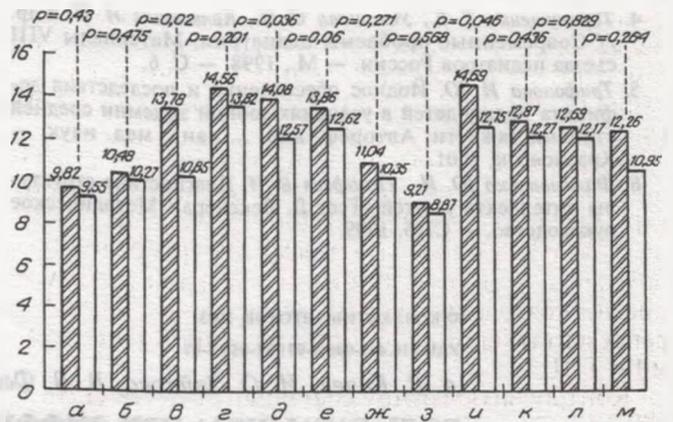


Рис. 3. Анализ структуры интеллекта у детей, перенесших ТНГ.

Заштрихованные столбики — контрольная группа; светлые столбики — основная группа.
По оси абсцисс — субтесты: а — "лабиринт"; б — "шифровка"; в — "складывание фигур"; г — "кубики Кооса"; д — "последовательные картинки"; е — "недостающие детали"; ж — "повторение цифр"; з — "словарный"; и — "сходство"; к — "арифметический"; л — "понятливость"; м — "осведомленность".

ный образ), внимание — "недостающие детали" ($12,62 \pm 2,51$, в контроле $13,86 \pm 2,54$; $p = 0,067$). Кроме того, в группе детей, перенесших ТНГ, отмечены более низкие оценки по сравнению с контролем по субтестам, отражающим развитие интеллектуальных операций, слабо связанных с запасом знаний, и характеризующим способность к логическому и наглядно-образному мышлению: "сходство" ($12,75 \pm 3,55$, в контроле $14,69 \pm 2,4$; $p = 0,046$), "последовательные картинки" ($12,57 \pm 2,28$, в контроле $14,08 \pm 3,10$; $p = 0,036$), "складывание фигур" ($10,85 \pm 3,98$, в контроле $13,78 \pm 2,39$; $p = 0,02$), "кубики Кооса" ($13,8 \pm 2,12$, в контроле $14,56 \pm 2,48$; $p = 0,20$) (рис. 3).

Таким образом, у детей, перенесших ТНГ, по результатам психологического обследования выявлены более низкие показатели общего, вербального, невербального IQ. Анализ структуры интеллекта выявил снижение отдельных интеллектуальных операций, характеризующих уровень наглядно-образного, логического мышления, что может потребовать дополнительных педагогических мероприятий в старшем возрасте с учетом индивидуальных особенностей психоинтеллектуального статуса ребенка. Выявленные особенности неврологического и психоинтеллектуального статуса у детей, перенесших ТНГ (речевые нарушения, снижение интеллектуальных операций, характеризующих логическое, наглядно-образное мышление), могут оказывать негативное влияние на последующее развитие ребенка, приводить к социальной дезадаптации, что диктует необходимость диспансерного наблюдения этой группы детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларюшкина Р. М., Жукова Т. П., Жаворонкова М. В. и др. // Материалы V конгресса педиатров России. — М., 1999 — С. 257.
2. Олейник О. А. Состояние здоровья детей, перенесших транзитный неонатальный гипотиреоз в период новорожденности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2001
3. Петрова И. Н. Особенности развития на первом году жизни детей с транзитным неонатальным гипотиреозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 1999.

4. Таранушенко Т. Е., Устинова С. И., Калюжная И. И и др. // Современные проблемы педиатрии: Материалы VIII съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 6.
5. Трифонова И. Ю. Йодное обеспечение и последствия дефицита йода у детей в условиях зубной эндемии средней степени тяжести: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2001.
6. Филимоненко Ю. И., Тимофеев В. И. Диагностика структуры интеллекта у детей (Тест Д. Векслера): Методическое руководство. — СПб, 1999.
7. Calaciura F., Mendorla G., Distefano M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 473–477.
8. Kohler B., Schnabel D., Biebertmann H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1563–1567.
9. Matsuura N., Harada S., Ohyama Y. et al. // Pediatr. Res. — 1997. — Vol. 42. — P. 214–218.
10. Nayer de Ph., Dozin B. // The Thyroid and Tissues (Merck European Thyroid Symposium Strasbourg). — 1994. — P. 117–127.

Поступила 02.04.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.5-031.81-053.6-07

А. В. Кияев, И. О. Зайкова, В. В. Фадеев

РОЛЬ КАТАМНЕЗА ПРИ ДИФFUЗНОМ ЭУТИРЕОИДНОМ ЗОБЕ У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

Областная детская клиническая больница № 1 Екатеринбург, кафедра детских болезней (зав. — проф. Н. А. Хрущева) педиатрического факультета Уральского государственной медицинской академии; кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

С целью выявления в случайной выборке детей лиц с АИТ проведено поэтапное клиническое обследование 427 подростков в 4 районах Екатеринбурга среди учащихся 9-х классов (14–15 лет). Среди 58 детей с зобом, выявленным по данным УЗИ, у 18 исходно диагностирован гипертрофический вариант АИТ, у 38 — диффузный эутиреоидный зоб; по 1 пациенту имели диффузный токсический зоб и смешанный эутиреоидный зоб. Через 1 год динамического наблюдения по данным повторного обследования диагноз АИТ был отвергнут у 13 из 18 пациентов. Сделаны следующие выводы: 1) о том, что катамнестическое наблюдение за детьми с предполагаемым диагнозом АИТ свидетельствует о значительно меньшей роли последнего в этиологической структуре диффузного эутиреоидного зоба по сравнению с данными первичного обследования; 2) об обратимости большинства изменений, исходно трактованных как проявления АИТ, что свидетельствует о предпочтительности динамического наблюдения за детьми с предполагаемым диагнозом АИТ в фазе эутиреоза над активным терапевтическим вмешательством.

To identify patients with autoimmune thyroiditis (AIT) in a random sample of children, a stepwise clinical examination was conducted among 427 ninth-form pupils (aged 14–15 years) from 4 Yekaterinburg districts. Among 58 children with goiter as shown by ultrasonography, 18 were initially diagnosed as having hypertrophic AIT; 38 patients had diffuse euthyroid goiter; one patient had diffuse toxic goiter; and mixed euthyroid goiter was detected in one case. At one-year follow-up, re-examination rejected the diagnosis of AIT in 13 of the 18 patients. It was concluded that: (1) the follow-up of children with a presumptive diagnosis of AIT suggests that the latter plays a much less role in the etiological pattern of diffuse euthyroid goiter as compared with the data of the primary examination; (2) most changes originally interpreted as manifestations of AIT are reversible, which suggests that it is preferable to follow-up children with a presumptive diagnosis of AIT in the phase of euthyrosis under active therapeutic intervention.

В связи с важнейшей ролью гормонов щитовидной железы (ЩЖ) в становлении полового созревания изучение ее состояния в этом возрасте представляет особый интерес. Известно, что на этот период детского возраста приходится пик заболеваемости тиреоидной патологией, а в йоддефицитных регионах в ее этиологической структуре доминирует диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ), распространенность которого может достигать 90% при определении методом пальпации [11] и 80% — методом ультразвукового исследования (УЗИ) [9]. Разноречивые сведения о распространенности ДЭЗ обусловлены, по мнению большинства авторов, существованием в мире множества классификаций зоба и нормативов объема ЩЖ у детей [8], а также широкой возрастной вариацией обследуемых, что в свою очередь затрудняет сравнение эпидемиологических данных из разных стран мира [5].

По данным ряда российских авторов [3, 6, 7] в структуре ДЭЗ у детей и подростков одно из первых мест занимает аутоиммунный тиреоидит (АИТ), распространенность которого составляет от 21 до 70%. По данным же зарубежных авторов (табл. 1), распространенность АИТ колеблется от 8,4 до

13,9%. Заметим, что в данном случае речь идет о регионах с нормальным йодным обеспечением, где распространенность эутиреоидного зоба достаточно низка, что приводит к увеличению относительных (в %) цифр распространенности АИТ.

Значительные различия в структуре ДЭЗ наиболее вероятно обусловлены разными подходами к дифференциальной диагностике причин увеличения ЩЖ, особенно в вопросе диагностических критериев АИТ. Как будет показано дальше, определенную роль в гипердиагностике АИТ у детей и

Таблица 1

Распространенность АИТ в структуре ДЭЗ у детей, проживающих в йодобеспеченных регионах

Источник, год публикации	Страна	Распространенность АИТ, %
S. Jaruratanasirikul и соавт. [22]	Таиланд	8,4
G. Wong и соавт. [28]	Гонконг	11,7
J. Jaksic и соавт. [21]	Хорватия	12,5
A. Doufas и соавт. [19]	Греция	До введения массовой йодной профилактики — 5,9%, через 9 лет — 13,9%

подростков, о которой свидетельствуют кардинальные расхождения данных о распространенности АИТ в отечественных и зарубежных исследованиях, может играть распространенное в России представление о высоком диагностическом значении минимальных эхографических изменений ЩЖ в сочетании с широким применением пункционной биопсии.

Наряду с указанными расхождениями не менее важное значение имеет проблема показаний к назначению при АИТ терапии препаратами L-тироксина. По мнению большинства зарубежных авторов, последняя показана только при развитии манифестного или субклинического гипотиреоза [2, 14], тогда как ряд отечественных исследователей придерживаются более активной тактики, предполагающей терапевтическое вмешательство даже при эутиреозе [4]. Казалось бы, очевидно, что наиболее точно ответить на эти и многие другие вопросы могло бы более или менее длительное катамнестическое наблюдение детей с АИТ или его отдельными диагностическими признаками, вплоть до взрослого возраста. Однако подобных публикаций в доступной отечественной литературе мы не встретили.

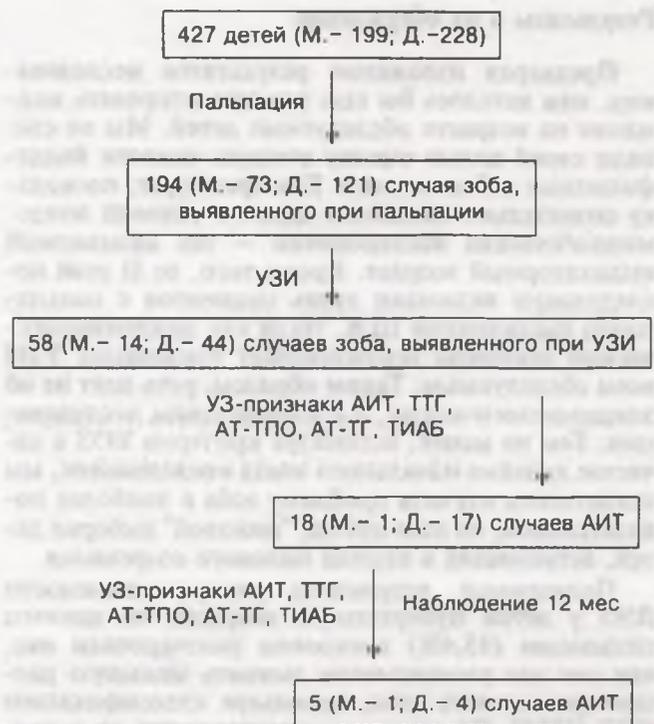
Целью настоящего исследования явились изучение распространенности АИТ и его частоты в структуре ДЭЗ у детей пубертатного возраста, а также оценка ближайшего катамнеза у детей с диагностированным АИТ.

Материалы и методы

С целью выявления в случайной выборке детей лиц с АИТ проведено поэтапное клиническое обследование подростков, структура которого представлена на рисунке, в 4 районах Екатеринбурга среди учащихся 9-х классов. Средний возраст включенных в исследование детей составил 14,6 года (возрастной интервал 14—15 лет); все дети находились во 2—4-й стадии пубертата по Таннеру. Соотношение по полу (мальчики/девочки) на начальном этапе было практически равным — 1/1,15.

На I этапе 427 подросткам (199 мальчикам, 228 девочкам) проведена визуально-пальпаторная оценка размеров ЩЖ по классификации ВОЗ (1994 г.). На II этапе у 194 детей (73 мальчиков, 121 девочка) с пальпаторно выявленным зобом проведено УЗИ ЩЖ на сканере "Siemens Sonoline 450", укомплектованным линейным датчиком частотой 7,5 МГц, в режиме "реального времени". Объем ЩЖ рассчитывали по формуле Брунна и оценивали по нормативам, предложенным ВОЗ (F. Delange и соавт., 1997) в соответствии с площадью поверхности тела обследуемого ребенка. Кроме этого, проводили оценку экзогенности и экоструктуры ЩЖ.

На III этапе клинического исследования у 58 детей (14 мальчиков, 44 девочки) с выявленным по данным УЗИ зобом было выполнено комплексное обследование, включающее в себя определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), АТ-ТГ и АТ-ТПО методом иммуноферментного анализа; ТИАБ ЩЖ с цитологическим исследованием препаратов.



Структура и основные результаты исследования.

М — мальчики; Д — девочки; АТ-ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину; ТИАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия.

Определение уровней ТТГ, АТ-ТГ и АТ-ТПО в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов, произведенных фирмой "Labodia S. A." (Швейцария), упакованных и расфасованных фирмой "Хема" (Москва). Исследования были проведены в Екатеринбургском городском центре лабораторной диагностики "Мать и дитя" (зав. центром — проф. Я. Б. Бейкин). С целью перевода результатов количественного определения АТ-ТГ в международную систему СИ был введен поправочный коэффициент — $K = 33,3$ (норма до 2,0 мкг/л). Норма для АТ-ТПО до 100 МЕ/л.

ТИАБ ЩЖ проводили по стандартной методике с использованием шприцев объемом 5,0 мл с диаметром игл G23. Приготовление, фиксацию и окраску по Романовскому—Гимзе цитологических препаратов проводили по стандартным методам. Цитологические исследования каждого препарата проведены двумя независимыми врачами-цитологами: из отдела морфологии Центральной научно-исследовательской лаборатории (зав. — канд. мед. наук С. Ю. Медведева) Уральской государственной медицинской академии и клинической лаборатории (зав. Н. А. Елисеева) Областной детской клинической больницы № 1 Екатеринбурга.

Через 12 мес повторно проведены клинический осмотр, УЗИ ЩЖ и определение уровня ТТГ, АТ-ТГ и АТ-ТПО использованными ранее методами у 18 пациентов (1 мальчика, 17 девочек), которым на I этапе исследования был поставлен диагноз АИТ.

Полученные результаты регистрировали в компьютерной базе данных и обрабатывали с помощью программы Excel 7,0 (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение

Предваряя изложение результатов исследования, нам хотелось бы еще раз акцентировать внимание на возрасте обследуемых детей. Мы не ставили своей целью оценку степени тяжести йоддефицитных заболеваний в Екатеринбурге, поскольку сознательно изменили одно из условий эпидемиологических исследований — так называемый индикаторный возраст. Кроме того, во II этапе исследования включали лишь пациентов с пальпаторно увеличенной ЩЖ, тогда как эпидемиологический протокол подразумевает проведение УЗИ всем обследуемым. Таким образом, речь идет не об эпидемиологическом, а о клиническом исследовании. Тем не менее, используя критерии ВОЗ в качестве дизайна начального этапа исследования, мы попытались изучить проблему зоба в наиболее показательной, на наш взгляд, "пиковой" выборке детей, вступивших в период полового созревания.

Полученные результаты распространенности ДЭЗ у детей пубертатного возраста по данным пальпации (45,4%) несколько разочаровали нас, так как мы рассчитывали выявить меньшую распространенность зоба, используя классификацию ВОЗ (1994). Однако при сопоставлении их с данными литературы, в которых распространенность ДЭЗ по устаревшим классификациям (О. В. Николаев, 1955; ВОЗ, 1987) при определении методом пальпации составляет от 32 до 90% [3, 6, 11, 23], в очередной раз показана недостаточная информативность этого субъективного метода для эпидемиологических работ. Узловых форм зоба на этом этапе не выявлено.

При проведении ультразвуковой морфометрии ЩЖ детям с пальпаторно выявленным зобом (n = 194) мы нашли его ультразвуковое подтверждение у каждого третьего пациента (n = 58; 29,9%). Эти результаты согласуются с данными большинства авторов [1, 9, 15—17, 20, 26], которые приоритетное значение в диагностике зоба отводят УЗИ. Кроме того, у 1 пациента с диффузным зобом мы выявили кисту ЩЖ диаметром 12 мм, что указывает на редкость (0,52%) узловых патологий у детей. Заметим, что полученные результаты УЗИ не в полной мере отражают истинную картину распространенности зоба в обследуемой группе, поскольку в соответствии со структурой работы УЗИ ЩЖ являлось ключевым этапом дифференциальной диагностики ДНЗ, и исследования проводили только у детей с выявленным при пальпации зобом.

В результате обследования 58 детей с зобом установлена структура ДЭЗ: у 18 (31%) из них исходно был установлен диагноз гипертрофического варианта АИТ, у 38 (65,6%) — ДЭЗ (паренхиматозный и коллоидный в разной степени пролиферирующий), у 1 пациента (1,7%) — диффузный токсический зоб и у 1 (1,7%) — смешанный эутиреоидный зоб.

Диагноз АИТ на I этапе исследования ставили пациентам при сочетании 3 критериев: 1) увеличение ЩЖ по данным УЗИ независимо от изменений экзогенности и структуры; 2) лимфоидные элементы различной степени зрелости в сочетании с клетками фолликулярного эпителия и (или) клет-

ками Гюртле при цитологическом исследовании; 3) повышение уровня АТ-ТГ и (или) АТ-ТПО. В 2 случаях повышения уровня антител не выявлено, а диагноз верифицирован только цитологически.

Учитывая высокую долю АИТ, установленного по приведенным и достаточно распространенным критериям, в структуре зоба у детей пубертатного возраста, мы решили отследить катамнез этих подростков, которые наблюдались в городском эндокринологическом диспансере. При оценке катамнеза выяснилось, что 11 детей первично встали на учет в городской эндокринологический диспансер, а регулярно наблюдались и получали лечение всего 5 из них. Повторное обследование выполнено теми же специалистами и методами. В табл. 2 представлена динамика лабораторных показателей у наблюдаемых детей через 1 год после исходного установления диагноза АИТ.

По данным УЗИ ЩЖ исходное снижение экзогенности выявлено у 14 из 18 детей с предполагаемым диагнозом АИТ, а в процессе наблюдения сохранилось лишь у половины из них.

Изменения структуры по типу АИТ (классическая ультразвуковая картина), которые были установлены у 5 пациентов, сохранились и в динамике наблюдения. Интересно, что спонтанная нормали-

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей у 18 подростков через 12 мес после постановки диагноза АИТ

Объем ЩЖ		Экзогенность, УЗИ		Структура, УЗИ		ТТГ		АТ-ТГ		АТ-ТПО		Цитология	Лечение
И	К	И	К	И	К	И	К	И	К	И	К		
↑	N	↓	N	N	N	N	N	↑	↓	N	N	АИТ	Нет (*)
↑	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	АИТ	Нет
↑	N	↓	↓	N	N	N	N	↑	↓	N	N	АИТ	Нет
↑	N	↓	N	N	N	↓	N	↑	↑	N	N	АИТ	Нет (*)
↑	N	↓	↓	N	N	N	N	N	N	N	N	АИТ	Нет (*)
↑	N	↓	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	АИТ	Нет (*)
↑	N	↓	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	АИТ	Нет (*)
↑	N	↓	N	N	N	N	N	↑	N	↑	↓	АИТ	Нет
↑	N	↓	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	АИТ	Нет
↑	N	↓	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	АИТ	Нет
↑	↑	↓	↓	АИТ	АИТ	↑	↑	↑	↑	↑	↑	АИТ	Нет
↑	N	↓	↓	АИТ	АИТ	N	↓	↑	N	↑	↓	АИТ	T ₄ -С
↑	N	↓	↓	АИТ	АИТ	↑	↓	↑	↓	↑	↓	АИТ	T ₄ -С
↑	N	↓	↓	АИТ	АИТ	↑	N	↑	↓	↑	↑	АИТ	T ₄ -З
↑	↑	↓	↓	АИТ	АИТ	N	N	↑	N	↑	↓	АИТ	T ₄ -З
↑	N	↓	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	АИТ	T ₄ -З

Примечание И — исходные показатели, К — показатели через 12 мес; N — нормализация показателя; ↑ — увеличение, повышение показателя; ↓ — снижение, уменьшение показателя; ↑↑ — увеличение больше исходного значения; ↓↓ — уменьшение, но не нормализация исходного значения; T₄-С — супрессивная доза тироксина; T₄-З — заместительная доза тироксина; АИТ — исходное заключение цитолога; а в столбце "Структура, УЗИ" — ультразвуковые признаки АИТ. В графе "Лечение" "Нет" означает отсутствие какого-либо лечения или (*) — терапия тироксином в дозе 25—50 мкг не более первых 3 мес. Полужирным шрифтом выделены пациенты, у которых лабораторные критерии АИТ не изменились в процессе наблюдения.

зация объема ЩЖ произошла у 12 из 13 нелечившихся детей, у которых не было изменения структуры. У 11 из этих же детей сохранялся эутиреоз, а у 1 с исходным субклиническим гипертиреозом функция спонтанно нормализовалась. Повышение уровня аутоантител (АТ-ТГ и/или АТ-ТПО), исходно выявленное у 11 из 13 детей с неизменной структурой ЩЖ, в процессе наблюдения сохранилось лишь у половины детей ($n = 5$).

У всех 5 детей с классической ультразвуковой картиной АИТ первоначально наблюдалось повышение обоих видов аутоантител к ЩЖ, а у 3 установлен субклинический гипотиреоз. В динамике наблюдения у этих пациентов отмечались изменения лабораторных показателей, характерные для течения АИТ в зависимости от наличия и вида терапии (уменьшение объема и уровня аутоантител на фоне супрессивной терапии, нормализацией уровня ТТГ при приеме заместительной дозы тироксина, увеличение объема ЩЖ и повышение уровня ТТГ без лечения).

Таким образом, через 1 год наблюдения у детей с исходно диагностированным АИТ этот диагноз по результатам динамического наблюдения на основании тех же критериев был отвергнут у 13 из 18 пациентов. Судя по всему, полученные результаты можно объяснить как недостаточной адекватностью предложенных критериев дифференциальной диагностики ДЭЗ у детей, так и возможным переходящим характером выявленных изменений [27]. Вероятно, что указанные диагностические критерии (повышение уровня аутоантител и снижение экзогенности ЩЖ на фоне эутиреоза) далеко не всегда являются проявлениями истинного АИТ, который неизменно приводит к гипотиреозу.

Поскольку, по данным зарубежных авторов, в этиологической структуре эутиреоидного зоба у детей АИТ не имеет существенного значения, проведение обследования для его исключения перед назначением препаратов йода для лечения зоба в йододефицитном регионе считается нецелесообразным и экономически неэффективным [1]. Более того, в одной из последних отечественных работ [10] также было убедительно доказано, что "проведение групповой и индивидуальной йодной профилактики не требует предварительного обследования с целью исключения аутоиммунной патологии". Кроме того, при анализе клинических рекомендаций большинства эндокринологических сообществ можно сделать заключение о том, что АИТ в фазе эутиреоза практически не рассматривается как самостоятельная клиническая проблема, притом что в них подробно освещены вопросы скрининга, диагностики и лечения гипотиреоза [12].

Противоположных взглядов придерживаются ряд отечественных авторов, которые предлагают комплексное обследование всех без исключения детей с ДЭЗ [4]. В этом плане наиболее показательны данные Г. А. Рюмина [7], который выделяет 3 типа эограмм, характерных для АИТ, как основу последующего алгоритма дифференциальной диагностики ДНЗ, включающего в себя обязательное проведение пункционной биопсии ЩЖ.

В то же время S. Tseleni-Balafota и соавт. [25] указывают на значительные трудности в цитологи-

ческой диагностике фокального тиреоидита и тиреоидита Хашимото, которые зачастую можно дифференцировать лишь гистологически. По сведениям же С. Dayan и G. Daniels [18], у 40–45% женщин и 20% мужчин при аутопсии имелись изменения, характерные для фокального тиреоидита (от 1 до 10 фокусов на 1 см²), и только у 5–15% женщин и 1–5% мужчин находились проявления АИТ (более 40 фокусов на 1 см²). Аналогичных данных относительно детей, равно как и работ по морфологии ЩЖ у детей, умерших случайной смертью, нам найти не удалось. Кроме того, ситуацию значительно осложняет тот факт, что практически отсутствуют работы, описывающие цитологическую картину нормальной ЩЖ у детей, поскольку по этическим соображениям проведение ТИАБ у здоровых детей невозможно.

В связи с этим заметим, что распространенность приобретенного гипотиреоза у взрослых составляет от 0,2 до 5% в зависимости от возраста и пола, при этом самой распространенной причиной гипотиреоза является АИТ [13, 24]. Распространенность же носительства антитиреоидных антител у взрослых, по некоторым данным, может достигать 20% и более. Отсюда, очевидно, что не всякое носительство антител к ЩЖ и не всякий АИТ заканчивается гипотиреозом. В связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев именно гипотиреозом и исчерпывается клиническое значение АИТ, проведение ТИАБ с целью активного поиска последнего представляется нецелесообразным, поскольку для выявления гипотиреоза достаточно определения уровня ТТГ. Кроме того, данные о распространенности гипотиреоза во взрослой популяции расходятся с данными ряда авторов о распространенности АИТ у детей (до 70%) [3]. Если предположить, что распространенность АИТ у детей действительно достигает столь высокого уровня, получается, что подавляющее большинство этих случаев не заканчивается гипотиреозом, т. е. не имеет клинического значения и не требует активного медицинского вмешательства.

Нормализация размера, а в 1 случае даже функции ЩЖ у детей, не получавших L-тироксин, через довольно длительный период подтверждает предпочтительность динамического наблюдения за детьми с предполагаемым диагнозом АИТ в фазе эутиреоза над активным терапевтическим вмешательством.

