

3
1754475

2004
5
1754475

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5. 2004

Том 50

Министерство здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
ГУ 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
ОАО «Издательство "Медицина"»
Тел. (095) 924-12-41

E-mail: meditsina@mtu-net.ru
WWW страница: www.medlit.ru

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. Четкина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *З. П. Бабуева*

Сдано в набор 11.06.2004.
Подписано в печать 16.07.2004.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 10,23.
Заказ 1160.

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. 50. 2004. № 5. 1—56.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 50

сентябрь—октябрь

5 • 2004

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2004

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Клиническая эндокринология

Clinical Endocrinology

Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе: открытое рандомизированное исследование 3

Крайнова С. И., Крюкова И. В., Мкртумова Н. А., Кушлинский Н. Е., Антонова С. С., Юшков П. В., Кандрор В. И. Комплементнезависимая антитиреоидная цитотоксичность сывороток больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы 7

Сибилева Е. Н. Сезонные особенности транзиторной гипертиреотропинемии у новорожденных 11

Малаявская С. И. Изолированное пубархе у девочек 14

Строков И. А., Гурфинкель Ю. И., Дрепа О. И., Аржиматова Г. Ш., Дамулин И. В., Аметов А. С., Яхно Н. Н. Влияние танакана на микроциркуляцию, состояние периферических нервов и сетчатки у больных сахарным диабетом типа 2 18

Трусов В. В., Аксенов К. В., Черемискина И. Б. Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией и пути коррекции 24

Дворяшина И. В., Старкова Н. Т., Антонов А. Б., Моногарова Ю. Ю. Инсулинорезистентность и нарушение толерантности к жиру у мужчин с ишемической болезнью сердца и идеальной массой тела 27

Рудакова И. Г. Особенности пароксизмальных расстройств и эпилепсии у больных с органическим гиперинсулинизмом 32

Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Лысенко М. А. Феохромоцитома у детей. 34

Заметки из практики

Древал А. В., Губкина В. А., Камынина Т. С., Loseva В. А., Мельникова Е. В., Зенгер В. Г., Ашууров З. М., Исаев В. М., Слоева А. И., Макаренко М. Ф., Рябцева А. А., Лучков М. Ю., Крючкова Г. С. Три случая мукормикоза у больных сахарным диабетом (Московская область). 39

Экспериментальная эндокринология

Панин Л. Е., Максимов В. Ф., Колпаков А. Р., Коростышевская И. М. Влияние адреналина и кортикостерона на захват и распределение атерогенных и антиатерогенных липопротеинов в миокарде 45

Обзор

Бабичев В. Н. Рецепторы стероидных гормонов и их роль в развитии гипофизарных опухолей 49

Fadeyev V. V., Melnichenko G. A. The physiological doses of iodine and the carriage of thyroid peroxidase antibodies: an open randomized study 3

Krainova S. I., Kryukova I. V., Mkrumova N. A., Kushlinsky N. Ye., Antonova S. S., Yushkov P. V., Kandror V. I. Complement-independent antithyroid serum cytotoxicity in patients with autoimmune thyroid diseases 7

Sibileva Ye. N. Seasonal features of transient hyperthyrotropinemia in the newborn 11

Malyavskaya S. I. Isolated pubarche in girls 14

Strokov I. A., Gurfinkel Yu. I., Drepa O. I., Arzhimatova G. Sh., Damulin I. V., Ametov A. S., Yakhno N. N. Effects of tanakan on the microcirculation, peripheral nerves, and retina in patients with type 2 diabetes mellitus 18

Trusov V. V., Aksenov K. V., Cheremiskina I. B. Microcirculatory disorders in patients with type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy and ways of their correction 24

Dvoryashina I. V., Starkova N. T., Antonov A. B., Monogarova Yu. Yu. Insulin resistance and impaired fat tolerance in males with coronary heart disease and ideal body weight 27

Rudakova I. G. The specific features of paroxysmal disorders and epilepsy in patients with organic hyperinsulinism 32

Beltsevich D. G., Kuznetsov N. S., Lysenko M. A. Pheochromocytoma in children 34

Clinical Notes

Dreval A. V., Gubkina V. A., Kamynina T. S., Loseva V. A., Melnikova Ye. V., Zenger V. G., Ashurov Z. M., Isayev V. M., Sloeva A. I., Makarenko M. F., Ryabtseva A. A., Luchkov M. Yu., Kryuchkova G. S. Three cases of mucormycosis in diabetes mellitus (the Moscow Region) 39

Experimental Endocrinology

Panin L. Ye., Maksimov V. F., Kolpakov A. R., Korostyshevskaya I. M. Effect of epinephrine and corticosterone on the myocardial uptake and distribution of atherogenic and antiatherogenic lipoproteins 45

Review

Babichev V. N. Steroid hormonal receptors and their role in the development of pituitary tumors 49

Уважаемые читатели!

Редакция журнала предполагает посвятить № 2 2005 г. обзорным статьям.