По нашим данным, доля носительства антител к ЩЖ у детей с ДЭЗ, которая составляла 21,6% (у 11 из 51 ребенка), в течение года уменьшилась до 9,8% (у 5 из 51). С учетом полученных результатов изменилась и установленная исходно структура зоба, в которой на долю АИТ приходится 8,6% (5 из 58) случаев по сравнению с 31% (18 из 58) исходно, а его распространенность в обследуемой популяции составила 1,2% (5 из 427). Распространенность же ДЭЗ в нашей выборке составила 11,9% (у 51 из 427 обследованных).

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра сложившихся в отечественной эндокринологии представлений о диагностике и лечении АИТ у детей, а также о необходимости проспективных максимально длительных

исследований по наблюдению детей с предполагаемым диагнозом АИТ, базирующихся на принципах доказательной медицины.

Выводы

1. Катамнестическое наблюдение за детьми с предполагаемым диагнозом АИТ свидетельствует о значительно меньшей роли последнего в этиологической структуре ДЭЗ по сравнению с данными первичного обследования.

2. Обратимость большинства изменений, исходно трактованных как проявления АИТ (нормализация объема, экзогенности ЩЖ и уровня анти-тиреоидных антител), свидетельствует о предочительности динамического наблюдения за детьми с предполагаемым диагнозом АИТ в фазе эутиреоза над активным терапевтическим вмешательством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенкер Г. // Тиреоид Россия. — 1997. — № 1. — С. 13—18.
2. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000.
3. Касаткина Э. П. // Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии: Материалы республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов субъектов Российской Федерации. Смоленск, 12—13 октября 1999 года. — М., 1999. — С. 53—63.
4. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е. Алгоритм дифференциальной диагностики и лечение диффузного токсического зоба у детей и подростков: Руководство для эндокринологов. — М., 1999.
5. Консенсус. Эндемический зоб у детей. Терминология, диагностика, лечение и профилактика. Смоленск, 12—13 октября 1999 года. — М., 1999.
6. Малаевская С. И. // Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии: Материалы республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов субъектов Российской Федерации. Смоленск, 12—13 октября 1999 года. — М., 1999. — С. 74—81.

7. Рюмин Г. А. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: оптимизация диагностики у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
8. Свищарев М. Ю. // Тиронет. — 2001. — № 5. URL: <http://www.thyronet.nismedserv.com/dost/thyr-2-01-4.htm>.
9. Свириденко Н. Ю. Йоддефицитные заболевания. Эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
10. Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М., Шишкина А. А. и др. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 15. — С. 640—644.
11. Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Одинцов С. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 1. — С. 3—5.
12. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. // Там же. — 2001. — Т. 47. — С. 7—13.
13. Хосталек У. // Тиреоид Россия. — 1997. — № 1. — С. 6—12.
14. Эндокринология // Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ. — М., 1999.
15. Aghini Lombardi F., Antonangeli L., Pinchera A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 4 — P. 1136—1139.
16. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 84, N 2. — P. 561—566.
17. Antonangeli L., Leoli F., Maccherini D. et al. // Ann. Ist. Super. Sanita. — 1998. — Vol. 34, N 3 — P. 399—402.
18. Dayan C. M., Daniels G. H. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 99—107.
19. Doufas A. G., Mastorakos G., Chatziouannou S. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140, N 6. — P. 505—511.
20. Hampel R., Kulberg T., Klein K. et al. // Med. Klin. — 1995. — Bd 90, N 6. — S. 324—329.
21. Jaksic J., Dumic M., Filipovic B. et al. // Arch. Dis. Childh. — 1994. — Vol. 70, N 2. — P. 103—106.
22. Jaruratanasirikul S., Sopanapikul S., Mo Suwan L. et al. // J. Med. Assoc. Thai. — 1995. — Vol. 78, N 9. — P. 449—454.
23. Luboshitzky R., Dgani Y., Atar S. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 8, N 2. — P. 123—125.
24. Sinder P. A., Cooper D. S., Levy E. G. et al. // J. A. M. A. — 1995. — Vol. 273. — P. 808—812.
25. Tseleni-Balafaota S., Kyroudi-Voulgari A., Paizi-Biza P. // Diagn. Cytopathol. — 1989. — Vol. 5, N 4. — P. 362—365.
26. Vitti P., Martino E., Aghini Lombardi F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N 2. — P. 600—603.
27. Volpe R. Autoimmune Diseases of Endocrine System. — Boca Raton, 1990.
28. Wong G. W., Lam C. W., Kwok M. Y. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157, N 1. — P. 8—12.

Поступила 11.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.61-008.64-036.12-06:616.441-008.61]-089

В. Н. Смороцк, Н. С. Кузнецов, А. М. Артемова, Л. Я. Рожинская, Д. Г. Бельцевич

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Целью исследования являлось определение показаний к хирургическому лечению и его объема у больных с вторичным гиперпаратиреозом при терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Нами было обследовано 80 больных, у всех в анамнезе — длительное проведение процедур гемо- или перитонеального диализа. Средний возраст больных составил $47 \pm 3,2$ года. Всем больным проводили исследование уровня щелочной фосфатазы, ионизированного и общего кальция, фосфора, паратгормона, УЗИ околощитовидных желез, денситометрию, рентгенографию скелета. Все больные в течение разного периода времени получали терапию альфакальцидолом. С целью установления показаний к оперативному лечению проведены клиничко-лабораторно-морфологические корреляции. Чувствительность дооперационного УЗИ составила 72,5%, а интраоперационного

The purpose of the study was to define indications for surgical treatment and its scope in patients with secondary hyperparathyroidism in the presence of end-stage chronic renal failure. The authors examined 80 patients who had a history of long-term procedures of hemo- or peritoneal dialysis. The patients' mean age was 47 ± 3.2 years. Measurements of the levels of alkaline phosphatase, ionized and total calcium, phosphorus, parathyroid hormone, ultrasound of the parathyroid glands, densitometry and X-ray study were made in all the patients. All the patients received alfalcidole therapy during different periods of time. Clinical, laboratory, and morphological correlations were made to establish indications for surgical treatment. The sensitivity of preoperative ultrasonography was 72.5% and that of intraoperative ultrasound study was as high as 98.4%. The sensitivity of intraoperative revision was 75%. Sixteen of the 20 patients operated on underwent total parathyroidectomy by autografting a doc-

тигла 98,4%. Чувствительность интраоперационной ревизию составила 75%. 16 из 20 оперированных больных произведена тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией фрагмента одной из наименьших желез в мышцу. Трём больным выполнена субтотальная паратиреоидэктомия, 1 — удаление 3 околощитовидных желез. Всем больным выполняли срочное и плановое гистологическое исследование. Срок наблюдения за оперированными больными составил в среднем 14 мес. У 3 больных, которым выполнена тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией, в сроки 6, 12 и 13 мес развились явления гиперпаратиреоза, в связи с чем этим больным выполнена резекция трансплантата. В сроки наблюдения от 3 до 6 мес у 2 из этих больных после повторной операции уровень паратиреоидного гормона нормализовался, у 1 больного развился гипопаратиреоз. Рецидив вторичного гиперпаратиреоза выявлен у 2 из 3 больных, которым была выполнена субтотальная паратиреоидэктомия (в сроки 4 и 7 мес после явлений транзитного гипопаратиреоза), и у 1 больного, которому удалены 3 околощитовидные железы, через 2 мес после операции. У 4 из 20 оперированных больных отмечен гипопаратиреоз, который компенсирован препаратами кальция и активными формами витамина D₃. Таким образом, у 70% больных после хирургического лечения отмечен хороший результат.

fragment of one of the least glands into the muscle. Subtotal parathyroidectomy was made in 3 patients; 3 parathyroid glands were removed in 1. Emergency and planned studies were performed in all the patients. The duration of the patients operated on averaged 14 months. Three patients undergone total parathyroidectomy with autografting developed signs of hyperparathyroidism following 6, 12, and 13 months, in this connection graft resection was made in these patients. In the follow-up periods of 3 to 6 months, the level of parathyroid hormone became normal after resurgery in 2 of these patients, hypoparathyroidism developed in one patient. Two months after surgery, recurrent secondary hyperthyroidism was detected in 2 of the 3 patients who had undergone subtotal parathyroidectomy (4 and 7 months after the occurrence of signs of transient hypoparathyroidism) and in 1 patient in whom 3 parathyroid glands had been removed. Four of the 20 patients operated on were observed to have hypoparathyroidism that was compensated by calcium preparations and active forms of vitamin D₃. Thus, a good result was noted in 70% of the patients after surgical treatment.

Частота развития вторичного гиперпаратиреоза при терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) составляет, по данным разных авторов, от 67 до 90% в зависимости от длительности применения различных способов экстракорпоральной детоксикации [2, 3, 5, 6].

Прогресс в лечении вторичного гиперпаратиреоза может быть достигнут в результате раскрытия сложных патогенетических механизмов нарушения фосфорно-кальциевого обмена при ХПН. Длительное повышение содержания фосфата в крови приводит к подавлению образования кальцитриола, гипокальциемии, к постоянному повышению уровня паратгормона, что может вызвать гиперплазию главных клеток околощитовидных желез (ОЩЖ), а в дальнейшем и развитие аденомы. Высокие концентрации паратгормона крови в конечном итоге приводят к развитию почечных остеопатий [1, 2, 4].

На этапе, когда терапевтическая коррекция проявлений вторичного гиперпаратиреоза становится неэффективной, приоритетным методом становится хирургическое лечение.

Цель исследования — на основании изучения клинко-лабораторно-морфологических корреляций между показателями костного метаболизма, клиническими проявлениями заболевания, анамнестическими данными установить показания к оперативному лечению у больных с вторичным гиперпаратиреозом и определить оптимальный объем хирургического вмешательства.

Материалы и методы

В Эндокринологическом научном центре РАМН нами было обследовано 80 больных с вторичным гиперпаратиреозом, у которых при различных заболеваниях почек (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, поликистоз и др.) развилась терминальная стадия ХПН. У всех больных в анамнезе — длительное проведение процедур гемо- или перитонеального диализа.

Всем больным проводили общепринятое лабораторное и инструментальное обследование, включающее в себя исследование крови с определением уровня щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, ионизированного и общего кальция, фосфора и паратиреоидного гормона.

О состоянии фосфорно-кальциевого обмена судили по концентрации в сыворотке крови ионизированного кальция (норма 1,03—1,29 ммоль/л), общего кальция (норма 2,2—2,8 ммоль/л) и неорганического фосфора (норма 0,77—1,6 ммоль/л). Концентрацию ионизированного кальция в сыворотке крови определяли с помощью ионселективного электрода на анализаторе электролитов "Микролит-3+2" фирмы "Kone" (Финляндия). О состоянии костного метаболизма судили по активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, которая при нормальной функции печени отражает функцию остеобластов и является информативным и доступным маркером резорбции кости. Уровень активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови (норма 36—92 мЕд/л) определяли с помощью набора фирмы "Abbot" (США) на биохимическом анализаторе "Спектрум II". Биохимические исследования проводили в лаборатории клинической биохимии Эндокринологического научного центра РАМН. Базальный уровень паратиреоидного гормона (норма 10—70 пг/мл) определяли иммунорадиометрическим методом наборами "CIS bio international" (Франция) с использованием антител к С-терминальной части молекул.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ОЩЖ, щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов проводили на аппарате "Hewlett Packard Image Point" линейным датчиком с частотой 7,5 мГц с возможностью цветного доплеровского картирования паренхиматозного и линейного кровотока в стандартном положении пациента лежа.

Всем больным проводили рентгенографию грудного и поясничного отдела позвоночника, кистей; другие отделы скелета исследовали при наличии клинической симптоматики. При рентгенологиче-

ском исследовании определяли степень выраженности остеопороза, субпериостальной резорбции концевых фаланг кистей, фиброзно-кистозный остеоит, деформации скелета.

С целью ранней диагностики изменений минеральной плотности костной ткани проводили ее количественную оценку двумя денситометрическими методами. Минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника ($L_{11}-L_{1V}$) и проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедра, большой вертел, треугольник Варда) определяли с помощью метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии "Expert" ("Lunar", США).

Во всех наблюдениях проведено срочное и плановое гистологическое исследование. Использовали стандартную методику окрашивания препаратов гематоксилином и эозином. Микроскопирование осуществляли на аппарате LEITZ DMRB при увеличениях в 200 и 400 раз. Использовали морфологическую классификацию согласно критериям ВОЗ (гистологическая классификация опухолей эндокринной системы, ВОЗ, 1987): аденомы ОЩЖ — светлоклеточная, темноклеточная, оксифильноклеточная, смешанноклеточная; гиперплазии — диффузная, узелковая, смешанная. Выявленная узелковая гиперплазия относится к аденоматозу.

Все больные в течение разного времени получали терапию альфакальцидолом в дозе от 0,25 до 0,75 мкг во внедиализные дни при проведении гемодиализа и ежедневно при проведении перитонеального диализа.

Оперативное лечение по поводу вторичного гиперпаратиреоза выполнено 20 больным, 3 (15%) больным произведена субтотальная паратиреоидэктомия, 16 (80%) — тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией в мышцу, 1 (5%) — удаление 3 ОЩЖ.

Операцию проводили по следующей методике. Стандартным доступом в нижней трети шеи по Кохеру без пересечения грудино-подъязычных мышц выделяли щитовидную железу. Выполняли мобилизацию долей щитовидной железы с целью ревизии их задней поверхности и пищеводно-трахеальных борозд, доступных отделов переднего верхнего средостения. При нахождении стандартного количества ОЩЖ выполняли тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией фрагмента наименьшей из ОЩЖ в *m. brachioradialis*.

У 16 больных выполнено интраоперационное УЗИ. Лишь в 1 случае, когда у больного при дооперационном УЗИ были выявлены 2 ОЩЖ, при интраоперационном УЗИ определялись 3 ОЩЖ, во все остальных наблюдениях были выявлены 4 ОЩЖ.

У больного, которому было выполнено удаление 3 ОЩЖ через 2 мес после операции, был выявлен рецидив гиперпаратиреоза. У 3 пациентов произведена субтотальная паратиреоидэктомия, однако эту операцию выполняли до начала нашего исследования. Все оперированные больные находятся под динамическим наблюдением, эффект лечения оценивали через 6—18 мес по клиническим, рентгенологическим и лабораторным признакам.

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Для статистического анализа использовали t -тест Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

По полу больные распределились следующим образом: женщин было 49 (61,3%), мужчин — 31 (38,7%). Средний возраст больных составил $47 \pm 3,2$ года.

Самыми частыми симптомами у больных с вторичным гиперпаратиреозом были общая слабость и утомляемость (90%), боли в костях и суставах (76,2%), кожный зуд (35%). Кроме вышеперечисленных симптомов, у 14% больных выявлена деформация скелета (уменьшение длины тела, наличие кифосколиоза, патологического лордоза), у 26% — изменения в костях, образующих тазобедренные суставы, с формированием "утиной" походки, у 6% — пальпируемые кальцификаты мягких тканей.

С целью установления показаний к оперативно-му лечению у больных с вторичным гиперпаратиреозом проведены клинико-лабораторно-морфологические сопоставления между показателями костного метаболизма, клиническими проявлениями заболевания, анамнестическими данными.

При анализе зависимости уровня ионизированного кальция крови от выраженности костных изменений, выявляемых при рентгенографии, установлено, что в группе больных (табл. 1), у которых не выявлено изменений костей скелета, преобладали пациенты с низким или нормальным уровнем кальция крови, в то время как в группе с максимально выраженными рентгенологическими признаками (субпериостальная резорбция, гиперпаратиреоидные кисты) у 90% больных отмечена гиперкальциемия.

Аналогичная зависимость от уровня ионизированного кальция крови отмечена при денситометрии: так, при уровне ионизированного кальция выше 1,29 ммоль/л у 40% больных отмечались признаки остеопении, а у 75% — признаки остеопороза (табл. 2).

При исследовании зависимости уровня ионизированного кальция крови от паратгормона (табл. 3) в группе пациентов с уровнем паратгормона до 300

Таблица 1

Распределение больных с различной степенью выраженности костных изменений, определяемых при рентгенографии, в зависимости от уровня ионизированного кальция

Уровень ионизированного кальция крови, ммоль/л ($n = 72$)	Распределение больных с различной степенью выраженности костных изменений, определяемых при рентгенографии ($n = 72$)					
	норма ($n = 22$)		остеопороз ($n = 40$)		резорбция, кисты ($n = 10$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ниже 1,03 ($n = 14$)	10	45,5	4	10	0	0
1,03—1,29 ($n = 36$)	12	54,5	23	57,5	1	10
Выше 1,29 ($n = 22$)	0	0	13	32,5	9	90

Таблица 2

Распределение больных в группе с различной степенью выраженности костных изменений, определяемых при денситометрии, в зависимости от уровня ионизированного кальция

Уровень ионизированного кальция крови, ммоль/л (n = 61)	Распределение больных с различной степенью выраженности костных изменений, определяемых при денситометрии (n = 61)					
	норма (n = 31)		остеопения (n = 10)		остеопороз (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ниже 1,03 (n = 13)	9	29	2	20	2	10
1,03—1,29 (n = 28)	21	67,7	4	40	3	15
Выше 1,29 (n = 20)	1	3,3	4	40	15	75

пг/мл ни в одном наблюдении не отмечен высокий уровень кальция, в то время как у 67% больных с уровнем паратгормона более 900 пг/мл отмечалась гиперкальциемия ($p < 0,001$).

Анализируя зависимость уровня ионизированного кальция от суммарного объема ОЩЖ при УЗИ (табл. 4), можно сделать вывод о том, что уровень ионизированного кальция крови находится в прямой зависимости от объема ОЩЖ: так, при уровне ионизированного кальция выше 1,29 ммоль/л у 69,6% больных объем ОЩЖ составил более 1 мл ($p < 0,01$).

Гиперкальциемия выявлена только у 4% пациентов с длительностью течения ХПН до 5 лет, в то время как при длительности течения ХПН более 10 лет — уже у 85% больных (табл. 5).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что повышение уровня ионизированного кальция является интегративным показателем тяжести клинических проявлений вторичного гиперпаратиреоза, а в некоторых случаях и перехода его в третичный, о чем свидетельствуют данные рентгенологического и денситометрического исследований, интенсивность болевого синдрома, биохимические и гормональные показатели, показатель произведения общего кальция и фосфора, данные УЗИ ОЩЖ. При повышении уровня ионизированного кальция у больных с почечными остеопатиями прогрессивно нарастают явления поражения костной ткани.

При изучении распределения больных в группах, разделенных по различным критериям в зависимости от костных изменений, выявляемых при рентгенологическом исследовании, установлено, что в группе с максимально выраженными рентге-

Таблица 3

Распределение больных с различным уровнем паратгормона в зависимости от уровня ионизированного кальция

Уровень ионизированного кальция крови, ммоль/л (n = 72)	Распределение больных с различным уровнем паратгормона, пг/мл (n = 72)					
	менее 300 (n = 14)		300—900 (n = 37)		более 900 (n = 21)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ниже 1,03 (n = 14)	7	50	5	13,5	2	9,5
1,03—1,29 (n = 36)	7	50	24	64,9	5	23,8
Выше 1,29 (n = 22)	0	0	8	21,6	14	66,7

Таблица 4

Распределение больных с различным суммарным объемом ОЩЖ, определяемым при УЗИ, в зависимости от уровня ионизированного кальция

Уровень ионизированного кальция крови, ммоль/л (n = 72)	Распределение больных с различным суммарным объемом ОЩЖ (n = 72)					
	не определяются (n = 32)		менее 1 мл (n = 17)		более 1 мл (n = 23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ниже 1,03 (n = 14)	11	34,4	2	11,8	1	4,4
1,03—1,29 (n = 36)	20	62,5	10	58,8	6	26
Выше 1,29 (n = 22)	1	3,1	5	29,4	16	69,6

нологическими признаками поражения костей скелета у 80% больных было отмечено повышение уровня паратгормона в 10 раз и более.

В группе больных без изменений костей преобладали пациенты, у которых при УЗИ ОЩЖ не определялись. У 70% больных с субпериостальной резорбцией и гиперпаратиреоидными кистами суммарный объем ОЩЖ составил более 1 мл. Таким образом, с возрастанием объема ОЩЖ отмечается нарастание костных изменений.

При изучении отношения уровня щелочной фосфатазы к степени выраженности костных изменений установлена прямая зависимость. Так, у 89% больных при уровне щелочной фосфатазы более 900 мЕд/л отмечались остеопороз или субпериостальная резорбция ($p < 0,01$).

Необходимо отметить, что рентгенологическое исследование костей скелета является одним из наиболее ценных методов исследования, характеризующих тяжесть проявлений вторичного гиперпаратиреоза.

При изучении зависимости уровня паратгормона, суммарного объема ОЩЖ при УЗИ и уровня ионизированного кальция от изменений костной системы, выявляемых при рентгенологическом исследовании, установлено, что при уровне паратгормона более 900 пг/мл, суммарном объеме ОЩЖ более 1 мл и уровне ионизированного кальция более 1,29 ммоль/л у 70—90% больных выявлялись субпериостальная резорбция, гиперпаратиреоидные кисты.

Кроме того, было выявлено, что в группе больных с уровнем паратгормона менее 300 пг/мл при УЗИ ОЩЖ практически не выявлялись, а в группе пациентов с уровнем паратгормона более 900 пг/мл

Таблица 5

Распределение больных с различной длительностью течения ХПН в терминальной стадии в зависимости от уровня ионизированного кальция

Уровень ионизированного кальция крови, ммоль/л (n = 72)	Распределение больных с различной длительностью течения ХПН в терминальной стадии (n = 72)							
	до 1 года (n = 12)		до 5 лет (n = 27)		до 10 лет (n = 20)		свыше 10 (n = 13)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ниже 1,03 (n = 14)	10	83,3	3	11,1	1	5	0	0
1,03—1,29 (n = 36)	2	16,7	23	85,1	9	45	2	15,4
Выше 1,29 (n = 22)	0	0	1	3,8	10	50	11	84,6

Таблица 6

Распределение больных в зависимости от морфологических изменений в удаленных ОЩЖ

Морфологические изменения	Число больных (n = 20)	
	абс.	%
Микро- и (или) макроаденомы	3	15
Диффузная гиперплазия	5	25
Диффузно-узловая гиперплазия	5	25
Сочетание диффузно-узловой гиперплазии и макроаденом	7	35

в 65% наблюдений определялся суммарный объем ОЩЖ более 1 мл.

С увеличением объема ОЩЖ нарастали изменения костной ткани. Так, в группе больных с объемом ОЩЖ более 1 мл у 62% пациентов отмечен остеопороз.

Всем больным с целью определения размера ОЩЖ проводили дооперационное УЗИ. У 45% больных при УЗИ ОЩЖ не определялись.

У 16 больных выполнено интраоперационное УЗИ. Чувствительность дооперационного УЗИ составила 72,5%, а интраоперационного УЗИ достигла 98,4%. Во время интраоперационного УЗИ становятся доступными так называемые "мертвые" зоны для чрескожного УЗИ — переднее верхнее средостение, трахеально-пищеводная борозда.

Чувствительность интраоперационной ревизии по сравнению с комплексным УЗИ составила 75%. Таким образом, наиболее информативным методом выявления ОЩЖ является интраоперационное УЗИ.

У 3 больных при УЗИ на основании косвенного признака — значительного преобладания размера 2 выявленных ОЩЖ над другими, как показано на данных эхограммах, заподозрено наличие аденом ОЩЖ, которое подтвердилось в дальнейшем при морфологическом исследовании.

На основании клинико-лабораторно-морфологических сопоставлений нами были определены абсолютные и относительные показания к оперативному лечению.

У 5 больных с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями вторичного гиперпаратиреоза оперативное лечение выполнено по абсолютным показаниям. У 2 больных отмечались выраженная скелетная деформация и патологические переломы, у 2 — заподозрено наличие аденом ОЩЖ, у 1 — развились явления кальцифилаксии, что привело к развитию гангрены нижней конечности. Во всех вышеуказанных наблюдениях у пациентов отмечено стойкое значительное повышение уровня кальция и паратгормона.

У 15 больных показаниями к операции явились сочетание нормального или высокого уровня ионизированного кальция с повышенным в 10 раз и более уровнем паратгормона в комбинации с другими признаками вторичного гиперпаратиреоза, такими как субпериостальная резорбция концевых фаланг, фиброзно-костозный остит, постоянный мучительный, не поддающийся обычным методам лечения кожный зуд, прогрессирующая кальцификация мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфатов.

У 16 из 20 оперированных пациентов произведена тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией фрагмента одной из наименьших желез в мышцу, 3 больным выполнена субтотальная паратиреоидэктомия (удаление 3 и наибольшей части 4 ОЩЖ), 1 — удаление 3 ОЩЖ.

Всем больным обязательно выполняли срочное и плановое гистологическое исследование (данные представлены в табл. 6).

При исследовании зависимости уровня ионизированного кальция, паратгормона, суммарного объема ОЩЖ при УЗИ от морфологических изменений в удаленных ОЩЖ (табл. 7) установлено, что наибольшие изменения этих показателей отмечены в группе больных с микро- и (или) макроаденомами.

Таким образом, повышение уровня паратгормона более 900 пг/мл, уровня ионизированного кальция более 1,30 ммоль/л, несмотря на проводимую терапевтическую коррекцию, свидетельствует о наличии микро- и (или) макроаденом ОЩЖ. Остальные показатели четких коррелятивных связей с результатами гистологического исследования не имеют.

Срок наблюдения за оперированными больными составил в среднем 14 мес.

У всех 20 оперированных больных на следующие сутки после операции нормализовались показатели уровня кальция и фосфора крови, исчезли боли в костях, через 7—10 дней уровень паратгормона снизился до нормальных чисел. У всех больных, за исключением тех, у которых отмечена клиническая картина рецидива гиперпаратиреоза, через 6—8 мес при рентгенологическом и денситометрическом исследованиях признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии регрессировали. У 3 больных, которым выполнена тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией фрагмента наименьшей ОЩЖ в мышцу, в сроки 6, 12 и 13 мес развились явления гиперпаратиреоза, в связи с чем этим больным выполнена резекция трансплантата. В сроки наблюдения от 3 до 6 мес у 2 из этих больных после повторной операции уровень паратиреоидного гормона нормализовался, у 1 больного развился гипопаратиреоз.

Рецидив клинических проявлений вторичного гиперпаратиреоза выявлен у 2 из 3 больных, которым была выполнена субтотальная паратиреоидэктомия (в сроки 4 и 7 мес после явлений транзитор-

Таблица 7

Лабораторно-инструментальные показатели в зависимости от морфологических изменений ОЩЖ

Морфологические изменения	Число больных (n = 20)	Средний уровень ионизированного кальция, ммоль/л	Средний уровень паратгормона, пг/мл	Суммарный объем ОЩЖ при УЗИ, мл
Микро- и (или) макроаденомы	3	1,42 ± 0,38	857 ± 64	2,09 ± 0,49
Диффузная гиперплазия	5	1,19 ± 0,31	719 ± 52	1,91 ± 0,41
Диффузно-узловая гиперплазия	5	1,36 ± 0,29	742 ± 49	1,87 ± 0,39
Сочетание диффузно-узловой гиперплазии и макроаденом	7	1,35 ± 0,19	694 ± 42	1,69 ± 0,31

ного гипопаратиреоза), и у 1 больного, которому удалены 3 ОЩЖ, через 2 мес после операции.

У 4 из 20 оперированных больных отмечен послеоперационный гипопаратиреоз, который компенсирован в настоящий момент препаратами кальция и активными формами витамина D₃.

Таким образом, у 70% больных после хирургического лечения по поводу вторичного гиперпаратиреоза при ХПН отмечен хороший результат.

Выводы

1. Оптимальным методом наиболее полной топической диагностики увеличенных ОЩЖ является сочетание интраоперационной ревизии и интраоперационного УЗИ.

2. Абсолютными показаниями к оперативному лечению вторичного гиперпаратиреоза являются выраженная скелетная деформация и патологические переломы, аденома(ы) ОЩЖ, кальцифилаксия в сочетании со стойким значительным повышением уровня кальция и паратгормона.

3. Относительными показаниями к операции являются сочетание нормального или высокого уровня ионизированного кальция с повышенным в 10 раз и более уровнем паратгормона в комбинации с другими признаками вторичного гиперпаратиреоза, такими как субпериостальная резорбция кон-

цевых фаланг, фиброзно-кистозный остеоит, постоянный мучительный, не поддающийся обычным методам лечения кожный зуд, прогрессирующая кальцификация мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфатов.

4. Оптимальным объемом оперативного вмешательства при вторичном гиперпаратиреозе является тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией фрагмента наименее измененной макроскопически ОЩЖ в мышцу вне зоны основной операции. Преимуществом этого метода являются наименьшая частота рецидива послеоперационного гиперпаратиреоза, управляемость рецидива гиперпаратиреоидной симптоматики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волгина Г. В., Перепеченых Ю. В. // Нефрол. и диализ. — 2000. — № 2. — С. 32—34.
2. Ермоленко В. М. // Нефрология: Руководство для врачей. — М., 1995. — Т. 1. — С. 106—125.
3. Томилина Н. А. // Нефрол. и диализ. — 2000. — № 2. — С. 10—20.
4. Casanova D., Sarfati E., De Francisco A. et al. // *Wld J. Surg.* — 1991. — Vol. 15, N 14. — P. 546—549.
5. Hsu C. H. // *Am. J. Kidney Dis.* — 1997. — Vol. 29, N 4. — P. 641—649.
6. Morio K., Koide K. // *Nippon Rinsho.* — 1995. — Vol. 53, N 4. — P. 958—964.

Поступила 01.10.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.453-006.55-07:616.154:577.175.53

Г. С. Колесникова, Н. П. Гончаров, Г. В. Каця, Т. Н. Тодуа, Н. М. Малышева, Н. А. Головкина, Н. С. Кузнецов

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА ПРИ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ И ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫХ ОПУХОЛЯХ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

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

Работа посвящена изучению особенностей стероидогенеза в коре надпочечников больных с различными типами опухолей и анализу соотношения Δ^4 - и Δ^5 -путей биосинтеза кортикостероидов, которое является определяющим в развитии гиперфункции коры надпочечников.

Исследовали содержание всех основных кортикостероидов (кортизола, альдостерона, андрогенов надпочечников) и их предшественников в периферической крови (утром и вечером) у больных с кортикостеромой, альдостеромой, андростеромой и гормонально-неактивными опухолями. На основании вычисления среднесуточной концентрации стероидов и коэффициента соотношения продукт/субстрат ферментативной реакции в системе биосинтеза кортикостероидов была определена активность некоторых ферментов и проанализированы выявленные изменения этой активности по сравнению с нормой.

Полученные результаты показали, что при кортикостероме повышение активности 11β -гидроксилазы и снижение активности $17,20$ -десмолазы приводит к сдвигу биосинтеза в сторону Δ^4 -пути, при вирилизирующей опухоли к такому же сдвигу при синтезе кортизола приводит повышение активности 3β -олстероиддегидрогеназы, при альдостероме соотношение путей биосинтеза не отличается от нормы. Значительный разброс индивидуальных значений при определении концентраций в крови у больных с гормонально-неактивными опухолями не позволяет сделать однозначного вывода об активности стероидогенных ферментов и направлении биосинтеза у этих больных.

The papers examines the specific features of steroidogenesis in the adrenal cortex of patients with different types of tumors and analyzes the ratio of Δ^4 - to Δ^5 -pathways of corticosteroid biosynthesis, which is a governing factor in the development of adrenal cortical hyperfunction.

The levels of all major corticosteroids (cortisol, aldosterone, androgens of the adrenals) and their precursors were studied in the peripheral blood of patients with corticosteroma, aldosteroma, androsterooma, and hormonally inactive tumors (in the morning and in the evening). Based on the calculation of the mean daily concentration of steroids and the ratio of product/substrate of an enzymatic reaction in the biosynthesis of corticosteroids, the authors determined the activity of some enzymes and analyzed the changes found in this activity as compared with the normal values.

The findings indicate that in corticosteroma, the higher activity of 11β -hydroxylase and the lower activity of $17,20$ -desmolase leads to a biosynthesis shift to Δ^4 -pathway; in virilizing tumor, the enhanced activity of 3β -olsteroid dehydrogenase results in the same shift; in aldosteroma, the ratio of biosynthesis pathways does not differ from the normal values. The significant scatter in the individual values when the blood concentrations were determined in patients with hormonally inactive tumors fails to make an unambiguous conclusion about the activity of steroidogenic enzymes and about the direction of biosynthesis in these patients.

Согласно клиническим симптомам и гормональным показателям гормонально-активные опухоли можно разделить на 3 основных типа: кортикоостерома (синдром Иценко—Кушинга, КС) с повышением уровня кортизола, альдостерома (первичный альдостеронизм, синдром Конна, АС) с повышением уровня альдостерона и андростерома (вирильный синдром, АНС) с повышением уровня надпочечниковых андрогенов. За последние годы резко возрос интерес к так называемым гормонально-неактивным опухолям (ГНО). Благодаря развитию инструментальных методов диагностики (компьютерная томография, ультразвуковые исследования, магнитно-резонансная томография) стало возможным диагностировать минимальные новообразования в коре надпочечников даже у тех пациентов, которые обращались к врачам по показаниям, не связанным с заболеваниями надпочечников. Распространенность "немых" объемных образований в популяции достигает 10% [3]. У большинства таких пациентов не наблюдается каких-либо клинических симптомов, которые могли бы быть обусловлены гиперсекрецией кортикостероидов.

Вероятными причинами возникновения опухоли в коре надпочечников могут быть генетические дефекты в клетках самих надпочечников [16], нарушение регуляции на уровне аденилатциклазного комплекса [2], нарушение регуляции клеточной пролиферации [8], активация не типичных для клеток коры надпочечников рецепторов к различным пептидам и биологически активным веществам, которые не действуют на стероидогенез в нормальных надпочечниках [14]. Эти рецепторы получили название "эктопических".

Пусковой механизм этого процесса в настоящее время не изучен. Такие рецепторы принадлежат, как правило, к семейству G-протеинов. Впервые такой феномен продемонстрирован на 3 случаях синдрома Иценко—Кушинга, который был обусловлен наличием эктопических рецепторов к кишечному ингибирующему полипептиду (GIP) [11]. К настоящему времени благодаря исследованиям группы проф. А. Lacroix (Канада) в опухолевой ткани коры надпочечников обнаружены эктопические рецепторы к ТТГ, ЛГ, чХГ, вазопрессину, серотину, лептину, катехоламинам, интерлейкинам, β -адренергическим антагонистам [14]. Стимуляция адреналового стероидогенеза не свойственными нормальным надпочечникам соединениями приводит к активации пролиферации и формированию опухоли коры надпочечников. Как правило, в ткани опухоли имеется весь набор ферментных систем, обеспечивающих стероидогенез [4].

Несмотря на отсутствие у большинства пациентов с ГНО клинических симптомов, связанных с гиперсекрецией кортикостероидов, у большинства пациентов выявляются те или иные отклонения функциональной активности коры надпочечников [1, 12, 17].

Задачами нашей работы являлись поиск диагностических гормональных маркеров, изучение особенностей надпочечникового стероидогенеза и анализ соотношения Δ^4 - и Δ^5 -путей синтеза кортикостероидов у больных с различными типами опу-

холей. Как известно, это соотношение является определяющим в развитии гиперфункции коры надпочечников.

Материалы и методы

Нами обследовано 55 пациентов с различными типами опухолей коры надпочечников, из них 45 женщин и 10 мужчин. КС выявлена у 15 человек (средний возраст $32,3 \pm 2,5$ года, вес удаленной опухоли $15,7 \pm 2,5$ г); АС — у 16 (средний возраст $35,1 \pm 2,7$ года, вес удаленной опухоли $9,4 \pm 1,6$ г); АНС — у 10 (средний возраст $38,6 \pm 4,9$ года, вес удаленной опухоли $8,5 \pm 1,5$ г); ГНО — у 14 (средний возраст $57,5 \pm 2,5$ года, вес удаленной опухоли $3,3 \pm 0,2$ г).

У всех больных окончательный диагноз был поставлен морфологически, все опухоли являлись аденомами.

Контрольную группу составили 13 женщин и 9 мужчин без эндокринной патологии (средний возраст $42,5 \pm 4,3$ года).

Содержание всех основных надпочечниковых стероидов и их предшественников в одних и тех же образцах крови, взятых утром (8 ч 30 мин — 9 ч 30 мин) и вечером (23 ч — 23 ч 30 мин) для оценки суточной динамики секреции кортикостероидов, определяли радиоиммунологическими методами [8]. Содержание кортизола в утренней порции плазмы у здоровых лиц составляло 150—650 нмоль/л, кортикоостерона — 9,2—60,0 нмоль/л, 11-дезоксикортизола — 3,5—16,0 нмоль/л, альдостерона — 97—830 пмоль/л, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) — 15,0—65,0 нмоль/л, его сульфата (ДГЭАС) — 1000—6000 нмоль/л, 17 α -гидроксипрогестерона — 1,6—8,7 нмоль/л и 17 α -гидроксипрегненолона — 1,0—15,0 нмоль/л. Такой системный подход позволил не только определить количественные показатели содержания стероидов в периферической крови и охарактеризовать динамику их суточной секреции, но и оценить активность ферментов, обеспечивающих все основные этапы синтеза кортикостероидов.

Математическую обработку результатов проводили с помощью статистических пакетов Statistica ("StatSoft", США). Результаты представлены в виде средней арифметической с ошибкой. Значимость различий показателей между группами больных и контрольной группой определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Показано (табл. 1), что нормальная суточная динамика содержания в крови кортизола сохраняется лишь у больных с ГНО. При КС содержание кортизола утром и вечером практически одинаково (разница статистически незначима), в то время как при АС и АНС суточный ритм выражен в меньшей степени, чем в контроле.

Суточная динамика 11-дезоксикортизола — непосредственного предшественника кортизола — отсутствует лишь у больных с КС, тогда как у ос-

Таблица 1

Суточная динамика содержания кортикостероидов в периферической крови (процент снижения вечернего уровня по сравнению с утрением; $M \pm m$)

Кортикостероиды	КС	АС	АНС	ГНО	Контроль
Кортизол	12 ± 5*	25 ± 5*	25 ± 4*	62 ± 7	63 ± 11
11-дезоксикортизол	16 ± 2*	71 ± 8	50 ± 3	28 ± 13	47 ± 6
Кортикостерон	6 ± 4*	34 ± 11	1 ± 1*	46 ± 4	65 ± 9
Альдостерон	3 ± 2*	1 ± 0,5*	-	28 ± 16	29 ± 9
17α-Гидроксипрогестерон	1 ± 0,8*	27 ± 6	1 ± 1*	25 ± 9	35 ± 16
17α-Гидроксипрегненолон	1 ± 0,6*	28 ± 12	16 ± 5*	28 ± 8	62 ± 5
ДГЭА	28 ± 12	-	1 ± 0,5*	28 ± 8	38 ± 6
ДГЭАС	52 ± 12	47 ± 10	1 ± 0,7*	47 ± 7	32 ± 8

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — значимое различие по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

тальных больных суточная динамика этого стероида сохранялась на контрольном уровне.

Суточная динамика кортикостерона — раннего предшественника в системе синтеза альдостерона — в неполной мере сохраняется при ГНО и АС. У таких больных вечерний уровень гормона несколько повышен, т. е. амплитуда суточных колебаний значительно (в 2 раза) снижена по сравнению с контролем. Суточная динамика кортикостерона отсутствует при КС и АНС.

Суточный ритм альдостерона при ГНО не отличается от нормы и отсутствует при КС и АС.

Секреция предшественников синтеза кортизола — 17α-гидроксипроизводных прогестерона и прегненолона в течение суток не изменялась при КС и АНС, в отдельных случаях их суточный ритм не был нарушен.

Надпочечниковые андрогены ДГЭА и ДГЭАС секретировались с нормальной суточной динамикой. Исключение составили лишь больные с АНС, у которых суточный ритм этих андрогенов отсутствовал.

Количественные показатели уровня кортикостероидов в утренние и вечерние часы у обследуемых больных также различались. Мы считаем, что среднесуточное содержание гормонов в крови, определяемое как среднеарифметическое уровня гормона во всех точках в течение суток, более показательно для оценки гормональной активности клеток коры надпочечников, чем утреннее содержа-

ние, особенно в тех случаях, когда суточный ритм секреции гормонов нарушен.

Показано (табл. 2), что при КС среднесуточный уровень кортизола в 4—5 раз превышал норму, при АС — не отличался от нормы, тогда как при АНС и ГНО наблюдалась лишь некоторая тенденция к превышению нормального уровня. Среднесуточное содержание 11-дезоксикортизола было повышено (в 2 раза) при ГНО и снижено (в 2 раза) при АС. Очевидно, что это связано с изменением активности 11β-гидроксилазы.

Среднесуточная концентрация кортикостерона была незначительно повышена при ГНО, а содержание альдостерона — при АС (в 3—4 раза) и незначительно (всего в 1,5 раза) — при КС. Это можно рассматривать как свидетельство активации стероидогенеза при КС и ГНО в клубочковой зоне, т. е. на пути прогестерон → кортикостерон → альдостерон.

Среднесуточное содержание 17α-гидроксипроизводных прогестерона и прегненолона было значительно (в 4—8 раз) повышено при АНС. Среднесуточное содержание 17α-гидроксипрогестерона в других группах практически не отличалось от нормы. Среднесуточный уровень 17α-гидроксипрегненолона был повышен во всех группах, хотя и в меньшей степени, чем при АНС (лишь в 1,5—2 раза). Такая динамика этого стероида хорошо коррелирует с динамикой ДГЭА, что логично, поскольку он является непосредственным предшественником ДГЭА.

Среднесуточное содержание надпочечниковых андрогенов было в пределах нормы при АС и ГНО. У больных КС их уровень был значительно снижен, а у больных АНС — повышен, что обусловлено соответствующими изменениями активности 3β-олостероиддегидрогеназы и 17,20-десмолазы.

Суммируя вышесказанное, изменение характера секреции кортикостероидов можно представить в виде следующей таблицы (табл. 3), из которой видно, что для КС характерно значительное повышение содержания кортизола и снижение — ДГЭА и ДГЭАС, для АС — некоторое снижение уровня кортикостерона (возможно, в результате повышенной утилизации при синтезе альдостерона) и значительное повышение содержания альдостерона, для АНС — повышение уровня практически всех исследуемых гормонов, кроме 11-дезоксикортизола и кортикостерона, для ГНО (в среднем по группе) выявлено заметное повышение содержания 11-де-

Таблица 2

Среднесуточное содержание кортикостероидов в периферической крови ($M \pm m$)

Кортикостероиды	КС	АС	АНС	ГНО	Контроль
Кортизол	948 ± 124*	282 ± 66	402 ± 123	345 ± 30	256 ± 27
11-Дезоксикортизол	5,1 ± 0,4	2,2 ± 0,7*	5,1 ± 1,0	8,4 ± 1,1*	4,7 ± 0,2
Кортикостерон	30,5 ± 13,7	29,2 ± 6,6	23,6 ± 13,4	37,6 ± 14,0	28,3 ± 1,2
Альдостерон	426 ± 100	1217 ± 203*	-	396 ± 33	307 ± 35
17α-Гидроксипрогестерон	3,7 ± 1,7	4,8 ± 1,0	18,9 ± 9,4*	5,7 ± 0,5	3,9 ± 0,5
17α-Гидроксипрегненолон	13,8 ± 4,5	11,7 ± 2,3	27,6 ± 4,8*	9,3 ± 2,5	6,1 ± 1,6
ДГЭА	14,8 ± 3,6*	25,6 ± 2,6	98,8 ± 41,8*	24,9 ± 6,0	22,9 ± 2,2
ДГЭАС	555 ± 221*	2090 ± 250	4800 ± 200*	1855 ± 584	1175 ± 64

Примечание. Содержание альдостерона дано в пмоль/л, остальных кортикостероидов — в нмоль/л.

Таблица 3

Изменения секреции кортикостероидов

Кортикостероиды	КС	АС	АНС	ГНО
Кортизол	↑↑	Норма	↑	Тенденция к повышению
11-Дезоксикортизол	Норма	↓	Норма	↑
Кортикостерон	Норма	Тенденция к снижению	Норма	Тенденция к повышению
Альдостерон	Норма	↑	-	Норма
17 α -Гидроксипрогестерон	Норма	Норма	↑↑	Тенденция к повышению
17 α -Гидроксипрегненолон	Тенденция к повышению	Тенденция к повышению	↑	Тенденция к повышению
ДГЭА	↓	Норма	↑↑	Норма
ДГЭАС	↓	Норма	↑	Норма

зоксикортизола, для остальных стероидов наблюдается лишь тенденция к повышению их уровня.

Используя коэффициент соотношения среднесуточных концентраций кортикостероидов в периферической крови (отношение уровня продукта к уровню субстрата ферментативной реакции), мы оценивали активность некоторых ферментов коры надпочечников, принимающих участие в стероидогенезе. Соответствующие соотношения в контрольной группе приняты за единицу.

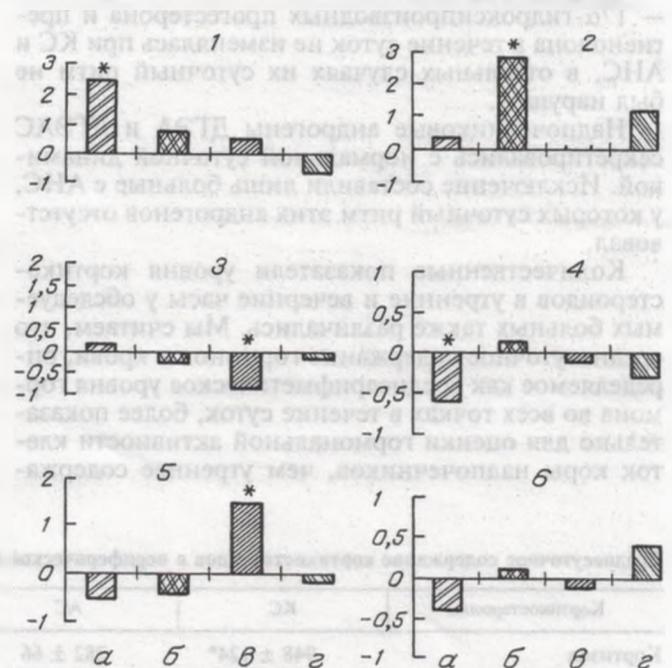
Выявленные изменения в активности ферментов приводят к определенным сдвигам в биосинтезе кортикостероидов (см. рисунок): соотношение кортизола и 11-дезоксикортизола (активность 11 β -гидроксилазы, превращающей кортизол в 11-дезоксикортизол) значительно повышено при КС; соотношение альдостерона и кортикостерона (активность альдостеронсинтазы или 18-гидроксилазы, превращающей кортикостерон в альдостерон) повышено при АС; соотношение 11-дезоксикортизола и 17-гидроксипрогестерона (активность 21-гидроксилазы, которая вводит 21-гидрокси-группу в молекулу 17-гидроксипрогестерона с образованием 11-дезоксикортизола) снижено при АНС; соотношение ДГЭА и 17-гидроксипрегненолона (активность 17,20-десмолазы, отщепляющей 17,20-углеродную цепь C₂₁-стероидов, в результате чего образуются андрогены) снижено при КС; соотношение 17-гидроксипрогестерона и 17-гидроксипрегненолона (активность 3 β -олстероиддегидрогеназы, играющей определяющую роль в биосинтезе стероидов по Δ^4 - или Δ^5 -пути) повышено при АНС; соотношение ДГЭАС и ДГЭА (активность сульфатазы, принимающей участие в биосинтезе ДГЭАС) не отличалось от нормы при всех заболеваниях.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что термин "гормонально-неактивные опухоли" не всегда соответствует истине. Если группы больных с КС, АС и АНС достаточно однотипны по характеру происходящих в коре надпочечников изме-

нений ферментных систем, то группа больных ГНО неоднородна.

Сохранение суточного ритма выброса кортикостероидов в кровь свидетельствует о сохранении у больных ГНО нормального механизма отрицательной обратной связи в системе гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников. Вместе с тем разброс индивидуальных значений при определении концентраций различных кортикостероидов в крови чрезвычайно велик. Мы наблюдали как значительное повышение уровня различных гормонов, так и его снижение. Значительно выше контрольного уровня были концентрации кортикостерона (20%), альдостерона (25%), 17 α -гидроксипрогестерона (75%), 17 α -гидроксипрегненолона (39%), ДГЭА (25%) и ДГЭАС (33%), было обнаружено снижение концентраций ДГЭА (58%), кортизола (12%), 17 α -гидроксипрегненолона (22%). Следовательно, у значительной части больных активность ферментных систем коры надпочечников нарушена (в первую очередь это касается 21-гидроксилазы и 18-гидроксилазы), что согласуется с данными литературы [5]. Вероятно, в изменении активности этих систем принимают участие неизвестные пока факторы. В то же время сама опухоль может оказывать влияние на прилегающие ткани, изменяющие в той или иной степени скорость продукции кортикостероидов. Сочетание многих факторов и особенности морфологического строения опухолевых клеток и прилегающей ткани коры надпочечников могут являться причиной дисбаланса гормональных показателей у больных с ГНО. Выявленные тенденции к



Соотношение среднесуточных концентраций стероидов в крови. * — достоверное различие по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

1 — соотношение кортизола и 11-дезоксикортизола (активность 11 β -гидроксилазы); 2 — соотношение альдостерона и кортикостерона (активность альдостеронсинтазы); 3 — соотношение 11-дезоксикортизола и 17 α -гидроксипрогестерона (активность 21-гидроксилазы); 4 — соотношение ДГЭА и 17 α -гидроксипрегненолона (активность 17,20-десмолазы); 5 — соотношение 17 α -гидроксипрогестерона и 17 α -гидроксипрегненолона (активность 3 β -олстероиддегидрогеназы); 6 — соотношение ДГЭАС и ДГЭА (активность сульфатазы).
а — КС; б — АС; в — АНС; г — ГНО

повышению уровня различных кортикостероидов, прежде всего кортизола и альдостерона, могут объяснить формирование субклинических форм синдрома Иценко—Кушинга или синдрома Конна у таких больных [7].

У больных с КС имело место значительное повышение активности 11β -гидроксилазы и снижение уровня $17,20$ -десмолазы, что и приводило к повышению секреции кортизола и снижению продукции надпочечниковых андрогенов, что согласуется с данными литературы [15]. Однако в отличие от некоторых исследователей [13] мы не нашли изменений в активности 21 -гидроксилазы или 17α -гидроксилазы. Таким образом, при КС в результате значительного снижения активности $17,20$ -десмолазы основное количество образовавшегося 17α -гидроксипрегненолона превращается в 17α -гидроксипрогестерон и далее в кортизол, т. е. преимущественный путь синтеза кортизола — через Δ^4 -производные.

У больных с АС нам удалось выявить достоверное увеличение активности 18 -гидроксилазы и некоторую тенденцию к снижению активности 21 -гидроксилазы, что совпадает с данными литературы, полученными в опытах *in vitro* [13], но мы не обнаружили изменений в активности 3β -олстероиддегидрогеназы в отличие от S. Gröndal [10]. Таким образом, при АС общее направление путей биосинтеза и их соотношение не отличается от нормы, но значительное повышение активности 18 -гидроксилазы приводит к резкому возрастанию синтеза альдостерона.

У больных с АНС было обнаружено значительное снижение активности 21 -гидроксилазы. Вероятно, как считают некоторые авторы [6], высокий уровень тестостерона подавляет активность этого фермента. Благодаря снижению активности 21 -гидроксилазы может синтезироваться и некоторое количество 21 -дезоксикортизола, который интерферирует с кортизолом при определении последнего в крови радиоиммунологическим способом. Кроме этого, было зарегистрировано повышение активности 3β -олстероиддегидрогеназы, что позволяет сделать вывод о сдвиге основного направления синтеза кортизола через Δ^4 -путь, т. е. через 17α -гидроксипрогестерон.

Выводы

1. У больных с ГНО наблюдается выраженное нарушение количественных показателей секреции кортикостероидов с сохраненным суточным ритмом их выброса в кровь. Наряду с общепринятыми

маркерами функциональной активности коры надпочечников необходимо и определение в крови уровня кортикостерона, ДГЭАС и 11 -дезоксикортизола.

2. Для больных с КС при неконтролируемом гипотизом биосинтезе стероидов характерно усиление шунта стероидогенеза с преобладанием Δ^4 -пути. Кроме определения концентрации кортизола в крови, желательны и определение уровня надпочечниковых андрогенов.

3. У больных с АС общее направление стероидогенеза и соотношение Δ^4 - и Δ^5 -путей практически не отличается от нормы. Для диагностики АС, кроме определения активности ренина в плазме, достаточно определения уровня альдостерона в крови.

4. Для больных с АНС характерно возрастание синтеза кортизола через Δ^4 -путь. Кроме определения содержания надпочечниковых андрогенов в крови, возможно и определение уровня 17 -гидроксипроизводных прогестерона и прегненолона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Каця Г. В., Колесникова Г. С. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 21—25.
2. Марова Е. И. // Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 136—166.
3. Хирургия надпочечников / Под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко. — М., 2000. — С. 81—144.
4. Юшкова П. В., Опаленов К. В., Бельченко Л. В., Мановицкая А. В. // Арх. пат. — 2001. — Т. 63, № 6. — С. 23—26.
5. Ambrosi B., Peverelli S., Passini E. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 422—428.
6. Azziz R., Gay F. L., Potter S. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 72. — P. 1025—1030.
7. Barzon L., Fallo F., Sonino N., Boscaro M. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 146. — P. 61—66.
8. Bourcigaux N., Gaston V., Logie A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 322—330.
9. Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Vorontsov B. I. et al. // Proceedings the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — 1993. — P. 407—426.
10. Gröndal S. Adrenocortical Tumors. Studies on Steroid Secretion Treatment and Prognosis. — Stockholm, 1991.
11. Hamet P., Laroshelle P., Franks D. J. et al. // Clin. Invest. — 1987. — Vol. 10. — P. 530—533.
12. Kreze A. Jr. // Vnitri. Lek. — 2001. — Vol. 47. — P. 840—846.
13. Maruyama T., Suzuki H., Shibata H. et al. // 10-th International Congress of Endocrinology. — San-Francisco, 1996. — P. 2—419.
14. Mircescu H., Jitwan J., N'Diaye N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3531—3536.
15. Nawata H., Higushi K., Yanase T. et al. // J. Endocrinol. Jap. — 1985. — Vol. 32, N 5. — P. 691—700.
16. Schulte K.-M., Mengel M., Heize M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 551—448.
17. Tanabe A., Naruse M., Nishikawa T. et al. // Horm. Metab. Res. — 2001. — Vol. 33. — P. 444—450.

Поступила 12.05.03

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© И. В. КОТОВА, А. П. КАЛИНИН, 2003

УДК 616.447-008.61-021.3-07

И. В. Котова, А. П. Калинин

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

(Лекция)

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Воронежская областная клиническая больница

Гиперпаратиреоз (ГПТ) — хроническое эндокринно-обменное заболевание, проявляющееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, наступающим вследствие избыточной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) патологически измененными околотитовидными железами (ОЩЖ).

Первичный ГПТ — ПГПТ (фиброзно-кистозная остеоидистрофия, болезнь Реклингхаузена, паратиреоидная остеоидистрофия) обусловлен гиперпродукцией ПТГ вследствие гиперплазии или аденомы ОЩЖ. ПГПТ либо развивается "изолированно", либо является одним из проявлений синдромов множественной эндокринной неоплазии — МЭН I (синдром Вермера) и МЭН II (синдром Сиппла). ПГПТ может быть как спорадическим, так и семейным (с аутосомно-доминантным наследованием), последний выявляется в 90% случаев при МЭН I и в 50% — при МЭН IIа.

Вторичный ГПТ — заболевание, развивающееся у больных с почечной патологией (хроническая почечная недостаточность, синдром Фанкони, канальцевый ацидоз), костными заболеваниями (сенильная, пуэрперальная и идиопатическая остеомаляция), патологией желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (синдром мальабсорбции, резецированный желудок, билиарный цирроз), а также при недостаточности витамина D (наследуемые и приобретенные формы витамин D-зависимой остеомаляции). Третичный ГПТ обусловлен образованием автономной аденомы на фоне длительно существующей гиперплазии ОЩЖ.

Распространенность ПГПТ в популяции составляет 0,05—0,1%. У женщин он встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин. Пик заболеваемости приходится на 60—70 лет.

Причины ПГПТ до настоящего времени неясны. Играть роль наследственность, острая и хроническая интоксикация, в том числе лекарственная, неблагоприятные условия окружающей среды, воздействие радиации, прием соединений лития и алюминия. Тот факт, что были выделены моноклональные антитела к ткани ОЩЖ, способные стимулировать секрецию ПТГ, подчеркивает возможную аутоиммунную природу заболевания. Одним из возможных патогенетических механизмов развития ПГПТ, по мнению многих авторов, является снижение чувствительности клеток ОЩЖ к уровню кальция крови, которое характеризуется нарушением мембранного транспорта кальция и снижением его цитозольной концентрации. В результате этого механизм отрицательной обратной связи между уровнями кальция и ПТГ нарушается. У экспериментальных животных при увеличении проницаемости для кальция мембраны клеток ОЩЖ нормализуется кальцийконтролируемая секреция, что подтверждает указанное предположение.

Первичное увеличение массы ткани ОЩЖ также может быть причиной ПГПТ. При этом варианте повышается базальный уровень ПТГ, который не снижается при развивающейся гиперкальциемии, ввиду того что на его базальную секрецию уровень кальция крови не оказывает влияния.

Механизм развития ПГПТ можно свести к следующему. Поскольку при ПГПТ нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию, порог чувствительности гиперпластических или опухолевых клеток ОЩЖ к кальцию значительно снижен по сравнению с нормой или отсутствует. В результате их клетки секретируют повышенное количество ПТГ. Избыток ПТГ ускоряет резорбцию костной ткани и усиливает вымывание кальция из костей, что приводит к гиперкальциемии. Под влиянием избытка ПТГ снижается порог реабсорбции фосфата в почках. В результате возникает фосфатурия. Канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мо-

дой также увеличивается. Повышенное содержание ПТГ и гипофосфатемия стимулируют синтез витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почечных канальцах. Под влиянием витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулируется всасывание кальция в кишечнике, что еще больше усиливает гиперкальциемию. Гиперкальциурия отмечается в 40%, а усиленное всасывание кальция в кишечнике — в 60% случаев. Все это приводит к ускоренной мобилизации кальция из костей с развитием фиброзно-кистозной дисплазии, деформирующего остеоартроза и хондрокальциноза, распаду органического матрикса кости, увеличению содержания в моче гидроксипролина — маркера коллагеновых белков. Гиперкальциемия может привести к усилению секреции соляной кислоты и пепсина в желудке. Поэтому при ПГПТ могут развиваться пептические язвы. Присоединяющаяся гиперфосфатурия вызывает осмотический диурез. Следствием развития ПГПТ также являются нефрокалькулез, реже — нефрокальциноз, которые могут приводить к развитию хронической почечной недостаточности.

В 80—85% случаев ПГПТ вызван аденомой ОЩЖ, в 15—20% — "главноклеточной" гиперплазией. Частота рака ОЩЖ варьирует от 1 до 5%.

Во время хирургических вмешательств, а также при морфологических исследованиях достаточно сложно проводить дифференциальную диагностику между "главноклеточной" гиперплазией и аденомой, а также поражением одной железы или нескольких. При умеренной гиперплазии ОЩЖ имеются значительные расхождения во мнениях. Одни морфологи считают, что железа нормальных размеров или немного увеличенная является гиперплазированной лишь в том случае, если в ней не содержится достаточного количества внеклеточного жира, другие — наиболее важным диагностическим критерием считают повышенное содержание внутриклеточного жира.

Могут быть гиперплазированы 1, 2, 3 или все 4 ОЩЖ. Признано, что в гиперплазированной железе может развиваться аденома и что гиперплазия возможна лишь в I железе. При этом доказано, что "главноклеточная" гиперплазия, как и аденома, может привести к сдавлению нормальной ткани ОЩЖ, предлежащей к капсуле. Аденомы принято верифицировать только тогда, когда увеличены размеры I железы (очень редко — 2), а другие нормальные по размерам и гистологическому строению. Если железа имеет массу более 60 мг, она должна рассматриваться как патологически измененная. "Главноклеточная" аденома состоит из плотно расположенных мелких клеток, которые имеют такую же гистологическую структуру, как нормальные клетки железы. Исключение составляет только то, что они более тесно расположены и в них почти не обнаруживается жира.

По клиническим особенностям различают костную форму ПГПТ (остеопоротическую, фиброзно-кистозный остит, педжетоидную); висцеропатическую (с преимущественным поражением ЖКТ, почек, нервной системы) смешанную, субклиническую, гиперкальциемический криз. Выделяются более редкие формы: сердечно-сосудистая, нервно-психическая, суставная, миалгическая, кожно-аллергическая, ревматоидная.

В 50% случаев ПГПТ протекает бессимптомно (субклиническая форма) или с неспецифическими симптомами. При преимущественном поражении костной системы рано появляются усиливающиеся при движении боли в стопах, трубчатых костях, а также один из самых характерных симптомов — "утиная" походка. Типичны переломы костей, деформации скелета, расширение и выпадение зубов (остеопороз с образованием эпюлидов и кист челюстей). Обнаруженные в челюсти вышеуказанные образования нередко ошибочно принимаются за остеокласто-бластомы.

Часто развивающиеся жажда и полиурия, являющиеся ранними симптомами ПГПТ, нередко принимают за несхарный диабет. Поражением почек можно объяснить встречающуюся при ПГПТ гипертензию. К тому же, как уже указывалось, характерны нефролитиаз, сопровождающийся пиелонефритом и нефрокальцинозом.

Поражение ЖКТ включает в себя следующие симптомы: снижение аппетита, тошноту, рвоту (иногда), похудание, метеоризм, запоры. В некоторых случаях развиваются эрозивные гастриты, рецидивирующие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, энтероколиты. Реже развивается поражение поджелудочной железы: панкреатит, панкреокалькулез, панкреокальциноз. При одновременном наличии триады симптомов — нефролитиаза (особенно коралловидных камней), камней желчного пузыря, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки — всегда следует заподозрить ПГПТ. Снижением нервно-мышечной возбудимости обусловлены функциональные изменения нервной и мышечной систем (утомляемость, адинамия, мышечная слабость). Депрессия, сонливость, раздражительность, плаксивость также могут сопутствовать ПГПТ.

Гиперкальциемический криз — тяжелое осложнение ПГПТ, возникающее при резко нарастающем повышении уровня кальция в крови (при этом полной корреляции между уровнем кальция и тяжестью криза может не быть).

В связи с совершенствованием медицинских технологий и улучшением оснащения медицинских учреждений в последние десятилетия динамично изменяются процентные соотношения выявления различных форм ПГПТ. Так, в 60-е годы указывалось на преобладание костной формы заболевания, а в 80-е наиболее часто отмечалась почечная форма. Бессимптомное течение ПГПТ выявлялось в 50% случаев.

Поскольку при физикальном исследовании ПГПТ можно диагностировать очень редко, особую значимость приобретают данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Существует достаточно много лабораторных показателей, изменение которых можно выявить при ПГПТ.

Гиперкальциемия имеет место у большинства больных. Если при подозрении на ПГПТ уровень общего кальция при 3-разовом исследовании лишь незначительно превышает норму или повышается эпизодически (в интервале 2—3 нед), определяют концентрацию ионизированного кальция. В норме содержание общего кальция в крови составляет 2,25—2,75 ммоль/л, его ионизированной фракции — 1,03—1,37 ммоль/л. Концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови при повышенном уровне ПГПТ у некоторых больных оказывается нормальной. Это состояние принято называть нормокальциемическим ПГПТ, который может развиваться в следующих случаях: а) при почечной недостаточности (нарушение канальцевой реабсорбции кальция); б) при нарушении всасывания кальция в кишечнике; в) при авитаминозе D (признак авитаминоза D—остеомаляция). Чтобы провести дифференциальную диагностику ПГПТ и авитаминоза D, проводят пробное лечение витамином D. При "изолированном" авитаминозе D после терапии витамином D, проводимой в течение 3—4 нед, восстанавливается нормокальциемия; г) преходящая нормокальциемия может встречаться на ранних стадиях развития ПГПТ.

У больных с рецидивирующими конкрементами в почках и нормокальциемией натощак для подтверждения диагноза можно попытаться выявить гиперкальциемию после приема пищи. Иногда проводят и провокационную пробу с тиазидными диуретиками. Их назначают на 1—2 нед. У больных без ПГПТ уровень кальция повышается умеренно (до верхней границы нормы). Поскольку регуляция обмена кальция у таких больных не нарушена, уровень кальция возвращается к исходному уже во время приема тиазидных диуретиков (обычно к концу 1-й недели). У больных ПГПТ уровень кальция повышается значительно и нормализуется только через несколько суток после отмены препаратов.

Уровень ПТГ в сыворотке относится к прямым показателям функциональной активности ОЩЖ. ПТГ обнаруживается в плазме крови в виде нескольких фракций: большее количество (около 80%) представлено биологически инертным С-терминальным фрагментом, 10—15% — интактным паратгормоном и около 5% — терминальным фрагментом, который обладает биологической активностью. ПТГ в сыворотке определяется с использованием антител к срединному фрагменту гормона (аминокислоты 43—68). В последнее время для определения концентрации интактного ПТГ 1—84 используют также ИФА и иммунохемилюминесцентный метод. Достаточно точен иммунорадиометрический метод с использованием двух антител (к N- и C-концевым фрагментам ПТГ). Этот метод позволяет опреде-

лить концентрацию ПТГ 1—84. Наибольшее диагностическое значение имеет определение С-терминального фрагмента ПТГ, так как он медленнее всего метаболизируется. Однако при хронической почечной недостаточности возможны ложноположительные результаты, поскольку разрушение его происходит преимущественно в почках. Частота выявления ПГПТ этим методом составляет 40—80%. Информативность метода повышается при проведении нагрузочных проб с кальцием, фосфором, фторосемидом, кортизоном. Точность и специфичность определения уровня ПТГ в сыворотке крови увеличивается при определении интактной молекулы ПТГ радиоиммунным методом. Указано на возможность повышения чувствительности этого метода до 90—100%. Показатели концентрации ПТГ существенно различаются при использовании различных методов и наборов реактивов, поэтому величины нормы конкретной лаборатории указываются в бланке анализа. В большинстве случаев определения уровня ПТГ 1—84 с одновременным измерением уровня общего или свободного кальция бывает достаточно для установления диагноза ПГПТ.

Определение уровня общего или нефрогенного α АМФ в моче также относится к прямым показателям активности ОЩЖ. Это исследование позволяет оценить действие ПТГ на почки. В 80—90% случаев уровень α АМФ в моче у больных ПГПТ повышается. Многие хирурги с целью контроля используют метод интраоперационного измерения уровней нефрогенного α АМФ в моче и интактного ПТГ крови до и после удаления аденомы ОЩЖ.

Уровень кальция в моче при ПГПТ может быть нормальным или повышенным. Экскреция кальция зависит от его потребления с пищей, всасывания в кишечнике, концентрации в сыворотке, фильтрации в почечных клубочках, а также от влияния ПТГ на канальцевую реабсорбцию кальция. Для гиперкальциемии негиперпаратиреоидной этиологии характерна повышенная экскреция кальция, поэтому его нормальная экскреция на фоне гиперкальциемии подтверждает диагноз ПГПТ гораздо убедительнее, чем изолированное повышение уровня витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Гипофосфатемия обнаруживается примерно в 50% случаев. Она обусловлена снижением порога канальцевой реабсорбции фосфата. При значительном снижении уровня фосфата (ниже 3 мг%) он становится существенным диагностическим показателем.

Уровень хлоридов плазмы более 102 мэкв/л считается одним из диагностических критериев. Увеличение отношения хлорид/фосфат в сыворотке (в норме < 32) отмечается в 60—70% случаев. Это связано со снижением канальцевой экскреции бикарбоната под действием ПТГ. Информативность функциональных тестов с использованием хлоридов, кальция и фосфора достигает 98% и снижается при рвоте, почечной недостаточности, применении диуретиков. Однако после проведения этих проб, по данным многих авторов, отмечается значительное угнетение функциональной способности почек. Следовательно, их можно применять только у больных, не имеющих почечной недостаточности.

Особое место принадлежит методам лабораторной оценки метаболических процессов в костной ткани.

Для оценки резорбции кости чаще используется определение уровня **гидроксипролина (ГП)** в моче. Его содержание в моче отражает процессы как синтеза коллагена (пропептиды), так и распада (телопептиды). По-видимому, повторного использования ГП не происходит, другими словами он "не встраивается" обратно в синтезируемый коллаген. Кроме коллагенов, ГП выявляется и в некоторых белках сыворотки. Поскольку уровень ГП в моче в значительной мере зависит от характера питания, для определения ГП перед сбором суточной мочи необходимо ограничить прием богатой коллагеном пищи в течение 24—48 ч. Пик экскреции ГП наблюдается в полночь. Поэтому сбор мочи должен производиться в течение 24 ч или в определенный фиксированный момент времени. Выявлены изменения отношения ГП/креатинин в течение суток, поэтому некоторые авторы предлагают использовать для анализа "порцию" мочи, взятую в фиксированное время, или относить содержание ГП в суточной моче к единице площади поверхности тела. Анализ проводят колориметрическим методом или с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Нормальное значение ГП составляет 123—308 ммоль/24 ч. Возраст и пол влияют на экскрецию ГП. У взрослых она зависит от общей массы костной ткани, массы тела и функции почек.

Точное количество ГП окончательно не установлено: межсерийный коэффициент вариации может составлять 20%. Хотя содержание ГП в моче не является идеальным показателем ре-

зорбции костной ткани, использование этого метода может дать полезную информацию.

Галактозилгидроксизин (ГЛ) является характерной для коллагена аминокислотой. Значимость ГЛ как лабораторного показателя обмена заключается в том, что его гликозилированные остатки не используются повторно, не подвергаются катаболизму и содержание ГЛ в моче не зависит от характера питания. Современным методом определения ГЛ является ВЭЖХ в обратной фазе. Определение ГЛ требует дополнительных исследований и сравнения с данными гистоморфометрии костной ткани и кинетики обмена кальция.

Пиридинолин (П) поперечных связей. Во внеклеточном матриксе новые отложения коллагеновых волокон стабилизируются поперечными связями. Так называемые пиридинолиновые "сшивки" присутствуют в коллагенах I, II и III типов во всех соединительных тканях, кроме кожи, в частности в коллагене I типа костей, дентина зубов, связок, фасций, сухожилий, стенок сосудов, мышц, кишечника. Наличие в моче молекул с пиридинолиновыми сшивками свидетельствует об активном процессе резорбции костной ткани. В отличие от теста на ГП "сшитые" П-аминокислоты полностью экскретируются и не подвергаются катаболизму. Эти пептиды сохраняют специфическую последовательность аминокислот молекулы коллагена, что теоретически позволяет создать высокоспецифичные лабораторные методы. Определяют уровень общего П, свободных П и поперечно-"сшитых" телопептидов. При различных методах обычно применяют различные стандарты и единицы измерения. Используют ВЭЖХ, иммунологический анализ свободного П и деокси-пиридинолина (ДП), иммунологический анализ поперечно-"сшитых" N- (АТ) и С-телопептидов (КТ) коллагена I типа в моче, иммунологический метод определения С-терминального телопептида (С-ТТ) коллагена I типа в сыворотке. Уровни С-ТТ хорошо коррелируют с результатами гистоморфометрии биоптатов кости. В норме С-ТТ составляет 1,5—4,2 мкг/л. Иммунологический метод определения С-ТТ I типа в сыворотке наиболее показателен при ПГПТ, так как не является специфическим маркером резорбции кости. Уровень С-ТТ коррелирует с показателем кинетики обмена кальция, а не с гистоморфометрией или плотностью кости.

Резистентная к тартрату кислая фосфатаза (РТКФ). Остеокласты в процессе активной резорбции кости секретируют кислоту и ферменты в пространство между клеточной мембраной и поверхностью кости, которое является активной зоной резорбции кости. Выявлено 6 изоферментов РТКФ. Поэтому всегда необходимо дифференцировать фермент из остеокластов от присутствующих в сыворотке кислых фосфатаз из других тканей. Активность РТКФ в сыворотке определяют кинетически и иммунологическим методом. При ПГПТ активность РТКФ обратно пропорциональна плотности кости.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) сыворотки является давно и наиболее часто применяемым показателем образования кости. Ее активность изменяется не только при метаболических заболеваниях костной системы, но и при других патологических состояниях. Увеличение уровня ЩФ происходит при повышении активности фермента из кишечника, селезенки, почек, плаценты, печени, кости или опухоли. Поэтому информативность этого показателя ставится под сомнение и особое внимание уделяется изучению изоформ фермента. Изоформы ЩФ различаются по размеру, заряду, кинетике ферментативной реакции. Все они катализируют отщепление неорганического фосфата. Изоферменты ЩФ, имея идентичную первичную структуру, различаются по составу углеводных боковых цепей. Поскольку основными источниками повышения уровня ЩФ являются печень и кость, наиболее значимым методом определения ЩФ является получение одновременных данных об уровне костной и печеночной ее изоформ. Они основаны на избирательной тепловой денатурации, различиях в действии ингибиторов, электрофоретическом разделении изоферментов, избирательной преципитации лецитином или использовании специфических антител. Диапазон концентраций у мужчин в норме составляет 3,8—21,3, у женщин — 3,4—15 мкг/л. Кровь нужно брать натощак, так как после приема жирной пищи в крови увеличивается уровень ЩФ кишечного происхождения (особенно у лиц с группами крови В или 0). При выявлении высокого уровня костной фракции ЩФ для подтверждения изменения метаболических процессов в костной ткани производят определение уровня остеокальцина (ОК).

ОК сыворотки — в последние годы интенсивно изучаемый маркер образования кости. ОК — белок, который синтезируется остеобластами, одонтобластами и гипертрофированными хондроцитами. Основное звено ОК — внеклеточный матрикс кости.

Лишь небольшие его количества попадают в кровь. Уровень ОК является чувствительным и специфичным показателем активности остеобластов и процесса формирования новой кости.

Лабораторными методами определения ОК являются конкурентный радиоиммунологический анализ (РИА) и "двусторонний" РИА, который выявляет только интактные молекулы ОК. Нормальный уровень ОК составляет 18,3 мкг/л (у женщин в постменопаузе — 28,6 мкг/л). Уровень ОК имеет циркадный ритм. Он ниже всего в полдень, затем повышается и достигает пика после полуночи. У пациентов с высокой интенсивностью обменных процессов в кости после хирургического и терапевтического лечения уровень ОК в сыворотке повышается и коррелирует с усилением образования кости. При болезнях, не связанных с костной тканью, уровень ОК не изменяется.

Пропептиды проколлагена I типа в сыворотке крови: N(амино)-концевой пропептид проколлагена I типа (АТПП) и С(карбоксо)-концевой пропептид проколлагена I типа (КТПП) — достаточно надежные маркеры, характеризующие синтез коллагена в кости. Пропептиды, стехиометрически отщепляемые от молекулы коллагена, при созревании отражают образование нового коллагена. Методы определения КТПП основаны на использовании поликлональных антител к очищенному коллагену. Для определения АТПП в крови предложены методы, в которых для иммунизации используют синтетические N-концевые пептиды. Однако степень специфичности предложенных методов до конца не изучена.

Инструментальные методы диагностики. Одни из них по изменениям в костной ткани позволяют судить о развивающемся ПГПТ, другие — о топографии патологически измененных желез, их массе. К неинвазивным методам относят рентгенографию, ультразвуковое исследование (УЗИ), скинтиграфию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), денситометрию, к инвазивным — биопсию костной ткани, пункцию ОЩЖ под контролем УЗИ, селективные ангиографию, флебографию, непрямую лимфографию, селективное и неселективное взятие крови при ангиографии с определением в ней уровня ПТГ, а также интраоперационные методы визуализации ОЩЖ — введение красителей, денситометрию удаленной ткани.

Рентгенография является основным методом определения костных изменений. Рентгенологические признаки ПГПТ можно условно разделить на 3 типа: 1) остеопоротический, или остеомалатический, который проявляется генерализованным остеопорозом; 2) классический — на фоне остеопороза кисты, "костные опухоли", деформации, признаки субпериостальной костной резорбции — фиброзно-кистозный остит; 3) педжетоидный, при котором компактный слой не истончен, а, наоборот, неравномерно утолщен и наблюдается так называемый ватный рисунок костей черепа. Все они отражают далеко зашедшие процессы остеопороза (не менее 20% потери костной массы).

Из рентгенологических методов все еще используют исследование глотки и шейного отдела пищевода с помощью тугого заполнения их бариевой взвесью, пневмомедиастинографию в сочетании с томографией (результативны менее чем в 50% случаев). При рентгеновском контрастировании почек можно выявить рентгеноконтрастные камни. Характерный признак нефрокальциноза — корзиноподобная тень почки.

Наиболее информативным методом, позволяющим на ранних стадиях выявить потерю костной массы, является костная денситометрия. Среди применяемых методов наиболее часто используют радиографическую абсорбциометрию (РА), монофотонную рентгеновскую абсорбциометрию (МРА), двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА), осевую и периферическую количественную КТ (ККТ/ПККТ) и количественную ультразвуковую денситометрию (КУЗ). В настоящее время предпочтение отдается ДРА. Поскольку при ПГПТ характерно преимущественное поражение костей кортикального типа, информативна денситометрия костей как периферического, так и аксиального скелета. ККТ может определить в 3 измерениях истинную объемную плотность (в мг/см³) губчатой или компактной кости в любой части скелета. Она обычно используется для определения плотности губчатой кости центральной части позвоночника и отражает прочность позвоночного столба. ДРА центральной части скелета (позвоночник и бедро) необходима для оценки центральной губчатой костной структуры. Она позволяет установить скорость потери костной массы. КУЗ информативна для определения как костной плотности, так и костной структуры.

Методы визуализации ОЩЖ. УЗИ информативно лишь при расположении аденомы в области шеи и при применении специального датчика с частотой 10 МГц. Аденому ОЩЖ массой

менее 500 мг трудно выявить при УЗИ. Чувствительность метода составляет 56–85%, специфичность — до 99%. Аденомы, расположенные глубоко на шее, позади пищевода и в загрудинной области, при УЗИ обычно не распознаются. УЗИ также применяют для интраоперационного выявления ОЩЖ, особенно при повторных операциях (чувствительность достигает 80%).

Субтракционная сцинтиграфия с ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Метод основан на том, что техницей захватывается только щитовидной железой (ЩЖ), а таллий — как ЩЖ, так и ОЩЖ. Изображение, полученное с техницием, вычитается из изображения, полученного с таллием, с помощью компьютера. Тем самым выявляется увеличенная ОЩЖ. Метод по чувствительности близок к УЗИ. Информативность метода ограничивается узловыми образованиями в ЩЖ, которые затрудняют процесс вычитания изображений, а также расположением аденомы ОЩЖ в средостении.

Компьютерная томография (КТ) — достаточно информативный метод. Его чувствительность, по данным разных авторов, достигает 70–86% в зависимости от размеров и локализации ОЩЖ, а специфичность — 100%. КТ является ценным методом при локализации аденом как в средостении, так и в области шеи. МРТ — метод, разрешающая способность которого превышает таковую при УЗИ (при высокой силе магнитного поля и использовании специальных поверхностных спиралей). Чувствительность МРТ составляет приблизительно 65–80%. При получении изображения из-за движения тканей во время исследования разрешающая способность МРТ снижается. Поэтому обследование должно проводиться достаточно быстро. ОЩЖ при МРТ "посылают" промежуточный сигнал между мышечной и жировой тканью, интенсивность которого зависит от состояния ОЩЖ и окружающих их тканей (фиброзная, жировая и др.). Особую значимость метод приобретает при загрудинном расположении аденомы ОЩЖ, достаточно информативен, не требует контрастирования сосудов, при нем не используется ионизирующая радиация. При использовании нескольких методов визуализации ОЩЖ информативность повышается.

Инвазивные методы исследования применяются при несовпадении или сомнительности данных, полученных с помощью неинвазивных методов. Это касается прежде всего биопсии костной ткани. Независимо от тяжести заболевания выделяют характерные гистологические признаки: истончение компактного вещества трубчатых костей, кисты и так называемые бурые опухоли (очаги замещения костной ткани фиброзной с большим количеством остеокластов и макрофагов, нагруженных гемосидерином). Приблизительно в 1/3 наблюдений выявляется остеопения. Наиболее целесообразной является биопсия гребешка подвздошной кости, при этом особое значение приобретает дифференциальная диагностика между ПГПТ и постменопаузальными изменениями.

Чрескожная тонкоигльная биопсия используется, если неинвазивными методами была установлена локализация ОЩЖ. Она выполняется под контролем УЗИ, КТ или ангиографии и приобретает особую значимость, если предостоят повторное оперативное вмешательство. Проводится как гистологическое исследование аспирированной ткани, так и ее РИА на содержание ПТГ. Метод полезен для проведения дифференциальной визуализации ОЩЖ, лимфатических узлов и узлов ЩЖ.

Ангиография — первый метод, который был использован для дооперационной визуализации ОЩЖ. Поскольку катетеризация тиреоидальной артерии и верхней щитовидной артерии, требующаяся для проведения селективной ангиографии ОЩЖ, является сложной и достаточно опасной процедурой, была предложена дигитальная (внутривенная) ангиография ОЩЖ. Она является как бы ретроградной венографией. Информативность ее не превышает 70–80% (с такой частотой она подтверждает данные селективной ангиографии, при которой возможен селективный забор венозной крови с последующим определением концентрации ПТГ, что облегчает определение локализации аденомы ОЩЖ). Однако ангиографию следует проводить лишь по строгим показаниям, так как возможны серьезные неврологические осложнения. Отмечена диагностическая значимость этого метода при рецидивах ПГПТ.

Некоторые авторы применяют внутривенное введение во время операций тиазиновых красителей — толудинового голубого или метиленового синего. Для интраоперационной диагностики применяют "денс-тест" с использованием "градиентраствора" (относительная плотность 1049–1069). Нормальная ОЩЖ всплывает, гиперплазированная тонет, последующее гистологическое исследование в 100% случаев подтверждает правильность этого теста.

Благодаря использованию новейших методов обследования стали возможными более ранняя диагностика ПГПТ и доопе-

рационное выявление паратиреоаденом, в результате чего удается избежать повторных операций. С другой стороны, возросшие диагностические возможности обусловили более частое выявление ПГПТ (50–200 случаев на 100 000 населения).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Дедов И. И., Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. — М., 2000.
- Ермакова И. П., Пронченко И. А. // Остеопороз и остеопатия. — 1998. — № 1. — С. 24–26.
- Игнашов А. М., Большаков О. П., Пааловский А. В., Яковлева Е. С. // Ученые записки Санкт-Петербургского мед. ин-та им. И. П. Павлова. — 1999. — № 6. — С. 87–88.
- Калинин А. П., Фомина Т. Г. // Хирургия. — 1985. — № 3. — С. 131–136.
- Калинин А. П., Фексон Э. Г., Нурманбетов Д. Н. // Лаб. диагн. — 1987. — № 4. — С. 243–250.
- Калинин А. П., Нурманбетов Д. Н., Лукьянчиков В. С. Первичный гиперпаратиреоз. — Бишкек, 1992.
- Котов С. В., Калинин А. П. // Вестн. практ. неврол. — 1998. — № 4. — С. 91–99.
- Кузнецов Н. С., Ветшев П. С., Ипполитов И. Х., Ручкина А. А. // Клини. лаб. диагн. — 1996. — № 2. — С. 129–137.
- Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. // Там же. — 1999. — № 1. — С. 8–15.
- Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. // Там же. № 4. — С. 11–17.
- Насонов Е. Л. // Клини. мед. — 1998. — № 5. — С. 20–25.
- Нурманбетов Д. Н. Первичный гиперпаратиреоз (клиника, диагностика, хирургическое лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987.
- Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. — М., 2000. — С. 195.
- Эндокринология / Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ. — М., 1999.
- Arnold A., Staunton C. E., Kim H. G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 658–662.
- Barbier J., Kraimps J. L., Denizoi A. // Bull. Acad. Natl. Med. — 1992. — Vol. 176, N 7. — P. 1033–1047.
- Black W. C., Utley J. R. // Am. J. Clin. Pathol. — 1968. — Vol. 49. — P. 761–775.
- Bondeson A. G., Bondeson L., Ljunjberg O., Tibbin S. // Hum. Pathol. — 1985. — Vol. 16. — P. 1255–1259.
- Bruining H. A. Operative Strategy for Primary Hyperparathyroidism in Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. — Edinburgh, 1983. — P. 158–167.
- Calliada F., Sala G., Conti M. P. et al. // Radiol. Med. — 1993. — Vol. 85, N 5. — P. 114–119.
- Carty S. E., Norton J. A. // Wld J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — P. 716–723.
- Chapius J., Icard Ph., Fulla Y. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 16. — P. 570–575.
- Cheung C., Panesar N., Haines C. // Clin. Chem. — 1995. — Vol. 41. — P. 679–686.
- Cristensson T., Hellstrom K., Wengle B. et al. // Acta Med. Scand. — 1976. — 2000. — P. 131–137.
- Darling G. E., Stephen J., Marx S. G. et al. // Surgery. — 1988. — Vol. 104, N 6. — P. 1128.
- Dietel M., Arps H., Niendrf A. et al. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 177–181.
- Doppman J. L., Krudy A. G., Brennan M. F. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1982. — Vol. 6. — P. 1099–1102.
- Duguenne M., Roche O., De-Talance N. et al. // Ann. Endocrinol. — 1992. — Vol. 53, N 3. — P. 102–106.
- Endres D. B., Villanueva R., Sharp C. F. Jr., Singer F. R. // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37, N 2. — P. 162–168.
- Fukase M., Fujita T., Matsumoto T. et al. // Folia Endocrinol. Jap. — 1989. — Vol. 65, N 8. — P. 807–808.
- Gooding G. A. W. // Radiol. Clin. N. Am. — 1993. — Vol. 31, N 5. — P. 967–989.
- Goretzki P. E., Dotzenrath C., Roehrer H. D. // Wld J. Surg. — 1991. — Vol. 15, N 6. — P. 693–697.
- Grimelius L., Akarstrom G., Bondeson L. et al. // Am. J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — N 6. — P. 698–705.
- Hauschka P. V., Carr S. A. // Biochemistry. — 1982. — Vol. 21. — P. 2538–2547.
- Heath H., Hodson S. F., Kennedy M. A. // New Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 302. — P. 189–193.

- Kern K. A., Shawker T. N., Doppman J. L. et al. // *Wld J. Surg.* — 1987. — Vol. 1. — P. 579.
- Kneeland J. B., Krubsack A. J., Lawson T. L. et al. // *Radiology.* — 1987. — Vol. 162. — P. 143—146.
- Kraenzlin M., Lan K., Liang L. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 71. — P. 442—451.
- Lazarus J., Davies Ch., Woodhead J. et al. // *Mineral Electrol. Metab.* — 1987. — Vol. 13. — P. 63.
- Madira W., Robertson G. S., London N. J. et al. // *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* — 1993. — Vol. 75, N 1. — P. 26—29.
- Miller D. L. // *Wld J. Surg.* — 1991. — Vol. 15. — P. 706—715.
- Minisola S., Scarnecchia L., Romagnoli E. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1992. — Vol. 15, N 7. — P. 483—489.
- Minisola S., Carvenale V., Pasitti M. T. et al. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 16, N 4. — P. 277—279.
- Obara T. // *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* — 1992. — Vol. 68, N 11. — P. 1167—1176.
- Roth S. I., Gallagher M. J. // *Ann. Pathol.* — 1976. — Vol. 84. — P. 521—528.
- Schenk W. G., Wills M., MacLeod M. S., Hanks J. B. // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 217, N 5. — P. 587—592.
- Schwartz S. I. *Principles of Surgery.* — New York, 1989.
- Shana A. R., Jaffe B. M. // *J. Surg. Oncol.* — 1993. — Vol. 52, N 1. — P. 14—17.
- Silver C. E., Velez F. J. // *Am. J. Surg.* — 1992. — Vol. 164, N 6. — P. 606—609.
- Stark D. D., Gooding G. A. W., Moss A. A. et al. // *Am. J. Roentgenol.* — 1983. — Vol. 141. — P. 635—638.
- Van Heerden J. A., Grant C. S. // *Wld J. Surg.* — 1991. — Vol. 15, N 6. — P. 688—692.
- Verbank J., Clarysse J., Loncke R. et al. // *Arch. Otolaryngol.* — 1986. — Vol. 112, N 10. — P. 1069—1073.
- Walker D. A., Davies S. J., Siddle K., Woodhead J. S. // *Clin. Sci. Mol. Med.* — 1977. — Vol. 53. — P. 431—435.
- Wang C. A. // *Ann. Surg.* — 1976. — Vol. 183. — P. 271.
- Wang C. A., Rieder S. U. // *Ibid.* — 1978. — Vol. 187. — P. 63—67.

Поступила 22.10.01

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ВЗРОСЛЫХ

Составители: И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Г. А. Герасимов, В. В. Фадеев, Н. А. Петунина, Г. Ф. Александрова, Е. А. Трошина, Н. С. Кузнецов, В. Э. Ванушко

1. Диагностика аутоиммунного тиреоидита (АИТ)

1.1. Диагноз АИТ не может быть поставлен только на основании данных пальпации щитовидной железы, а также обнаружения увеличения или уменьшения ее объема.

1.2. "Большими" диагностическими признаками, сочетание которых позволяет поставить диагноз АИТ, являются первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); наличие антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

1.3. При отсутствии хотя бы одного из "больших" диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.

1.4. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

1.5. Пункционная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза АИТ не показана. Ее преимущественно производят в рамках диагностического поиска при узловом зобе.

1.6. Исследование динамики уровня циркулирующих антител к щитовидной железе с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

2. Лечение АИТ

2.1. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в щитовидной железе (препараты гормонов щитовидной железы, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т. д.), доказавшие свою эффективность.

2.2. При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижения уровня Т₄) показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела пациента. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

2.3. При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем Т₄ в крови) рекомендуется следующее:

— повторное гормональное исследование через 3—6 мес с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается немедленно;

— заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ в пределах 5—10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата;

— критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

2.4. При выявлении у женщин, планирующих беременность, антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков АИТ необходимо исследовать функцию щитовидной железы (уровень ТТГ и свободного Т₄ в крови) перед наступлением зачатия, а также контролировать ее в каждом триместре беременности.

2.5. Назначение препаратов левотироксина при АИТ (наличие антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии) без нарушения функции щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно. Оно может обсуждаться лишь в относительно редких случаях значительного увеличения щитовидной железы, названного АИТ.

2.6. Физиологические дозы йода (около 200 мкг/сут) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию щитовидной железы при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ.

2.7. При назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и контролировать функцию щитовидной железы.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ДЕТЕЙ

Составители: Э. П. Касаткина, М. И. Мартынова, В. А. Петеркова, Л. Н. Самсонова, Л. В. Сапелкина, Т. В. Семичева, Д. Е. Шилин

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — хроническое заболевание, которое в детском и подростковом возрасте отличается рядом особенностей клинической картины и течения, обусловленных недавним дебютом заболевания и поэтому минимальными морфофункциональными изменениями щитовидной железы (ЩЖ) на начальных стадиях иммунопатологического процесса.

1. Критерии диагностики

Диагностическими критериями АИТ (гипертрофическая форма АИТ, зоб Хасимото) у детей и подростков следует считать совокупное наличие следующих признаков:

- увеличение объема ЩЖ более 97-го перцентиля нормативных значений для данного пола (по нормативам ВОЗ 2001 г. — из расчета на площадь поверхности тела);
 - наличие антител к тиреоидной пероксидазе — ТПО (или к микросомальной фракции тироцитов — МФ) в высоких титрах;
 - наличие характерных ультразвуковых изменений структуры ЩЖ (диффузная гетерогенность и сниженная эхогенность).
- Снижение функции ЩЖ у детей и подростков с АИТ не является облигатным симптомом заболевания и не может служить его основным диагностическим критерием. Однако наличие приобретенного первичного гипотиреоза в детском и подростковом возрасте следует расценивать как результат АИТ (атрофической или гипертрофической формы).

Диагноз АИТ носит вероятностный характер у пациентов, имеющих:

- увеличение ЩЖ и характерное изменение ее эхоструктуры по данным УЗИ в отсутствие антител к ТПО (МФ);
- увеличение ЩЖ и наличие антител к ТПО (МФ) в отсутствие характерных изменений эхоструктуры тиреоидной ткани по данным УЗИ;
- увеличение ЩЖ в отсутствие характерных ультразвуковых изменений и высокого уровня антитиреоидных аутоантител в случаях повышенного индивидуального риска АИТ (наличие у ребенка аутоиммунных заболеваний эндокринного и неэндокринного характера, наличие у ближайших родственников аутоиммунных заболеваний ЩЖ).

В этих случаях для верификации диагноза возможно проведение тонкоигольной пункционной биопсии зоба.

2. Лечение АИТ у детей и подростков

В настоящее время отсутствуют доказательства эффективности каких-либо методов воздействия на собственно аутоиммун-

ный процесс в ЩЖ (иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез, препараты тиреоидных гормонов).

Терапия левотироксином показана:

- детям, имеющим явное снижение тиреоидной функции (повышение уровня ТТГ и снижение уровня сТ₄);
- детям с субклиническим гипотиреозом (нормальные уровни сТ₄ и повышенные уровни ТТГ, подтвержденные двукратным исследованием);
- детям со значительным увеличением объема ЩЖ (более чем на 30% от верхней границы нормы) при нормальных показателях сТ₄ и уровне ТТГ выше 2 мЕд/л — для профилактики узлообразования и компрессии. Пациентам этой группы лечение следует проводить до нормализации размеров ЩЖ под контролем УЗИ и гормональных показателей 1 раз в 6 мес.

Левотироксин следует назначать в адекватной дозе. Критерием адекватности проводимой терапии следует считать достижение нормального уровня ТТГ и стойкое сохранение его на оптимальном уровне (0,5—2 мЕд/л).

Детям, имеющим диффузный зоб с неоднородной структурой, при отсутствии антител к ТПО рекомендуется назначение йодида калия в дозе 200 мкг/сут сроком на 6—12 мес. При положительном эффекте терапии (зоб уменьшился или исчез) зоб трактуется как эндемический (йоддефицитный) и прием йодида калия продолжают. При отсутствии эффекта (зоб прогрессирует) назначают терапию левотироксином.

Пациенты с АИТ, проживающие в районе йодного дефицита, могут получать физиологические дозы йода (100—200 мкг).

3. Наблюдение детей и подростков с АИТ

- Все дети с установленным и вероятностным диагнозом АИТ нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении.
- Гормональное обследование (ТТГ и сТ₄) следует проводить всем детям при первичном обследовании и 1 раз в 6 мес пациентам, не получающим терапию. У пациентов, получающих терапию, следует контролировать уровень ТТГ 1 раз в 6—12 мес.
- Контрольное ультразвуковое исследование ЩЖ следует проводить всем детям 1 раз в 6—12 мес.
- Повторное исследование антитиреоидных антител у детей с установленным диагнозом АИТ проводить нецелесообразно, так как они не имеют прогностического значения в развитии заболевания. У детей с вероятностным диагнозом АИТ при отсутствии антител при первичном обследовании показано их повторное определение в течение 1-го и 2-го года наблюдения.

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-008.61-06:616.127-005.8]-036.1

Г. П. Рунов, Н. Н. Боровков, Ю. В. Фурменкова

Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА У БОЛЬНОЙ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. Н. Н. Боровков) Нижегородской государственной медицинской академии

Утверждение о том, что инфаркт миокарда у больных с тиреотоксикозом встречается крайне редко, общеизвестно. Эта закономерность связана со снижением склонности к тромбообразованию под действием тиреоидных гормонов (увеличение сосудистой скорости кровотока, снижение активности свертывающей системы крови и активация противосвертывающей системы, снижение

уровня общего холестерина, β-липопротеидов, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности) [2—4, 6, 7]. Установлено, что препараты гормонов щитовидной железы даже способствуют обратному развитию экспериментального атеросклероза [7].

В то же время большинство авторов утверждают, что избыток тиреоидных гормонов повышает активность симпатно-адре-

наловой системы, увеличивая несоответствие между доставкой и утилизацией кислорода миокардом. Это в свою очередь ведет к тяжелому обменно-дистрофическим повреждениям миокарда и развитию тиреотоксической кардиомиопатии [1–6].

По данным клиники, частота ангинозных болей при тиреотоксикозе достигает 20% [3]. Они могут возникнуть вследствие как метаболических изменений миокарда [4], так и относительной недостаточности коронарного кровообращения [3]. Однако случаи коронарной недостаточности, тем более инфаркта миокарда, единичны [3].

Приводим наблюдение.

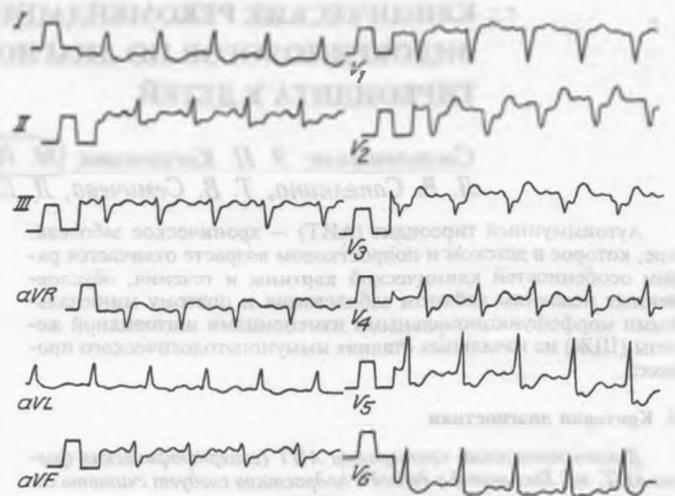
Больная Ч., 43 лет, находилась в эндокринологическом отделении Нижегородской областной клинической больницы (ОКБ) им. Н. А. Семашко с 19.02 по 05.03.02. При поступлении беспокоили нарушение сна, общая слабость, тревожность, раздражительность, похудание на 24 кг за 2 года, сердцебиение, одышка при ходьбе на расстояние более 300 м.

Считает себя больной с 1999 г., когда появилась общая слабость, потливость. При обследовании обращало на себя внимание увеличение щитовидной железы II степени. Заподозрен гипертиреоз. Исследование тиреоидных гормонов радиоиммунным методом в сентябре 1999 г.: T_4 220,8 нмоль/л, T_3 3,9 нмоль/л. Тест поглощения со ^{131}I : через 2 ч — 49%, через 4 ч — 65%, через 24 ч — 77%. Получала тиамазол 30 мг в сутки. После уменьшения дозы до поддерживающей прием препарата самостоятельно прекратила. Одновременно появились приступы сжимающих болей за грудиной при ходьбе на расстояние 300–400 м. Диагностирована ИБС: стабильная стенокардия напряжения II функционального класса. НК_{IIA}. 02.01.02 подняла груз общей массой 30 кг одновременно, после чего почувствовала резкую слабость, головокружение, острую боль за грудиной. Госпитализирована в районную больницу по месту жительства, где после регистрации ЭКГ выявлена острая фаза Q-инфаркта переднеперегородочной области. На фоне соответствующего режима и лечения наблюдалась положительная ЭКГ-динамика. Однако усилилась клиническая симптоматика тиреотоксикоза, в связи с чем больная направлена в ОКБ для уточнения диагноза и тактики дальнейшего ведения.

При объективном осмотре в ОКБ больная нормальной упитанности, индекс массы тела 21 кг/м², кожные покровы бледные, с участками витилиго. Лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа диффузно увеличена до II степени по Николаеву. Симптомы Мари, Краусса, Дельримпля, Мебиуса положительные. При перкуссии грудной клетки звук легочный. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичны, 76 в минуту. АД 90/60 мм рт. ст. Периферические отеки нет. Живот при пальпации безболезненный. Размеры печени 9–8–6 см, край ее мягкий, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого с обеих сторон отрицательный, дизурии нет. Общий анализ крови 20.02.02: Hb 108 г/л, эр. $4 \cdot 10^{12}/л$, цв. пок. 0,81, тр. $315 \cdot 10^9/л$, л. $5,4 \cdot 10^9/л$; СОЭ 8 мм/ч; формула не изменена. Общий анализ мочи 20.02.02: реакция кислая, относительная плотность 1010, белок и сахар отрицательны, плоский эпителий — умеренное количество, лейкоциты 1–2 в поле зрения. Биохимический анализ крови 20.02.02: глюкоза 5,3 ммоль/л, мочевины 4,8 ммоль/л, креатинин 0,07 ммоль/л, церулоплазмин 253 ммоль/л, гаптоглобин 25,3 ммоль/л (↑), билирубин общий 14 мкмоль/л (связанный — 4 мкмоль/л, несвязанный — 10 мкмоль/л), АсАТ 14 Ед/л, АлАТ 16 Ед/л, лактатдегидрогеназа 824 Ед/л (↑), креатинфосфокиназа 36 Ед/л, общий холестерин 4,4 ммоль/л, β -липопротеиды 3,6 г/л, α -холестерин 1,3 ммоль/л, триглицериды 1,2 ммоль/л, коэффициент атерогенности 2,4.

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы правая доля размером 20×21×57 мм, объем 11,9 мл, левая доля размером 21×24×58 мм, объем 14,6 мл, перешеек 6 мм; структура умеренно неоднородна, узлов не выявлено. На ЭКГ 02.01.02: отсутствие зубца R в отведениях V_1 – V_3 , подъем сегмента ST в отведениях V_1 – V_4 на 2 мм, признаки полной блокады левой ножки пучка Гиса (см. рисунок). Назначены тиамазол 30 мг/сут, атенолол 50 мг/сут, феназепам 10 мг на ночь, кардикет 20 мг 2 раза в сутки.

Во время нахождения в эндокринологическом отделении ОКБ 22.02.02 на ЭКГ при отсутствии какой-либо ишемической клинической симптоматики вновь зарегистрированы субэпикардальные изменения переднеперегородочной области (подъ-



Больная Ч., 43 лет, с диффузным токсическим зобом II степени, ЭКГ. Острая фаза Q-инфаркта миокарда переднеперегородочной области, полная блокада передней ножки пучка Гиса.

ем сегмента ST в отведениях V_1 – V_2). При суточном кардиомониторировании (система "Астрокард", Россия) 23.02.02 на протяжении записи зарегистрированы 60 одиночных желудочковых и 10 одиночных наджелудочковых экстрасистол, признаки недостаточности коронарного кровотока. По данным эхокардиографии на аппарате "SIM 5000 plus" ("Esaote-Biomedica", Италия) 24.02.02 выявлены умеренные склеротические изменения аорты и аортального клапана, дилатация полости левого желудочка (конечный диастолический размер 58 мм, конечный систолический — 44 мм). Имеется гипокинезия межжелудочковой перегородки, переднеперегородочных отделов и верхушки. Систолическая функция левого желудочка снижена (фракция выброса 47%, фракция сократимости 23%), отмечена его диастолическая дисфункция I–II степени.

Поставлен диагноз: диффузный токсический зоб II степени средней тяжести с кардиальной, глазной и невротической симптоматикой. Ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (перенесенный Q-инфаркт переднеперегородочной области 02.01.02), НК_{IIA} (NYHA, II функциональный класс). Пациентке ограничен режим до полупостельного, увеличена доза нитратов до 40 мг кардикета 2 раза в сутки, к лечению добавлен аспирин 50 мг. На ЭКГ от 05.03.02 положительная динамика — отсутствие диагностированной ранее полной блокады левой ножки пучка Гиса. Больная выписана в удовлетворительном состоянии. Жалоб не предъявляла.

Данное наблюдение свидетельствует о том, что у пациентов с тиреотоксикозом физические перегрузки могут привести к развитию ишемического повреждения миокарда. Особой тщательности требует анализ ЭКГ у больных токсическим зобом при появлении жалоб стенокардического характера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольбер Л. М., Кандрор В. И. Тиреотоксическое сердце. — М., 1972.
2. Кардаков Ю. И., Айзен Г. С., Сальцева М. Т. // Сердце при нейроэндокринных нарушениях: Сборник науч. трудов / Под ред. В. Г. Вогралика. — Горький, 1963. — С. 93–120.
3. Клинический Е. Л., Славина Л. С. Поражения сердца при эндокринных заболеваниях. — М., 1972.
4. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — Л., 1989. — С. 62–112.
5. Петровский Б. В., Семенов В. С. Клиника и хирургическое лечение тиреотоксического зоба. — М., 1961.
6. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1999.
7. Хмельницкий О. К., Ступина А. С. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. — Л., 1989.

Поступила 11.06.02

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© Т. Г. АМСТИСЛАВСКАЯ, Н. К. ПОПОВА. 2003

УДК 612.621.5.06:612.616.311:577.175.823

Т. Г. Амстиславская, Н. К. Попова

РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ
В ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИСУТСТВИЕМ САМКИ АКТИВАЦИИ
ГИПОФИЗАРНО-СЕМЕННИКОВОГО КОМПЛЕКСА МЫШЕЙ¹

Лаборатория феногенетики поведения (зав. — проф. Н. К. Попова) Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Помещение рецептивной самки в отсек клетки, разделенной перегородкой, не допускающей физического контакта, но позволяющей ее видеть и обонять, вызвало у самцов мышей повышение уровня тестостерона в крови. Селективный агонист 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов 8-OH-DPAT (0,1 мг/кг) и смешанный 5-HT_{1A/1B}-агонист элтопразин (3,0 и 10,0 мг/кг) блокировали активирующее влияние предъявляемой самки на гипоталамо-гипофизарно-семенниковый комплекс (ГГСК) самца, а антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов p-MPPI (0,2 мг/кг) предотвращал ингибирующие эффекты 8-OH-DPAT и элтопразина. Агонист 5-HT_{1B}-рецепторов CGS-12066A (1,0 и 2,0 мг/кг) не оказывал влияния, в то время как смешанный агонист 5-HT_{1B/2C} TFMPP (5,0 мг/кг) блокировал повышение уровня тестостерона в крови самца в ответ на предъявление самки. Антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов кетансерин (1,0 и 2,0 мг/кг) предотвращал вызываемое присутствием самки повышение уровня тестостерона. Антагонист 5-HT₃-рецепторов ондансетрон (0,05 и 0,1 мг/кг) повышал исходный уровень тестостерона в плазме крови, но блокировал вызываемую рецептивной самкой активацию ГГСК. Сделано заключение о вовлечении 5-HT-рецепторов в регуляцию половой активации самцов. При этом разные типы и даже подтипы одного и того же типа 5-HT-рецепторов оказывают на индуцируемую рецептивной самкой активацию ГГСК различное, как ингибирующее, так и активирующее действие. Блокирование активации ГГСК, вызываемое присутствием самки, реализуется, по-видимому, с вовлечением 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2C}-рецепторов, активация — с участием 5-HT_{2A}- и 5-HT₃-типов рецепторов.

Placement of a sexually receptive female mouse behind a partition that prevents physical contacts, but permits it to see and smell caused an increase in the blood levels of testosterone in male mice. The selective 5-HT_{1A}-serotonin receptor agonist 8-OH-DPAT (0.1 mg/kg) and the mixed 5-HT_{1A/1B} agonist eltopazine, 3.0 and 10.0 mg/kg, blocked the activating effect of female exposure on the male pituitary-testicular system. The 5-HT_{1A}-receptor agonist p-MPPI (0.2 mg/kg) prevented the inhibitory effects of 8-OH-DPAT and eltopazine. The 5-HT_{1B}-receptor agonist CGS-12066A (1.0 and 2.0 mg/kg) exerted no effect while the mixed 5-HT_{1B/2C}-receptor agonist TFMPP (5.2 mg/kg) inhibited a female-induced increase in the levels of male blood testosterone. The 5-HT_{2A}-receptor agonist ketanserin (1.0 and 2.0 mg/kg) prevented a female-induced increase in the levels of testosterone. The 5-HT₃-receptor agonist ondansetron (0.05 and 0.1 mg/kg) elevated the baseline level of plasma testosterone, but blocked receptive female-induced activation of the male hypothalamic-pituitary-testicular system (HPTS). It is concluded that 5-HT_{1A}-receptors are involved in the control of male sexual activation. At the same time different types and even subtypes of the same type of 5-HT-receptors produce varying inhibitory and activating effects on the receptive female-induced activation of HPTS. Blocking of the female-induced activation of HPTS seems to be realized by involving 5-HT_{1A}- and 5-HT_{2C}-receptors and its activation occurs with the participation of 5-HT_{2A}- and 5-HT₃-receptors.

Главным фактором, инициирующим половое поведение у грызунов, являются феромоны самки, воспринимаемые самцом с помощью обоняния [2]. Установлено, что одно присутствие находящейся в эструсе самки за разделяющей животных и не допускающей физического контакта перегородкой вызывает у самцов мышей активацию гипоталамо-гипофизарно-семенникового комплекса (ГГСК) и повышение уровня тестостерона в периферической крови [3, 4]. Ранее нами было показано, что активирующее влияние присутствия рецептивной самки на уровень тестостерона в крови осуществляется с вовлечением люлибериновых рецепторов трансденогипофизарным путем [1]. Основная роль в этом процессе принадлежит гипоталамусу, который принимает непосредственное участие и в регулировании эмоционально-мотивационных реакций организма. В таких условиях в регуляции эндокринной функции семенников способны участвовать адренергические механизмы, причем выражен-

ность их влияния зависит от наследственных особенностей самца [12]. Гипоталамус является одной из наиболее богатых катехоламинами областей мозга, но, кроме того, он иннервируется и серотонинергическими волокнами, наиболее высокая концентрация которых отмечена в латеральной, медиальной и инфундибулярной областях [15]. В латеральной гипоталамической области серотонинергические волокна сосредоточены в медиальном пучке переднего мозга, через который осуществляется связь гипоталамуса со структурами лимбического мозга, коры и ствола мозга [14]. Вовлечение серотонинергической системы в регуляцию различных компонентов полового поведения является хорошо известным фактом [5]. В то же время четкого представления о роли серотонина в возникновении и поддержании половой активации не существует.

В последние годы молекулярно-биологическими методами выявлен значительный полиморфизм серотониновых (5-HT) рецепторов [9]. В литературе накоплены данные о том, что различные типы и даже подтипы одного и того же типа 5-HT-рецепторов мозга могут принимать участие в регуляции физиологических функций, оказывая различное влияние [6]. Существование гетерогенных 5-HT-рецепторов, различающихся генами, системами вторичных посредников и региональным распределением, поднимает множество вопросов, одним из которых является выявление роли отдельных типов и подтипов серотониновых рецепторов в эндокринной регуляции половой системы.

¹Работа поддержана Государственной программой Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 99-04-49932). Авторы благодарят компанию "Glaxo" (Англия) за предоставленный в дар ондансетрон, а также признательны научному сотруднику Института цитологии и генетики СО РАН В. В. Булыгиной за консультации по статистической обработке полученных результатов.

Целью настоящего исследования было изучение роли различных типов 5-HT₁- (5-HT_{1A} и 5-HT_{1B}), 5-HT₂- (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2C}) и 5-HT₃-рецепторов в активации ГГСК самцов мышей, вызываемой присутствием рецептивной самки. Эти 3 типа 5-HT-рецепторов различаются контролирующими их генами, способом передачи сигнала (рецепторы 5-HT₁-типа подавляют активность аденилатциклазы, 5-HT₂-рецепторы стимулируют фосфолипазу С, а 5-HT₃-рецепторы непосредственно встроены в ионные каналы) и чувствительностью к различным агонистам и антагонистам [9]. Исследование было проведено путем изучения влияния селективных 5-HT_{1A}-агониста 8-ОН-ДРАТ [9] и антагониста р-MPPI [10], агониста 5-HT_{1A/1B}-рецепторов элтопризина [8], селективного 5-HT_{1B}-агониста CGS 12066A [13], агониста 5-HT_{1B/2C}-рецепторов TFMPP [8], селективных антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов кетансерина [7] и 5-HT₃-антагониста ондансетрона [8] на возникающее при предъявлении самки повышение уровня тестостерона в периферической крови самцов мышей.

Материалы и методы

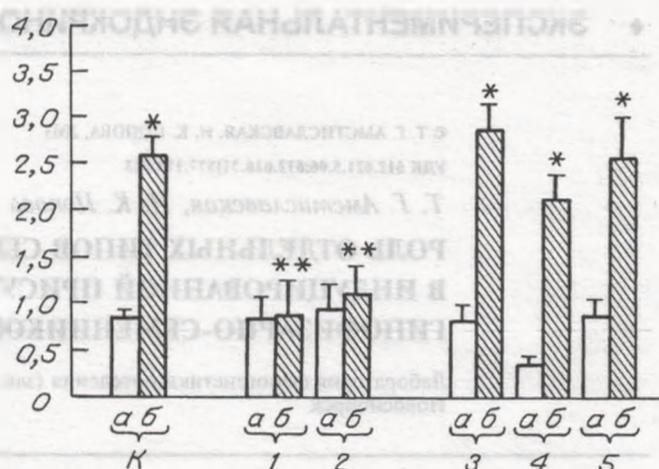
Опыты проводили на самцах мышей линии СВА в возрасте 2,5–3 мес. Животных содержали в стандартных условиях вивария Института цитологии и генетики СО РАН в группах по 8 самцов при естественном освещении и со свободным доступом к воде и пище.

За 5 дней до опыта с целью снятия эффекта социальных взаимоотношений, которые устанавливаются в микропопуляциях, самцов мышей помещали в отдельные клетки, разделенные пластиковой перегородкой с отверстиями на 2 половины. В день эксперимента к каждому самцу в свободную половину клетки подсаживали самку линии BALB/c в состоянии эструса, вызванного введением за 24 ч до опыта 10 ЕД хорионического гонадотропина (профаза, "Serono", Италия). Все используемые селективные агонисты и антагонисты вводили внутривенно за 20 мин до подсаживания самки. В отдельной серии опытов изучали эффекты исследованных препаратов на исходный уровень тестостерона в крови; в этих сериях, как и в опытах с самкой, животных декапитировали через 40 мин после введения препаратов. Фармакологический анализ первого типа 5-HT-рецепторов проводили с использованием селективных агониста 5-HT_{1A}-рецепторов 8-ОН-ДРАТ (0,1 мг/кг; "Research Biochemicals Inc.", США) и антагониста р-MPPI HCl (0,2 мг/кг; "Research Biochemicals Inc.", США); смешанного агониста 5-HT_{1A/1B}-рецепторов элтопризина (3,0 и 10,0 мг/кг; "Duphar", Англия); смешанного агониста 5-HT_{1B/2C}-рецепторов TFMPP (5,0 мг/кг; "Duphar", Англия); селективного агониста 5-HT_{1B}-рецепторов CGS-12066A-малеата (1,0 и 2,0 мг/кг; "Research Biochemicals Inc.", США). Для выявления роли 5-HT₂-рецепторов использовали селективный антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов кетансерина тарtrat (1,0 и 2,0 мг/кг; "Janssen Pharmaceutica", Бельгия). Участие 5-HT₃-рецепторов в активации ГГСК при половой активации оценивали с помощью блокатора этого типа рецепторов ондансетрона (0,05, 0,1 и 0,5 мг/кг; "Glaxo", Англия). 8-ОН-ДРАТ, CGS-12066A, элтопризин, TFMPP растворяли в физиологическом растворе, кетансерин и ондансетрон — в дистиллированной воде, р-MPPI — в 1 капле 10 н. HCl и доводили дистиллированной водой до нужной концентрации, нейтрализуя 9 н. NaOH до окончательного pH раствора 3,5. Контрольным животным в тех же условиях вводили аналогичные объемы физиологического раствора, дистиллированной воды или растворителя.

Через 20 мин после подсаживания в соседний отсек самки или через соответствующее время в контрольных опытах самцов мышей декапитировали и собирали кровь из туловища. Плазму крови хранили при -18°C до анализа. Уровень тестостерона в плазме периферической крови определяли радиоиммунологическим методом с применением ³H-тестостерона ("Amersham") и высокоспецифичной антисыворотки. Статистическую обработку результатов проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA, Statistica, 5) с post-hoc-сравнением групповых средних (Newman-Keul-test). Независимыми факторами были дозы препаратов и наличие самки за перегородкой.

Результаты и их обсуждение

Появление самки за перегородкой вызывало, как это было показано и раньше [3, 4], значительное повышение уровня тестостерона в периферической крови самца: через 20 мин после предъявления самки концентрация тестостерона в крови самцов



Изменение уровня тестостерона в крови самцов мышей в ответ на предъявление рецептивной самки после воздействия агонистами 5-HT_{1A}-рецепторов 8-ОН-ДРАТ и элтопризином и селективным антагонистом этих рецепторов р-MPPI.

K — контроль; 1 — 8-ОН-ДРАТ (0,1 мг/кг); 2 — элтопризин (3 мг/кг); 3 — р-MPPI (0,2 мг/кг); 4 — р-MPPI (0,2 мг/кг) + 8-ОН-ДРАТ (0,1 мг/кг); 5 — р-MPPI (0,2 мг/кг) + элтопризин (3 мг/кг).

* — $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем; ** — $p < 0,001$ по сравнению со значениями гормона при половой активации в контрольной группе.

a — исходный уровень; б — половая активация.
По оси ординат — уровень тестостерона (в нг/мл).

линии СВА увеличилась почти в 2 раза (с $2,50 \pm 0,56$ до $4,84 \pm 0,38$ нг/мл; $p < 0,001$). Введение физиологического раствора или других растворителей, использованных в данной работе, несколько снижая абсолютные значения, не влияло на вызываемое самкой повышение тестостерона в крови.

Участие 5-HT_{1A}-рецепторов в половом возбуждении вызывает особый интерес, поскольку имеются сведения об их участии в половом поведении самцов мышей и крыс [5]. Было установлено ингибирующее действие 5-HT_{1A}-рецепторов на индуцируемую присутствием рецептивной самки активацию ГГСК. Двухфакторный анализ показал, что на вызываемое самкой повышение уровня тестостерона в плазме крови самцов мышей ингибирующее действие оказывает как селективный агонист 5-HT_{1A}-рецепторов 8-ОН-ДРАТ ($F_{4,99} = 9,83$; $p < 0,001$; см. рисунок), так и смешанный агонист 5-HT_{1A/1B}-рецепторов элтопризин ($F_{2,52} = 10,68$; $p < 0,001$; см. таблицу). Взаимодействие факторов свидетельствует о том, что агонисты по-разному влияют на уровень тестостерона в присутствии и в отсутствие самки: не влияя на исходный уровень гормона, агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов достоверно снижали его в условиях полового возбуждения. Post-hoc-анализ показал отсутствие активирующего влияния рецептивной самки на ГГСК самцов мышей, обработанных агонистами 5-HT_{1A}-рецепторов ($p > 0,05$ по сравнению с животными с пустым соседним отсеком).

Введение антагониста 5-HT_{1A}-рецепторов р-MPPI не препятствовало повышению уровня тестостерона в условиях половой активации ($p < 0,001$; см. рисунок). Однако р-MPPI полностью предотвращал проявление ингибирующего влияния 8-ОН-ДРАТ и элтопризина на реакцию гипоталамо-гипофизарно-семенниковой системы (см. рисунок). Эти результаты хорошо соотносятся имеющимся данным о механизме действия этого селективного антагониста 5-HT_{1A}-рецепторов, который назван "молчащим" 5-HT_{1A}-антагонистом: р-MPPI ингибирует способность селективного агониста 5-HT_{1A}-рецепторов 8-ОН-ДРАТ угнетать стимулированную форсколином аденилатциклазную активность, но при этом сам по себе на активность аденилатциклазы не влияет [10]. По данным двухфакторного анализа концентрация тестостерона в эксперименте по совместному введению блокатора и агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов зависела и от препарата ($F_{7,222} = 4,19$; $p < 0,001$) и от присутствия самки ($F_{1,222} = 126,96$; $p < 0,001$). Достоверное взаимодействие факторов ($F_{7,222} = 4,27$; $p < 0,01$) указывает на то, что влияние препаратов на уровень тестостерона в крови в присутствии самки отличается от такового при пустом соседнем отсеке. Post-hoc-сравнение в рамках двухфакторного анализа подтвердило достоверность различий в значениях гормона при пустом отсеке и

Уровень тестостерона (в нг/мл) в плазме периферической крови при изменении активности серотонинергической системы у самцов мышей в условиях половой активации ($M \pm m$)

Препарат	Доза, мг/кг	Уровень тестостерона, нг/мл	
		исходный уровень	половая активация
Физиологический раствор	3,0	0,84 ± 0,115 (15)	2,77 ± 0,284 (11)***
	Элтопризин	10,0	0,96 ± 0,256 (8)
Физиологический раствор	3,0	0,83 ± 0,254 (8)	0,78 ± 0,245 (8)***
	TFMPP	5,0	0,84 ± 0,115 (15)
Физиологический раствор	5,0	1,06 ± 0,163 (8)	1,16 ± 0,256 (8)***
	CGS-12066A	1,0	1,57 ± 0,392 (7)
Дистиллированная вода	1,0	1,25 ± 0,270 (9)	3,41 ± 0,832 (9)***
	Кетансерин	2,0	1,29 ± 0,337 (9)
Дистиллированная вода	1,0	0,79 ± 0,134 (17)	2,07 ± 0,248 (25)***
	Ондансетрон	2,0	0,49 ± 0,098 (8)
Ондансетрон	0,05	0,83 ± 0,087 (10)	2,59 ± 0,320 (10)**
	0,1	1,80 ± 0,284 (9)*	1,58 ± 0,244 (9)
	0,5	1,66 ± 0,487 (10)	2,15 ± 0,366 (10)
		0,81 ± 0,136 (9)	2,66 ± 0,416 (10)**

Примечание. В скобках — число животных. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем; # — $p < 0,05$; ### — $p < 0,001$ по сравнению с соответствующим растворителем.

половой активации. Уровень тестостерона повышался в присутствии самки во всех группах ($p < 0,001$), кроме 8-ОН-ДРАТ и элтопризина ($p > 0,05$). Однофакторный дисперсионный анализ четко показал влияние 8-ОН-ДРАТ и элтопризина на вызванную самкой половую активацию ($F_{7,104} = 4,44$; $p < 0,001$) и отсутствие влияния препаратов на исходный уровень тестостерона ($F_{7,118} = 1,63$; $p > 0,05$) и на группу животных с предварительной блокадой 5-НТ_{1A}-рецепторов р-МППИ ($p > 0,05$).

Из проведенного эксперимента следует, что ингибирующий эффект смешанного агониста 5-НТ_{1A/1B}-рецепторов элтопризина связан со стимуляцией 5-НТ_{1A}-типа рецепторов, поскольку введение селективного агониста 5-НТ_{1B}-рецепторов CGS-12066A существенно не влияло на гормональный ответ ($F_{2,45} = 0,315$; $p > 0,05$) и появление самки вызывало повышение уровня тестостерона в крови, сходное с повышением уровня тестостерона у мышей после введения физиологического раствора ($p < 0,001$, см. таблицу). Подтверждают специфичность вовлечения 5-НТ_{1A}-рецепторов в качестве факторов, ингибирующих активацию гипоталамо-гипофизарно-семенниковой системы, и опыты с предварительным введением антагониста этого типа рецепторов р-МППИ, предотвращавшего ингибирующее влияние 8-ОН-ДРАТ и элтопризина на повышение уровня тестостерона в крови (см. рисунок).

Результаты фармакологического анализа с применением селективного антагониста 5-НТ_{1A}-рецепторов показали, что в условиях возникновения полового возбуждения эти рецепторы не активированы, так как их блокада не влияет на вызываемое рецептивной самкой повышение уровня тестостерона в крови, но предотвращает ингибирующее действие агонистов этого типа рецепторов. Можно предположить, что в естественных условиях активация 5-НТ_{1A}-рецепторов, предотвращающая активирование ГГСК, происходит в состоянии стресса, тревожности и депрессии, в регуляции которых хорошо установлено участие 5-НТ_{1A}-рецепторов [11].

Интересным оказался и факт отсутствия активации ГГСК в ответ на предъявление рецептивной самки после применения смешанного агониста 5-НТ_{1B/2C}-рецепторов TFMPP. Не влияя на исходный уровень гормона ($F_{1,21} = 1,33$; $p > 0,05$), он оказывал ингибирующее действие при половой активации ($F_{1,17} = 16,17$; $p < 0,001$; см. таблицу). Вероятно, свое влияние он опосредует через 5-НТ_{2C}-рецепторы, поскольку 5-НТ_{1B}-рецепторы, по-видимому, не участвуют в регуляции ГГСК при половой активации, что было показано в экспериментах с введением селективного агониста этого типа рецепторов CGS-12066A.

Блокирование активации ГГСК в ответ на предъявление самки происходило и после введения селективного антагониста

5-НТ_{2A}-рецепторов кетансерина (см. таблицу). Эти данные свидетельствуют о вовлечении 5-НТ₂-рецепторов в модуляцию начального этапа полового поведения. Поскольку антагонист этого типа рецепторов оказывал ингибирующее действие, можно полагать, что стимулирующее действие самки на ГГСК самца в определенной степени связано с активацией 5-НТ_{2A}-рецепторов. Важно отметить, что разные подтипы одного и того же 5-НТ₂-типа действуют противоположным образом: через 5-НТ_{2A}-подтип, по-видимому, опосредуется активирующее влияние серотонина на половую активацию, а 5-НТ_{2C}-рецепторы вовлечены в ингибирующие механизмы. Это дает основание предполагать их реципрокное влияние на регуляцию половой активации ГГСК.

Свособразным оказалось влияние антагониста 5-НТ₃-рецепторов ондансетрона (см. таблицу). В дозе 0,5 мг/кг ондансетрон не оказывал влияния ни на исходный уровень тестостерона, ни на активирующее действие самки — уровень тестостерона в периферической крови не отличался от такового у контрольных мышей, которым вводили дистиллированную воду. Тем не менее взаимодействие факторов ($F_{3,69} = 4,65$; $p < 0,01$) при проведении двухфакторного анализа (дозы препарата и присутствие самки за перегородкой) показало разное влияние ондансетрона на уровень гормона в присутствии и в отсутствие самки. Однофакторный дисперсионный анализ выявил влияние препарата на исходный уровень тестостерона ($F_{3,34} = 3,07$; $p < 0,05$) и его отсутствие при предъявлении самки. Повышая исходный уровень гормонов в крови, меньшие дозы ондансетрона одновременно блокировали активирующий эффект рецептивной самки (см. таблицу).

Таким образом, антагонисты и агонисты 5 из 6 изученных подтипов 5-НТ-рецепторов существенно влияли на экспрессию вызываемой рецепторной самкой половой активации самцов. При этом разные типы и даже подтипы одного и того же типа 5-НТ-рецепторов оказывали на индуцируемую рецептивной самкой активацию ГГСК различное, как ингибирующее, так и активирующее, действие. Блокирование активации ГГСК, вызываемое присутствием самки, реализуется, по-видимому, с вовлечением 5-НТ_{1A}- и 5-НТ_{2C}-рецепторов, активация — с участием 5-НТ_{2A}- и 5-НТ₃-типов рецепторов. Эти результаты дают основание полагать существование реципрокной регуляции половой активации самцов, осуществляемой различного типа 5-НТ-рецепторами в пределах серотонинергической системы мозга.

Полученные данные привлекают внимание к агонистам и антагонистам разных типов 5-НТ-рецепторов как к возможным препаратам, которые могут быть использованы для фармакологической коррекции гормональных нарушений половой активации, тем более что некоторые из этих препаратов уже нашли клиническое применение. Так, агонисты 5-НТ_{1A}-рецепторов широко используются при лечении депрессий и тревожности.

Выводы

1. Серотониновые рецепторы вовлечены в регуляцию половой активации самцов мышей.
2. Разные типы и подтипы 5-НТ-рецепторов оказывают различное, как ингибирующее, так и активирующее, действие на вызываемую присутствием рецепторной самки активацию ГГСК самцов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амстиславская Т. Г., Осадчук А. В., Науменко Е. В. // Пробл. эндокринолог. — 1989. — Т. 35, № 6. — С. 63—66.
2. Новиков С. Н. Феромоны и размножение млекопитающих. Л., 1988.
3. Осадчук А. В., Науменко Е. В. // Докл. АН СССР. — 1981. — Т. 258, № 3. — С. 746—749.
4. Попова Н. К., Амстиславская Т. Г., Кучерявый С. А. // Журн. высш. нерв. деят. — 1998. — Т. 48, № 1. — С. 84—90.
5. Ahlenius S., Larsson K., Wijkstrom A. // Eur. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 210, N 2—3. — P. 259—266.
6. Barnes N. M., Sharp T. // Neuropharmacology. — 1999. — Vol. 39, N 8. — P. 1083—1152.
7. Baxter G., Kennett G., Blaney F., Blackburn T. // Trends Pharmacol. Sci. — 1995. — Vol. 16, N 3. — P. 105—110.
8. Griebel G. // Pharmacol. and Ther. — 1995. — Vol. 65. — P. 319—395.
9. Hoyer D., Clarke D. E., Fozard J. R. et al. // Pharmacol. Rev. — 1994. — Vol. 46, N 2. — P. 157—200.
10. Kung M. P., Frederick D., Mu M. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1995. — Vol. 272. — P. 429—437.

11. Kurtz N. // Serotonin 1A Receptors in Depression and Anxiety / Eds S. M. Stahl et al. — New York, 1992. — P. 163—170.
 12. Naumenko E. V., Amstislavskaya T. G., Osadchuk A. V. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 97. — P. 1—12.
 13. Neale R. F., Fallon S., Boyar W. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1987. — Vol. 136. — P. 1—9.

14. Rodriguez M., Castro R., Hernandez G., Mas M. // Physiol. Behav. — 1984. — Vol. 33, N 1. — P. 5.
 15. Steinbusch H. W. M., Nieuwenhuys R. // Serotonin: Current Aspects of neurochemistry and Function / Eds B. Haber et al. — New York, 1981.

Поступила 19.11.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003
 УДК 616-002-092:612.017.1]-02:613.863]-092.9

С. В. Гейн, Т. А. Симоненко, С. П. Тендрякова

ВЛИЯНИЕ РОТАЦИОННОГО СТРЕССА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА. РОЛЬ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Лаборатории электронной микроскопии и радиоизотопных исследований (зав. — канд. биол. наук Н. С. Чурилова) и экологической иммунологии (зав. — проф. Н. Н. Кеворков) Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, Пермь. Кафедра микробиологии и иммунологии (зав. — акад. РАН В. А. Черешнев) Пермского государственного университета

В эксперименте на беспородных мышцах-самцах изучено влияние блокады δ-, μ-, κ-опиатных рецепторов в модели ротационного стресса на антителообразование, гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) изменение числа антителообразующих (АОК) и ядросодержащих клеток лимфатических узлов и селезенки при локальной форме иммунного ответа. Выявлено, что ротационный стресс приводил к слабовыраженному угнетению иммунного воспаления при ГЗТ, значительному увеличению числа АОК и ядросодержащих клеток в регионарных лимфатических узлах без изменения титра антител в периферической крови. Блокада δ-, μ-, κ-опиоидных рецепторов налоксоном отменяла эти эффекты стресса. Высказано предположение о том, что отмена стимулирующего влияния ротационного стресса на количество АОК и депрессии ГЗТ может быть связана с блокадой эффектов β-эндорфина и мет-энкефалина, действующих преимущественно через стимуляцию δ-рецепторов.

Experiments on non-inbred male mice used a model of rotational stress to examine the impact of δ-, μ- κ-opiate receptor blockade on antibody formation, delayed-type hypersensitivity (DTH), changes in the count of antibody-forming cells (AFC) and nucleated cells of lymph nodes and spleen during a local immune response. Rotational stress was found to cause a slightly pronounced inhibition of immune inflammation in DTH, a considerable increase in the count of AFC and nucleated cells in the regional lymph nodes, without changing the titers of antibodies from peripheral blood. Naloxone blockade of δ-, μ- κ-opiate receptors abolished these effects of stress. It has been suggested that abolishment of the promoting effect of rotational stress on the count of AFC and on the depression of DTH may be associated with the blockade of effects of β-endorphin and met-enkephalin that act predominantly via stimulation of δ-receptors.

Эндогенные опиоидные пептиды, такие как α-, β-, γ-эндорфины, лей- и метэнкефалины, а также некоторые продукты их эндогенного протеолиза играют важную роль в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы [1, 4, 12, 14, 15]. Влияние этих соединений на функции иммунокомпетентных клеток реализуется через различные типы опиоидных рецепторов [1, 10, 12, 14]. В последние годы большое внимание уделя-

ется изучению стрессзависимых эффектов опиоидных пептидов. Данные литературы, касающиеся этого вопроса, неоднозначны и противоречивы. Большинство авторов склоняются к мнению о том, что опиоидная система является стресслимитирующей [4, 6—8], однако есть данные, свидетельствующие об участии опиоидных пептидов в патогенезе стрессорных повреждений [5]. В разных моделях стресса выраженность иммунных

Таблица 1

Изменение числа АОК и количества ядросодержащих клеток (ЯСК) в органах лимфомеллоидного комплекса на 5-й день иммунного ответа при ротационном стрессе, стрессе на фоне блокады δ-, μ-, κ-опиатных рецепторов и изолированном введении налоксона

Группа животных	Экспериментальное воздействие	Число животных	Селезенка		Правый лимфатический узел			Левый лимфатический узел	
			число ЯСК на орган, · 10 ⁶	log ₁₀ числа АОК на орган	число ЯСК на орган, · 10 ⁶	индекс изменения числа ЯСК, %	log ₁₀ числа АОК на орган	число ЯСК на орган, · 10 ⁶	log ₁₀ числа АОК на орган
1-я	Контроль	10	292,2 ± 43,15	1,75 ± 0,48 (57)	13,9 ± 1,19	291,14 ± 58,29	2,69 ± 0,14 (490)	4,28 ± 0,71	0,7 ± 0,2 (5)
2-я	Стресс	10	310,56 ± 22,53	2,16 ± 0,49 (145)	17,82 ± 2,61**	367,65 ± 73,49	3,33 ± 0,15* (2142)	4,14 ± 0,57	0,69 ± 0,24 (4,7)
3-я	Стресс+ налоксон	10	346,2 ± 29,99	2,24 ± 0,51 (175)	11,42 ± 1,67	216,57 ± 20,7	2,97 ± 0,2 (945)	3,68 ± 0,52	0,41 ± 0,19 (2,6)
4-я	Налоксон	9	344,67 ± 46,39	1,81 ± 0,58 (64)	14,11 ± 1,71	407,65 ± 61,01	2,89 ± 0,26 (783)	3,56 ± 0,76	0,26 ± 0,1 (1,8)

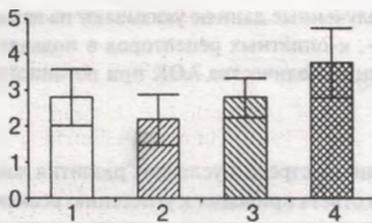
При м е ч а н и е . * — p < 0,05 по непарному t-критерию Стьюдента по отношению к контрольной группе; ** — p < 0,05 по непарному t-критерию Стьюдента по отношению к 3-й группе.

Индекс изменения числа ЯСК рассчитывали по формуле

$$\text{Индекс} = \frac{A - B}{B} \cdot 100\%$$

где A — число ЯСК в регионарном (правом подколенном) лимфатическом узле, B — число ЯСК в отдаленном (левом подколенном) лимфатическом узле.

В скобках указана средняя геометрическая (антилогарифм из средней арифметической log₁₀ числа АОК) числа АОК.



Изменения титра антител к нативным эритроцитам барана. По оси ординат — \log_2 титра антител; по оси абсцисс — группа животных.

реакций, индуцируемых опиоидами, определяется силой, продолжительностью, характером и интенсивностью воздействия стрессорного фактора, концентрацией пептидных гормонов и опиоидов, взаимодействием опиоидных пептидов с тем или иным типом рецепторов, а также возможностью неспецифического взаимодействия [4, 15].

Цель данной работы — исследование влияния блокады δ -, μ -, κ -опиатных рецепторов при ротационном стрессе на показатели клеточно-опосредованного, гуморального иммунитета в условиях развития локальной формы иммунного ответа.

Материалы и методы

Для экспериментального моделирования стресса использовали одночасовую ротационную модель [9]. Участие δ -, μ -, κ -опиатных рецепторов в стрессорных изменениях показателей клеточного и гуморального иммунитета исследовали в условиях их блокады налоксоном гидрохлоридом. Эксперимент проведен на 40 беспородных мышках-самцах. Животных разделили на 4 группы: 1-я — контрольная, 2-я — часовой ротационный стресс, 3-я — часовой ротационный стресс на фоне блокады δ -, μ -, κ -опиатных рецепторов налоксоном, 4-я — введение только налоксона. Налоксона гидрохлорид вводили животным подкожно однократно в дозе 0,2 мг/кг массы тела за 20 мин до ротации. При выборе дозы и схемы введения налоксона гидрохлорида учитывали результаты ранее проведенных исследований [3]. После окончания ротации всех животных иммунизировали эритроцитами барана под кожу правой стопы (10^8 клеток в 0,02 мл среды 199). Разрешающую дозу эритроцитов барана (в опытную стопу — 10^9 клеток в 0,02 мл среды 199, в контрольную стопу — 0,02 мл среды 199) вводили на 4-е сутки. На 5-е сутки эксперимента проводили оценку выраженности гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа, изменения клеточности

регионарного (правого), контралатерального (левого) лимфатических узлов и селезенки.

Интенсивность гуморального ответа на эритроциты барана оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК) методом локального гемолиза в геле агарозы [11] и титру антител в периферической крови с помощью реакции активной геммагглютинации.

Выраженность иммунного воспаления при гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) оценивали через 24 ч после разрешающей инъекции антигена путем регистрации толщины и массы опытной и контрольной стопы.

Статистический анализ результатов проводили с использованием непарного *t*-критерия Стьюдента. Результаты в таблицах и на рисунке представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение

Выраженность гуморального иммунного ответа оценивали по титру антител в плазме крови и числу АОК в регионарном и контралатеральном лимфатических узлах, селезенке (табл. 1). Изменение числа АОК в различных отделах иммунной системы у животных контрольной группы свидетельствует о развитии преимущественно локальной формы иммунного ответа. Наибольший уровень АОК был зарегистрирован в правом подкожном лимфатическом узле, незначительное повышение их количества зафиксировано в селезенке, в то время как в левом лимфатическом узле был выявлен фактически фоновый уровень АОК. Среднее число АОК в селезенке оказалось в среднем в 500 раз меньше, чем при системном иммунном ответе [2]. Как видно из рисунка, при стрессе имела место тенденция к снижению титра антител к эритроцитам барана в периферической крови, однако статистически значимых различий в уровне антител у животных разных групп выявить не удалось. Таким образом, при использованной схеме иммунизации развивалась локальная форма иммунного ответа со значительным увеличением числа АОК только в регионарных лимфатических узлах. Межгрупповых различий уровня АОК в селезенке и отдаленном лимфатическом узле не выявлено. Стресс приводил к статистически достоверному увеличению числа АОК в правом лимфатическом узле у животных 2-й группы по сравнению с контрольной. В 3-й группе при стрессе на фоне блокады δ -, μ -, κ -опиатных рецепторов наблюдали отсутствие стимулирующего влияния стресса на гуморальный иммунный ответ (показатели статистически значимо не отличались от контрольной группы). Изолированное введение налоксона гидрохлорида на количество АОК влияния не оказывало.

Таблица 2

Изменения выраженности иммунного воспаления при реакции ГЗТ на 5-е сутки иммунного ответа при ротационном стрессе, стрессе на фоне блокады μ -, δ -, κ -опиатных рецепторов и изолированном введении налоксона

Группа животных	Экспериментальное воздействие	Число животных	Интенсивность иммунного воспаления			
			по толщине стопы		по массе стопы	
			разница, мм	индекс реакции, %	разница, мг	индекс реакции, %
1-я	Контроль	10	0,99 ± 0,11	45,78 ± 6,38	41,7 ± 6,18	28,17 ± 4,41
2-я	Стресс	10	0,7 ± 0,09*	29,82 ± 3,86*	54,15 ± 5,83	36,94 ± 3,93
3-я	Стресс+налоксон	10	1,02 ± 0,22	46,02 ± 10,26	54,15 ± 5,83	30,84 ± 6,95
4-я	Налоксон	9	0,97 ± 0,22	45,62 ± 12,58	58,67 ± 11,55	37,48 ± 7,95

Примечание. Индекс реакции (ИР) рассчитывали по формуле

$$\text{ИР} = \frac{P_o - P_k}{P_k} \cdot 100\%$$

где P_o — показатели массы и толщины в опытной конечности; P_k — то же в контрольной конечности.

* — $p < 0,05$ по непарному *t*-критерию Стьюдента по отношению к контрольной группе.

При стрессе у животных 2-й группы наблюдали статистически значимое увеличение числа ЯСК в регионарном лимфатическом узле по сравнению с таковым у животных 3-й группы. Поскольку статистически достоверных различий между 1-й и 3-й группами выявлено не было, можно говорить о том, что блокада δ -, μ -, κ -опиатных рецепторов налоксоном нивелировала увеличение клеточности правых лимфатических узлов по сравнению со стрессированными животными (2-я группа).

На 5-е сутки эксперимента у животных контрольной группы развивалась выраженная реакция ГЗТ, оценку которой проводили по выраженности локального иммунного воспаления (в табл. 2 она представлена в виде индекса реакции, оцениваемого по изменению размера или массы стопы). Стресс приводил к статистически достоверному снижению выраженности иммунного воспаления по сравнению с контрольной группой по индексу размера, но не по индексу массы. В 3-й группе выраженность ГЗТ статистически достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе по показателю индекса как размера, так и массы, что указывает на отмену иммунодепрессивного эффекта стресса налоксоном. Показатели 4-й группы статистически достоверно не отличались от контроля.

В целом представленные выше результаты свидетельствуют о важной роли δ -, μ -, κ -опиатных рецепторов в развитии иммунодепрессии клеточного звена иммунитета и стимуляции гуморального звена при ротационном стрессе. Известно, что в зависимости от вида стрессорного воздействия реакция опиоидной системы может значительно варьировать — от ярко выраженной при травме и гипертермии до отсутствующей при холодовом стрессе [13]. По данным литературы, концентрация опиоидных пептидов, в частности β -эндорфина, может повышаться в разной степени при различных стрессорных воздействиях; наиболее значительное увеличение его уровня в плазме крови было зарегистрировано при болевом, тепловом, а также операционном стрессе [4]. N-концевой пентапептид β -эндорфина метэнкефалин обладает выраженным сродством к δ -опиоидным рецепторам, и его иммуномодулирующее действие и по характеру и по силе сходно с эффектами β -эндорфина. β -эндорфин в низких концентрациях (10^{-11} — 10^{-13} М) стимулирует антителообразование, снижает экспрессию CD₂ на T-лимфоцитах, а метэнкефалин в концентрации 5 мкг/кг угнетает реакцию ГЗТ [1, 12]. Поскольку одночасовая ротация по степени гормональных сдвигов не столь интенсивный стрессор, как, например, травма или хирургическое вмешательство, то с определенной осторожностью можно предположить, что уровень опиоидов при ротации не достигает своих пиковых значений. На наш взгляд, отмена стимулирующего влияния ротационного стресса на количество АОК и депрессии ГЗТ может быть связана с блокадой эффектов β -эндорфина и метэнкефалина, действующих преимущественно через стимуляцию δ -рецепторов.

В целом полученные данные указывают на важную роль стимуляции δ -, μ -, κ -опиатных рецепторов в подавлении реакции ГЗТ и повышении количества АОК при ротационном стрессе.

Выводы

1. Ротационный стресс в условиях развития локальной формы иммунного ответа приводил к угнетению реакции ГЗТ и стимуляции гуморального иммунного ответа в регионарных лимфатических узлах.

2. Блокада δ -, μ -, κ -опиатных рецепторов налоксоном отменяла эти эффекты стресса, что указывает на вовлеченность опиоидных механизмов в регуляцию иммунных реакций при ротационном стрессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета / Кеворков Н. Н., Шилов Ю. И., Ширшев С. В., Черешнев В. А. — Екатеринбург, 1993.
2. Зозуля А. А., Пшеничкин С. Ф. // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Сер.: Иммунология. — 1990. — Т. 25. — С. 48—120.
3. Кирилина Е. А., Захарова Е. А., Михайлова А. А., Василенко А. М. // Бюл. эксп. биол. — 1990. — Т. 109, № 3. — С. 68—70.
4. Корнева Е. А., Шхинек Э. К. Гормоны и иммунная система. — М., 1988.
5. Крыжановский Г. Н. // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 8. — С. 3—12.
6. Кулинский В. И., Ольховский И. А. // Успехи соврем. биол. — 1992. — Т. 112, вып. 5 (6). — С. 697—714.
7. Ляшев Ю. Д. // Иммунология. — 2000. — № 6. — С. 22—24.
8. Меерсон Ф. З., Пшеничникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физической нагрузке. — М., 1988.
9. Фомичева Е. Е., Рыбакина Е. Г. // Рос. физиол. журн. 1998. — Т. 84, № 8. — С. 747—753.
10. Harrison L. M., Kastin A. J., Zadina J. E. // Peptides. — 1998. — Vol. 19, N 9. — P. 1603—1630.
11. Jerne N. K., Nordin A. A. // Science. — 1963. — Vol. 140, N 3365. — P. 405.
12. Madden K. S., Felten D. L. // Physiol. Rev. — 1995. — Vol. 75, N 1. — P. 77—106.
13. O'Connor P., Chipkin R. E. // Life Sci. — 1984. — Vol. 35, N 6. — P. 631—639.
14. Salzet M., Vieau D., Day R. // Trends Neurosci. — 2000. — Vol. 23, N 11. — P. 550—555.
15. Vaccarino A. L., Kastin A. J. // Peptides. — 2000. — Vol. 21. — P. 1975—2034.

Поступила 17.07.01

◆ ОБЗОР

© Е. Н. ГРИНЕВА, 2003

УДК 616.441-006-07

Е. Н. Гринева

УЗЛОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ. ДИАГНОСТИКА И ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Центр эндокринологии

Узлом щитовидной железы (ЩЖ) обычно называют образование, выявленное в ней при осмотре и/или пальпации, последним может проявляться любая ее патология, а также некоторые нетиреоидные болезни [1, 10, 22, 39]. Подавляющее большинство узловых образований ЩЖ — доброкачественные. Злокачественные образования составляют лишь небольшую часть всех узлов, однако существующие до сих пор трудности в их выявлении заставляют многих врачей выполнять хирургическую операцию с диагностической целью. Между тем умелое использование и правильная интерпретация имеющихся диагностических тестов оценки узловых образований ЩЖ позволяют выбрать правильную тактику и избежать ненужного оперативного вмешательства.

Эпидемиология узлового зоба

Как известно, выявляемость узлов в ЩЖ зависит от метода исследования. Так, при пальпации ЩЖ узлы обнаруживают у 4—6% населения в районах с достаточным содержанием йода в пище и воде, в зонах зобной эндемии распространенность их несколько выше [1, 4, 9]. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЩЖ частота выявления не диагностированных ранее узлов у взрослых составляет 13—40% [9, 14], причем нередко выявляют несколько узлов. Наконец, при аутопсии лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний, узлы в ЩЖ находят более чем у половины людей [7]. Узловые образования в ЩЖ значительно чаще обнаруживают у женщин, чем у мужчин [10, 34], и частота их увеличивается с возрастом [7]. Рак ЩЖ, распространенность которого составляет 1—3 на 100 000 человек, встречается среди онкологических заболеваний достаточно редко [42]. Простой подсчет встречаемости рака ЩЖ среди узловых образований показывает, что менее чем 1 (5%) узел из 20 потенциально злокачествен. Следует заметить, что вопреки существовавшему длительное время мнению о значительно более низкой частоте рака в многоузловом зобе, показано, что распространенность его лишь незначительно уступает таковой среди одиночных узлов [5, 32, 34].

Анамнез и физикальное обследование

Выявить рак ЩЖ на основании только данных анамнеза и физикального обследования довольно сложно. Это связано с тем, что большинство злокачественных опухолей ЩЖ относятся к высокодифференцированным и ничем не отличаются от доброкачественных узлов ЩЖ. Такие общепринятые критерии злокачественности, как быстрый рост узла и плотная консистенция, мало помогают в дифференциальной диагностике доброкачественных заболеваний и рака ЩЖ. Так, с одной стороны, быстрый рост узла часто наблюдают при кровоизлиянии в аденому, а у лиц с тиреоидитом Хашимото в ЩЖ обнаруживают плотные узлы, с другой — злокачественный узел может быть мягким при пальпации и длительно существовать в ЩЖ без признаков роста [1]. Такие критерии злокачественности узла, как отсутствие смещаемости при глотании, охриплость голоса, увеличение регионарных лимфатических узлов, являются более специфичными, однако встречаются крайне редко [1]. Между тем клинические данные следует обязательно учитывать при оценке узловых образований ЩЖ, и прежде всего те из них, которые указывают на высокий риск злокачественности данного узла, а именно, возраст больного старше 60 лет и моложе 20 лет, мужской пол, облучение области головы и шеи в анамнезе, размер узла, превышающий 4 см [22].

Радионуклидное сканирование и УЗИ

В настоящее время сканирование не имеет существенного значения в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных узловых образований. Несмотря на то что на сканограмме рак ЩЖ выглядит как нефункционирующий или "холодный" узел, большинство "холодных" узлов при гистологическом исследовании оказываются коллоидными, рак среди них обнаруживают в 15—20% наблюдений [41]. С другой стороны, описаны случаи выявления рака в функционирующих, "теплых" и гиперфункционирующих, "горячих" узлах [28]. Многие авторы используют сканирование в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей ЩЖ, выявляя среди последних так называемые автономно функционирующие узлы: токсическую и претоксическую аденомы, которые, как известно, активно захватывают изотоп и на сканограмме выглядят соответственно функционирующим и гиперфункционирующим узлами [12, 23].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография — методы дорогостоящие и не имеющие значительных преимуществ перед традиционными диагностическими тестами — могут быть использованы для выявления загрудинного зоба и в некоторых случаях — метастазов опухолей [46].

В последние годы широкое распространение в диагностике заболеваний ЩЖ получило УЗИ. Метод позволяет оценить размеры, структуру ЩЖ и узлов в ней, обнаружить непальпируемые узлы [1, 14]. Однако в выявлении злокачественных опухолей ЩЖ его возможности ограничены [1, 8]. Несмотря на то что большинство раков ЩЖ выглядят как гипозоногенные солидные образования, многие доброкачественные узлы имеют идентичные характеристики [23]. С другой стороны, часть раков может иметь смешанный или кистозный ультразвуковой образец, традиционно считавшийся признаком доброкачественности [17, 18]. Определенное диагностическое значение имеют кальцификаты, обнаруживаемые при УЗИ ЩЖ: периферическая кальцификация свидетельствует о доброкачественности узла, в то время как выявление микрокальцификатов в его центре подозрительно на злокачественные изменения [24].

При помощи цветной доплеровской сонографии показано значительное увеличение кровотока в карциномах вследствие повышенной их васкуляризации, однако в гиперфункционирующих узлах кровоток также увеличен, следовательно, этот признак не может служить в качестве дифференциально-диагностического [24].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)

ТАБ является сегодня, пожалуй, единственным реальным методом диагностики узловых образований ЩЖ и отбора больных для хирургического вмешательства [2, 10, 16, 22, 23]. Метод технически прост, воспроизводим, не требует дорогостоящего оборудования и обладает высокой точностью в случае, если пункция выполнена врачом, имеющим навык, а цитологическое исследование — опытным морфологом [10, 21, 22, 36]. Введение ее в практику большинства медицинских центров позволило сократить число операций на 50%, увеличив в то же время выявляемость рака ЩЖ вдвое [26]. Обычно пунктируют только пальпируемые узлы; непальпируемые, диаметром, как правило, меньше 1—1,5 см, рекомендуют наблюдать [22, 23, 35]. Узел, размер которого превышает 3,5—4 см, необходимо пунктировать в нескольких местах [22]. Процедура не имеет серьезных осложнений. Описаны лишь случаи образования гематомы, прокола трахеи, а также испытываемые пациентом болевые ощущения [36, 37]. Большинство врачей при выполнении ТАБ обходятся без анестезии [10, 37].

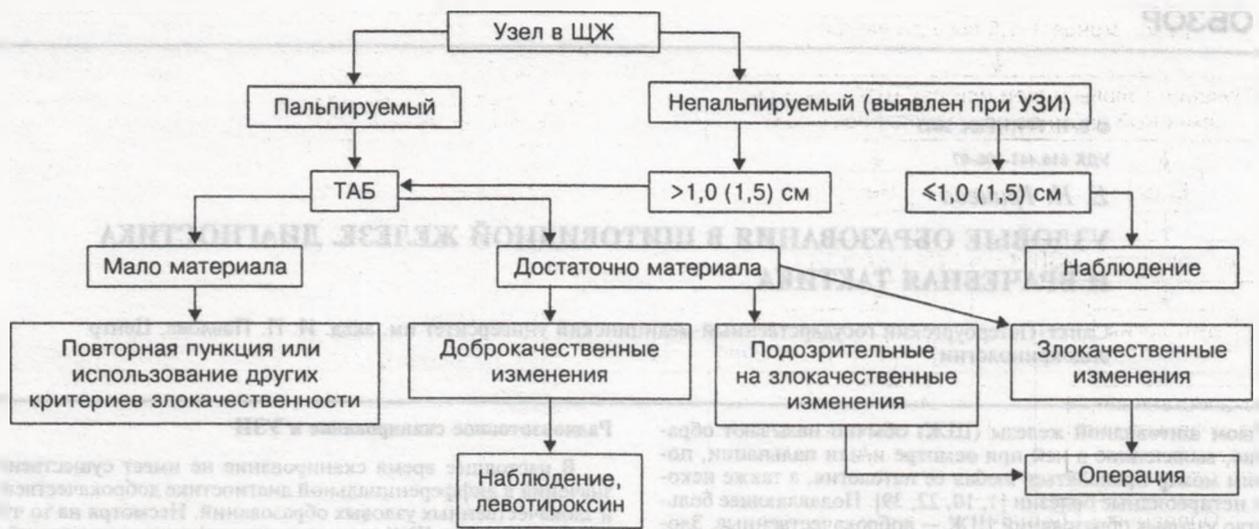


Рис. 1. Диагностический и тактический алгоритм при выявлении узла в ЩЖ.

Морфологический материал, полученный при ТАБ, принято делить на 4 категории: 1) доброкачественные изменения; 2) злокачественные изменения; 3) изменения, подозрительные на злокачественные; 4) недостаточный для цитологического исследования материал [10, 21, 22, 36, 37].

Доброкачественные изменения включают в себя коллоидный зоб, тиреоидиты и нормальную ЩЖ. По данным разных авторов, частота выявления доброкачественных изменений в узловых образованиях ЩЖ колеблется от 53 до 90%, составляя в среднем 70% [10]. Больных с доброкачественными цитологическими изменениями в ЩЖ наблюдают или подвергают консервативной терапии [6, 23, 44].

Злокачественные изменения обнаруживают в среднем у 4% (1–10%) больных [10, 22]. Папиллярный рак — самая частая злокачественная опухоль ЩЖ — легко диагностируется с помощью ТАБ. Другие раки (медуллярный, анапластический), а также лимфома и метастатическое поражение ЩЖ, встречаются реже. Выявление при цитологическом исследовании узла ЩЖ злокачественных изменений является показанием к хирургическому вмешательству.

В группу подозрительных или неопределенных изменений обычно включают фолликулярные и гюртлечеточные опухоли ЩЖ. Выделение этой группы свидетельствует об ограниченных возможностях ТАБ в диагностике некоторых новообразований ЩЖ. Как известно, фолликулярной аденомой называют опухоль фолликулярного строения без признаков инвазии капсулы и/или сосудов [19]. Таким образом, на основании цитологического исследования нельзя отличить фолликулярную аденому от фолликулярного рака. Именно поэтому их объединяют в одну цитологическую категорию — фолликулярную опухоль [11, 16, 30, 39, 40]. С гюртлечеточными неоплазмами поступают аналогичным образом по той же самой причине [3, 25, 29, 31, 37, 38, 43].

Подозрительные или неопределенные изменения выявляют в среднем у 10% (5–23%) больных [10, 22]. В связи с высокой частотой встречаемости в этой группе рака ЩЖ (около 20%) [10, 21, 22] большинство специалистов рекомендуют их удаление [10, 12, 21, 22, 45]. В какой-то степени в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей помогает сканирование ЩЖ и определение сывороточной концентрации тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) высокочувствительным методом. Выявление сниженного уровня ТТГ (< 0,1 мМЕ/л) и гиперфункционирующего узла на сканограмме позволяет с высокой вероятностью исключить его злокачественную природу [15, 44, 45] и использовать в лечении таких узлов нехирургические методы.

В последние годы появились данные об использовании клеточных маркеров злокачественности в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей ЩЖ. Так, показано, что клетки фолликулярной карциномы в отличие от доброкачественных фолликулярных опухолей экспрессируют на своей поверхности CD 44v [20]. Галектин-3 (Galectin-3) был определен как другой важный дифференциально-диагностический признак: его обнаруживали в 5 из 5 случаев фолликулярных раков ЩЖ и ни в одной из 12 случаев фолликулярных аденом [20, 27].

Возможно, использование новых методов оценки злокачественности клетки в аспирате будет способствовать расширению возможностей ТАБ.

К факторам, ограничивающим возможности ТАБ, относят также случаи получения недостаточного для цитологического исследования материала. Нерепрезентативные аспираты обнаруживают у 15–20% больных [10, 21, 22]. Безусловно, качество морфологического материала зависит от опыта врача, выполняющего ТАБ. Однако, как показано многими исследователями, недостаточными аспираты чаще всего бывают при пункции кистозно-измененных и хорошо кровоснабжаемых узлов [22, 37]. Несмотря на то что дегенеративно-дистрофические изменения с образованием кист являются характерным признаком длительно существующего узлового коллоидного зоба [7], частота встречаемости папиллярного рака в таких узлах составляет, по некоторым данным, 20% [18]. Для получения диагностических клеток (тироцитов, опухолевых) рекомендуют выполнение повторной пункции. Следует также пунктировать сохраняющиеся после эвакуации жидкости узлы и обнаруживаемые при УЗИ солидные структуры, так как вероятность получения адекватного морфологического материала в этих случаях увеличивается [22]. Если же при повторных пункциях вновь получают только жидкость, т. е. цитологическое заключение определяет узел как "содержимое кисты", его рекомендуют оперировать [18, 33].

Анализ данных литературы показывает, что даже при наличии факторов, ограничивающих сегодня возможности ТАБ, метод обладает наибольшей по сравнению с другими диагностическими тестами чувствительностью (65–98%, в среднем 83%) и специфичностью (72–100%, в среднем 92%) [10, 22]. Процент



Рис. 2. Тактический алгоритм при цитологическом диагнозе "фолликулярная опухоль".



Рис. 3. Тактический алгоритм при узлах ЩЖ размером менее 1—1,5 см.

ложноотрицательных результатов варьирует от 4 до 11 (в среднем 5%), ложноположительных — от 0 до 10 (в среднем 3%) [10, 21, 22].

Широкое внедрение в медицинскую практику таких методов визуализации, как УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография шеи, привело к довольно частому случайному выявлению непальпируемых узлов ЩЖ, размер которых обычно не превышает 1,5 см (тиреоидные инсидентомы). Сегодня не существует единого мнения о ведении таких узлов, однако имеются доказательства низкого риска их злокачественности. Так, G. Tap и H. Gharib (1997) проанализировали большое количество работ, посвященных случайно выявленным образованиям, ЩЖ, и обнаружили, что при частоте встречаемости узлов от 30 до 60% риск злокачественности последних варьировал от 0,45 до 13%, причем размер большинства злокачественных узлов превышал 1—1,5 см [41]. Анализ упомянутых выше работ и собственных данных позволил авторам предложить ультразвуковые признаки злокачественности узлов ЩЖ: гипоэхогенный ультразвуковой образец, признаки роста узла за капсулу, неровный контур узла, кальцификация узла [23]. Наличие этих ультразвуковых критериев, как и сведения в анамнезе об облучении области головы и шеи, указания на медуллярный рак у родственников, считают показанием к пункции случайно выявленных узлов ЩЖ.

Диагностический алгоритм при выявлении узла в ЩЖ

Любой узел в ЩЖ, размер которого превышает 1 см (1,5 см) требует обязательного дополнительного обследования (рис. 1). Его обычно рекомендуют начинать с ТАБ. Больного с доброкачественными по данным цитологического исследования изменениями наблюдают или подвергают консервативной терапии. В случае получения заключения о злокачественных изменениях больному выполняют хирургическую операцию. Если ответ цитологического исследования "фолликулярная опухоль", пациенту определяют сывороточную концентрацию ТТГ высокочувствительным методом или делают сканирование ЩЖ для исключения автономно функционирующего узла (токсической и претоксической аденомы) (рис. 2). При наличии последних больному могут быть рекомендованы лечение радиоактивным йодом или спиртовая деструкция как альтернатива хирургическому лечению [13, 23]. Все остальные подозрительные по данным ТАБ опухоли рекомендуют подвергать хирургической операции из-за невозможности исключить рак ЩЖ другим способом. При получении нерепрезентативного морфологического материала пункцию повторяют, обычно под контролем УЗИ. Если материал вновь оказался недостаточным для исследования, риск злокачественности узла оценивают, используя указанные выше клинические критерии. Узел, размер которого не превышает 1—1,5 см, большинство авторов не рекомендуют пунктировать, ТАБ показана только при подозрении на злокачественный характер (рис. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Aschcraft M. W., Van Herle A. J. // *Head Neck Surg.* — 1981. — Vol. 3. — P. 216—230.
2. Aschcraft M. W., Van Herle A. J. // *Ibid.* — P. 297—322.
3. Azadian A., Rosen I. B., Walfish P. G., Asa S. L. // *Surgery.* — 1995. — Vol. 118. — P. 711—715.
4. Belfiore A., La Rosa G. L., Padova G. et al. // *Cancer.* — 1987/ — Vol. 60. — P. 3096—3102.
5. Belfiore A., La Rosa C. L., La Porta et al. // *Am. J. Med.* — 1992. — Vol. 93. — P. 363—369.
6. Bennedbaek F. N., Hegedus L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2493—2498.
7. Bisi H., Fernandes V. S. O., Asato de Camargo R. Y. et al. // *Cancer.* — 1989. — Vol. 64. — P. 1888—1893.
8. Blum M., Goldman A. B., Herskovic A., Hernberg J. // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — Vol. 287. — P. 1164—1169.
9. Brander A., Vikinkoski P., Nickels J. et al. // 1991. — Vol. 181. — P. 683—687.
10. Burch H. B. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 24. — P. 663—703.
11. Busenius A. E., Oertel Y. // *Diagn. Cytopathol.* — 1993. — Vol. 9. — P. 581—589.
12. Caffrey T. V. // *Cancer Control.* — 2000. — Vol. 7. — P. 223—229.
13. Carpi A., Nicolini A., Sagripanti A. // *Am. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 22. — P. 499—504.
14. Carroll B. A. // *Am. J. Roentgenol.* — 1982. — Vol. 138. — P. 499—501.
15. Castro M. R., Gharib H. // *Postgrad. Med.* — 2000. — Vol. 107. — P. 113—124.
16. Cibas E. S., Ducatman B. S. *Cytology. Diagnostic Principles and Clinical Correlates.* WB Saunders Company. A Division of Harcourt Brace Company. — Philadelphia et al., 1996. — P. 217—242.
17. Crile G. J. // 1966. — Vol. 59. — P. 210—212.
18. de los Santos E. T., Keyhani-Rofagha S., Cunningham J. J., Mazzaferri E. L. // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150. — P. 1422—1427.
19. Droese M. *Cytological Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland.* — Stuttgart: New York, 1980. — P. 1—257.
20. Gasbarri A., Martegani M. P., Del Prete F. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 3494—3502.
21. Gharib H., Goellner J. R., Jonson D. A. // *Clin. Lab. Med.* — 1993. — Vol. 13. — P. 699—709.
22. Gharib H. // *Mayo Clin. Proc.* — 1994. — Vol. 69. — P. 44—49.
23. Gharib H. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1997. — Vol. 26. — P. 777—780.
24. Giuffrida D., Gharib H. // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 99. — P. 642—650.
25. Gonzales J. L., Wang H. H., Ducatman B. S. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1993. — Vol. 100. — P. 231—235.
26. Hall T. L., Layfield L. J., Philippe A., Rosental D. L. // *Cancer.* — 1989. — Vol. 63. — P. 718—725.
27. Inohara H., Honjo Y., Yoshii T. et al. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 85. — P. 2475—2484.
28. Khan O., Ell P. J., MacLennan K. A. et al. *Postgrad. Med. J.* — 1981. — Vol. 57. — P. 172—175.
29. Kini S. R., Miller J. M., Hamburger J. I. // *Acta Cytol.* — 1981. — Vol. 25. — P. 647—652.
30. Kini S. R., Miller J. M., Hamburger J. // *Diagn. Cytopathol.* — 1985. — Vol. 1. — P. 123—132.
31. Kung I. T. M. // *Acta Cytol.* — 1990. — Vol. 34. — P. 345—349.
32. Mc Call A., Jarosz H. et al. // *Surgery.* — 1986. — Vol. 100. — P. 1128—1131.
33. McHenry C. R., Sludarczyk S. J., Khiyami A. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 126. — P. 1167—1171.
34. Mazzaferri E. L. // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 553—565.
35. Meier C. A. // *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 14. — P. 559—575.
36. Oertel Y. C. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1996. — Vol. 25. — P. 61—69.
37. Orell S. R., Phillips J. // *Monograph. Clin. Cytol.* — 1997. — Vol. 14. — P. 1—205.
38. Pambuccian S. E., Becker R. L., Ali S. Z. // *Acta Cytol.* — 1997. — Vol. 41. — P. 197—208.
39. Rojeski M. T., Garib H. // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 313. — P. 428.

40. Schlinkert R. T., van Heerden J. A., Goellner R. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 913—916.
 41. Tan G. H., Gharib H. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 226—231.
 42. Van Herl A. J., Rich P., Ljung B.-M. E. et al. // Ibid. — 1982. — Vol. 96. — P. 221—232.
 43. Vander J. B., Gaston E. A., Dawber T. R. // Ibid. — 1968. — Vol. 69. — P. 537—540.
 44. Vodanovic S., Crepinko I., Smoje J. // Acta Cytol. — 1993. — Vol. 37. — P. 317—322.
 45. Wong C. K. M., Wheeler M. H. // Wld J. Surg. — 2000. — Vol. 24. — P. 934—941.
 46. Youserm D. M., Huang F., Loevner L. A. et al. // Am. J. Neuroradiol. — 1997. — Vol. 18. — P. 1423—1428.

Поступила 27.12.01

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 2003 г.

Дискуссия

Касаткина Э. П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства. К вопросу о целесообразности лечения зоба на стадии клинического эутиреоза 2, 3—7

Клиническая эндокринология

- Антонова К. В., Недосугова Л. В., Балаболкин М. И., Коновалова Г. Г., Лисина М. О., Ланкин В. З. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 2, 51—54
 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, 3—6
 Болотова Н. В., Аверьянов А. П., Лазебникова С. В., Дронова Е. Г. Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением 4, 22—26
 Бондарь И. А., Климонтов В. В., Королева Е. А., Желтова Л. И. Суточная динамика артериального давления у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией 5, 5—10
 Бородина О. В., Одуд Е. А., Тимофеев А. В., Касаткина Э. П. Особенности секреции лептина у детей и подростков с ожирением 5, 20—23
 Бородина О. В., Одуд Е. А., Тимофеев А. В., Жулева Л. Ю., Касаткина Э. П. Оценка инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением 6, 8—11
 Васина Л. В., Митрейкин В. Ф., Петрищев Н. Н. Гемостатические свойства эндотелия при диффузном токсическом зобе 5, 39—41
 Власова И. С., Беркетова Т. Ю., Мельниченко Г. А. Изменение минеральной плотности костной ткани у пациентов с тиреотоксикозом 3, 9—14
 Воронцов А. В., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы у больных с истинным преждевременным половым развитием 1, 32—36
 Гончаров Н. П., Добрачева А. П., Пищулин А. А., Тодуа Т. Н., Шлыкова В. Г. Стероидогенез в надпочечниках и гонадах у больных поликистозом яичников при пробе с бусерелином 4, 12—16
 Гончаров Н. П., Корякин М. В., Кацяя Г. В., Колесникова Г. С., Добричева А. Д., Тодуа Т. Н. Содержание лептина, C_{19} , C_{21} стероидных гормонов и инсулина в крови у мужчин с нарушениями репродуктивной функции 5, 17—20
 Горшунская М. Ю. Активность параоксоназы и липидная пероксидация у женщин, больных сахарным диабетом типа 2, с наличием и отсутствием ишемической болезни сердца 1, 16—19
 Горшунская М. Ю., Белецкая О. М. Функция β -клеток и чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом типа 2 3, 6—9
 Дедов И. И., Воронцов А. В., Вакс В. В., Марова Е. И., Аверкиева Е. В., Владимирова В. П. Магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области в диагностике нейрогенного несахарного диабета 1, 3—7
 Дедов И. И., Петеркова В. А., Фофанова О. В., Гончаров Н. П. Новая растворимая форма рекомбинантного гормона роста человека "Нордитропин Симплекс": результаты клинического исследования в России у детей и подростков с соматотропной недостаточностью 4, 36—41

- Зуева Н. А., Коваленко А. Н., Бездробный Ю. В., Герасименко Т. И., Маньковский Б. Н., Корпачова Т. И., Ефимов А. С. Гиперинсулинемия у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, а также у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС 6, 17—23
 Кадричева С. Г., Савченко А. А., Догадин С. А. Активность неспецифической эстеразы и α -глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах крови у больных аутоиммунным тиреоидитом 3, 14—18
 Киричук В. Ф., Арефьев Ф. Г. Активность тромбоцитов у больных гипер- и гипопаратиреозом 5, 32—38
 Киселева Е. В., Самсонова Л. Н., Ибрагимов Г. В., Рябых А. В., Касаткина Э. П. Транзиторный неонатальный гипотиреоз: тиреоидный статус у детей в катманезе 5, 30—32
 Кияев А. В., Зайкова И. О., Фадеев В. В. Роль катманеза при диффузном эутиреоидном зобе у детей пубертатного возраста 6, 32—36
 Колесникова Г. С., Гончаров Н. П., Кацяя Г. В., Тодуа Т. Н., Мильшева Н. М., Головкина Н. А., Кузнецов Н. С. Особенности стероидогенеза при гормонально-активных и гормонально-неактивных опухолях коры надпочечников 6, 41—45
 Косарева О. В. Минеральная плотность костной ткани и кальций-фосфорный обмен у больных сахарным диабетом типа 1 5, 3—5
 Кузнецов Н. С., Бельченко Л. В., Юшков П. В., Мановицкая А. В., Опаленко К. В., Мамаева В. Г. Проблемы диагностики инцидентом надпочечников 1, 26—31
 Кузнецова И. Г., Филаретова О. В., Настаушева Т. Л., Стольникова Т. Г., Зазулина О. В. Функциональные и морфометрические показатели миокарда левого желудочка у детей на ранних стадиях сахарного диабета 1, 12—16
 Никитина И. Л., Бишарова Г. И. Нейропсихологические и электрофизиологические параметры у детей с эндемическим зобом в йоддефицитном регионе 3, 28—31
 Окминян Г. Ф., Самсонова Л. Н., Пыков М. И., Курцева Т. Г., Велданова М. В., Анциферов М. Б., Сапельникова В. А., Паточка Н. А., Яковлева Н. В., Касаткина Э. П. Эффективность профилактики йодной недостаточности в Москве на примере Юго-Западного административного округа 4, 33—36
 Осокина И. В., Манчук В. Т. Йоддефицитные заболевания в Республике Хакасия 3, 22—24
 Плохая А. А., Воронцов А. В., Новолодская Ю. В., Бутрова С. А., Дедов И. И. Антропометрические и гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении 4, 18—22
 Потеряева О. Н., Панин Л. Е., Шевкопляс О. П., Воронова О. С., Костина Н. Е., Поляков Л. М. Липопротеины сыворотки крови при сахарном диабете типа 2 4, 4—8
 Родионова Т. И., Костенко М. А. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности плазмы у больных с тяжелой формой диффузного токсического зоба 5, 42—45
 Савченко А. А., Кадричева С. Г., Догадин С. А., Бураков А. Ю. Информативность показателей активности ферментов лимфоцитов у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы 3, 18—22
 Самсонова Л. Н., Киселева Е. В., Зыков В. П., Науменко Л. Л., Касаткина Э. П. Транзиторный неонатальный гипотиреоз: особенности неврологического и интеллектуального статуса у детей в возрасте 5—7 лет 6, 29—32
 Сарвилина И. В., Макляков Ю. С., Каркищенко Н. Н. Диабетическая нефропатия: новые возможности фармакологической коррекции 4, 8—12
 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) 3, 24—26

- Сивоус Г. И.* Новые подходы к лечению диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков 5, 11—16
- Сивоус Г. И., Строков И. А., Галеев И. В., Касаткина Э. П.* Диабетическая полинейропатия у детей и подростков: клиника, диагностика 6, 3—8
- Симич М., Банишевич М., Анджейкович З., Живич Г., Жижич Л., Белоглав Д., Симич Д., Герасимов Г. А., Мищенко Б.* Полная ликвидация заболеваний, вызванных дефицитом йода, в Республике Сербия путем всеобщего йодирования соли 1, 37—40
- Сморцок В. Н., Кузнецов Н. С., Артемова А. М., Рожинская Л. Я., Бельцевич Д. Г.* Хирургическое лечение больных с вторичным гиперпаратиреозом при хронической почечной недостаточности 6, 36—41
- Солнцева А. В.* Уровни лептина в сыворотке крови детей с ожирением, оперированных по поводу краниофарингиомы 4, 16—18
- Старкова Н. Т., Долгов В. В., Давыдов А. Л., Ройтман А. П., Баранова Л. Ю., Трубникова Т. Ю., Сажин Н. Л.* Влияние гипополипидемической терапии на состояние углеводного и липидного обмена и их гормональных регуляторов у больных сахарным диабетом типа 2 1, 24—26
- Султаналиева Р. Б., Мамутова С. К.* Состояние проблемы йодной недостаточности в Кыргызстане 3, 26—28
- Суркова Е. Л., Дробижев М. Ю., Мельникова О. Г., Захарчук Т. А., Дедов И. И.* Сахарный диабет и сопутствующие депрессии 6, 11—16
- Тишкевич О. А., Шахгильдян В. И., Пархоменко Ю. Г.* Клинико-морфологические особенности цитомегаловирусного поражения надпочечников у больных ВИЧ-инфекцией 3, 32—37
- Удовиченко О. В., Томакова А. Ю., Анциферов М. Б., Юшков П. В., Дедов И. И.* Клинические и морфологические особенности репаративных процессов у больных с синдромом диабетической стопы 1, 19—24
- Фадеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А.* Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин — носительниц антител к тиреоидной пероксидазе 5, 23—29
- Фадеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А.* Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита 6, 23—28
- Федорченко Ю. Л.* Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом 1, 7—12
- Филимонова Н. А., Шилин Д. Е., Печора О. Л., Андрейченко А. П., Касаткина Э. П.* Интеллектуальное развитие детей с врожденным гипотиреозом 4, 26—32
- Флеров М. А., Смирнова Н. Н., Светлова З. В.* Перекисное окисление белков плазмы крови больных сахарным диабетом типа 1 4, 3—4
- Шириев С. В., Лялина О. Г.* Регуляция хорионическим гонадотропином уровня внутриклеточного калия в иммунокомпетентных клетках крови человека; роль фаз менструального цикла 1, 41—44
- В помощь практическому врачу**
- Дедов И. И., Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Куратов Л. В.* 40-летний опыт диагностики и лечения опухолей хромаффинной ткани 1, 44—50
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Петушина Н. А., Александрова Г. Ф., Трошина Е. А., Кузнецов Н. С., Ванушко В. Э.* (составители) Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых 6, 50
- Ильин А. А., Румянцев П. О., Исаев П. А., Медведев В. С., Втюрин Б. М., Дроздовский Б. Я., Гарбузов П. И.* Спорадический и семейный варианты медуллярного рака щитовидной железы 5, 45—47
- Касаткина Э. П., Мартынова М. И., Петеркова В. А., Самсонова Л. Н., Сапелкина Л. В., Семичева Т. В., Шилин Д. Е.* (составители) Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей 6, 51
- Котова И. В., Калинин А. П.* Первичный гиперпаратиреоз и синдром множественных эндокринных неоплазий (лекция) 3, 37—39
- Котова И. В., Калинин А. П.* Современные методы диагностики первичного гиперпаратиреоза (лекция) 6, 46—50
- Заметки из практики**
- 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. 3, 42—45
- Дзеранова Л. К., Яровая И. С., Сергеева Н. И., Деркач Д. А., Марова Е. И.* Нарушения половой дифференцировки 4, 41—43
- 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 (11-β-гидроксилаза): описание двух случаев заболевания 3, 39—42
- Поляков В. Г., Шилин Д. Е., Павловская А. И., Шишков Р. В.* Семейный немедуллярный рак щитовидной железы у sibсов-мальчиков 4, 44—45
- Рунов Г. П., Боровков Н. Н., Фурменкова Ю. В.* Q-инфаркт миокарда у больной с тиреотоксикозом 6, 51—52
- Экспериментальная эндокринология**
- Амстиславская Т. Г., Попова Н. К.* Роль отдельных типов серотониновых рецепторов в индуцированной присутствием самки активации гипофизарно-семенниковой комплекса мышей 6, 53—56
- Баблюя Р. С.* Всасывание в кишечнике и транспорт ¹⁴C-аминокислот при изменении баланса ионов Na⁺ и Ca²⁺ крови в условиях недостаточности функции околощитовидных желез у крыс 3, 48—51
- Вишневицкий А. А., Закиров Д. З., Яковлев В. М., Жолдубаева Л. Ы., Захаров Г. А.* Эндокринные и мессенджерные системы при адаптации к условиям высокогорья 1, 53—56
- Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Смирнов Д. С., Шип С. А., Борисенков А. В.* Снижение чувствительности к глюкокортикоидам как фактор стрессогенных сдвигов активности моноаминоксидазы, перекисного окисления липидов и поведения у крыс 5, 45—47
- Гейн С. В., Симоненко Т. А., Тендрякова С. П.* Влияние ротационного стресса на показатели иммунитета. Роль опиатных рецепторов 6, 56—58
- Кадырова Д. А., Артыкбаева Г. М., Туракулов Я. Х.* Влияние метилирования ДНК на изменение структуры хроматина при тиреоидной патологии 3, 46—47
- Мокрушин А. А., Шалапина В. Г.* Нейрофизиологические эффекты кортикотропин рилизинг-фактора в переживающих срезах обонятельной зоны коры мозга крыс 1, 51—53
- Обзоры**
- Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Петеркова В. А., Полякова Е. Ю., Сморцок В. Н., Залтаев Д. В.* Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 2, 37—43
- Гринева Е. Н.* Узловые образования в щитовидной железе. Диагностика и врачебная тактика 6, 59—61
- Двойнишникова О. М., Суркова Е. В., Дробижев М. Ю., Анциферов М. Б.* Факторы эффективности обучения больных сахарным диабетом 5, 51—55
- Заплатников К., Менцель К., Диль М., Деберт Н., Хамшо Н., Грюнвал Ф.* Позитронно-эмиссионная томография с Г-фтордезоксиглюкозой в ракурсе современной диагностики. диспансерного наблюдения и лечения 4, 46—50
- Исмаилов С. И., Яфасов К. М., Сирожиддинова Н. З.* Терапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 2, 17—22
- Мейрамова А. Г.* Диабетогенные цинксвязывающие β-цитотоксические соединения 2, 8—16
- Наточин Ю. В.* Вазопрессин: механизм действия и клиническая физиология 2, 43—50

Сморцок В. Н., Кузнецов Н. С., Рожинская Л. Я., Бельцевич Д. Г.
Вторичный гиперпаратиреоз у больных с терминальной
стадией хронической почечной недостаточности 2, 31—
37

Сыч Ю. П., Зилов А. В. Возможности применения актовегина в
лечении сахарного диабета 3, 51—53

Фадеев В. В., Лесникова С. В. Аутоиммунные заболевания щи-
товидной железы и беременность 2, 23—31

Современные проблемы медицинской науки

Фадеев В. В., Леонов В. П., Ребров О. Ю., Мельниченко Г. А. До-
казательная медицина и отечественная медицинская наука
5, 55—60

Рецензии

Догадин С. А. — И. И. Дедов, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко.
"Недостаточность надпочечников" 2, 54—55

Солун М. Н. — А. П. Калинин, С. В. Котов. Неврологические
расстройства при эндокринных заболеваниях 4, 55

От редколлегии 5, 61

Юбилейные даты

Памяти М. С. Мицкевича (к 100-летию со дня рождения) 3, 53—54

Некрологи

Памяти М. Бергера 2, 56

Памяти А. М. Грановской-Цветковой 1, 56

Памяти М. И. Мартыновой 3, 55

Вниманию читателей!

Подписка на журнал "Проблемы эндокринологии" открыта во всех от-
делениях связи.

Индивидуальные подписчики Москвы и Московской области могут
подписаться на наш журнал и получать его непосредственно в издатель-
стве "Медицина".

Тел. для справок 925-89-88.

Индекс по каталогу "Роспечать" для индивидуальных подписчиков
71462, для предприятий и организаций 71463.

ДВА КАТАЛОГА — ДВА ВАРИАНТА ПОДПИСКИ

Для более полного удовлетворения потребностей подписчиков
издательство "Медицина" наряду с каталогом
АГЕНТСТВА "РОСПЕЧАТЬ"

включило свои журналы

в ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ

Государственного комитета РФ по телекоммуникациям.

Теперь подписчики могут получать наши журналы по адресной
системе — заказными бандеролями (только в России).

ВНИМАНИЕ!

Подписные индексы и стоимость подписки по этим каталогам
различаются, так же как и условия доставки.

Спрашивайте каталоги на почте

и выбирайте наиболее удобный для Вас вариант подписки!