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

754475

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© В. В. ФАДЕЕВ, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО, 2004

УДК 616.441-092:546.151-07

В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДОЗЫ ЙОДА И НОСИТЕЛЬСТВО АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

В проспективном открытом рандомизированном исследовании изучали влияние физиологических доз йода на структуру и функцию щитовидной железы (ЩЖ) у лиц — носителей антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). В исследование исходно были включены 44 женщины без нарушения функции ЩЖ и уровнем АТ-ТПО более 100 мЕд/л. Все пациентки с помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на 2 группы: пациентки основной группы (исходно $n = 22$) на протяжении 6 мес получали йодид калия в дозе 100 мкг ежедневно, женщины контрольной группы (исходно $n = 22$) на протяжении исследования не получали никакой терапии или плацебо. Из исследования выбыли 3 пациентки (все из основной группы) вследствие несоблюдения приема препарата. Через 6 мес у 2 пациенток был диагностирован первичный гипотиреоз: у одной пациентки из основной группы — субклинический с повышением уровня ТТГ до 7,2 мЕд/л, у другой пациентки из контрольной группы, которая не получала йодид калия — явный (ТТГ 67 мЕд/л). При оценке динамики уровня ТТГ и объема ЩЖ на протяжении исследования различий в основной и контрольной группах, а также между основной и контрольными группами к концу исследования не выявлено. В группе пациенток с исходно увеличенным объемом ЩЖ ($n = 8$) на фоне приема йодида калия было выявлено статистически значимое уменьшение объема ЩЖ. Сделан вывод о том, что физиологические дозы йода не оказывают существенного влияния на функцию и объем ЩЖ у лиц — носителей АТ-ТПО.

Ключевые слова: антитела к щитовидной железе, аутоиммунный тиреоидит, зоб, йодный дефицит.

This prospective open randomized study explored the effects of the physiological doses of iodine on the structure and function of the thyroid in persons who were carriers of thyroid peroxidase antibodies (TPOAb). The study included 44 females with normal thyroid function and levels of TPOAb of more than 100 mU/l. By employing open block randomization using a random number tables, the patients were divided into 2 groups: 1) 22 females who received potassium iodide in a daily dose of 100 µg for 6 months (a study group) and 2) 22 patients who did not take any therapy or placebo throughout the study (a control group). Three patients (they all from the study group) were excluded from the study due to their in compliance. Following 6 months, two patients were diagnosed as having primary hypothyroidism: 1 patient from the study group had subclinical hypothyroidism with an increase in the level of TSH up to 7.2 mU/l; the other patient from the control group had obvious hypothyroidism (TSH, 67 mU/l). Evaluation of the time course of changes in the level of TSH and the volume of the thyroid revealed no difference between the study and control groups throughout and by the end of the study. A statistically significant decrease in the volume of the thyroid was found in a group of patients with the initially enlarged thyroid treated with potassium iodide. It is concluded that the physiological doses of iodine do not produce any substantial effect on the function and volume of the thyroid in ATOAb carriers.

Key words: thyroid antibodies, autoimmune thyroiditis, goiter, iodine deficiency.

Проблема влияния йода на развитие и прогрессирование аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) обсуждается достаточно давно как в зарубежной [2—20], так и в отечественной литературе [1]. Тем не менее она не теряет свою актуальность с позиции как фундаментальной эндокринологии, изучающей патогенез аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и болезни Грейвса (БГ), так и клинической практики, которая ставит перед врачами и исследователями проблему выбора тактики лечения эутиреоидного зоба. С одной стороны, широко распространено мнение о том, что физиологические дозы йода (до 1000 мкг) не способны инициировать или ухудшить прогноз при аутоиммунных тиреопатиях, с другой — ряд эпидемиологических, экспериментальных и клинических работ [2, 3, 12, 14] свидетельствует об обратном. Сразу следует оговориться, что эти работы существенно различаются и в них используются разные дозировки препаратов йода.

Распространенность различных форм эутиреоидного зоба в регионах йодного дефицита, к кото-

рым относится большая часть территорий России, достаточно высока. Многие исследования и клиническая практика свидетельствуют о том, что уровень антител к ЩЖ очень часто оказывается повышенным и при банальном йоддефицитном зобе. Является ли наличие антител к ЩЖ основанием для отказа от использования терапии препаратами йода в йоддефицитных регионах? Этот вопрос до настоящего времени остается предметом дискуссий: существуют как данные, свидетельствующие о том, что терапия зоба препаратами йода в ряде случаев сама по себе может инициировать появление антител к ЩЖ [3, 9, 15], так и данные о том, что этот феномен не имеет существенного клинического значения [5, 15, 19]. Ряд авторитетных исследователей приводят серьезные аргументы о том, что носительство антител к ЩЖ, как и распространенность зоба, выше в йоддефицитных регионах [4, 6]. Целью нашей работы явилось изучение влияния физиологических доз йода на функцию ЩЖ у лиц — носителей антител к ЩЖ.

Общая характеристика пациенток на момент включения в исследование (Ме [25; 75])

Группа обследованных	Число обследованных	Возраст, годы	ТТГ, мМЕ/л	Объем ЩЖ, мл	Объем ЩЖ ≥ 18 мл (<i>n</i>)	АТ-ТПО, мЕд/л
Основная	19	42 [29;46,5]	1,97 [1,47; 2,3]	15 [11,1; 19,8]	8	212,5 [185; 797]
Контрольная	22	41 [29,3; 48]	2,1 [1,5; 2,1]	14,1 [12,1; 19,0]	7	197,8 [161; 605]

Материалы и методы

Пациенты и процедура рандомизации. В исследование исходно были включены 44 женщины в соответствии со следующими критериями: возраст до 60 лет, эутиреоз (нормальный уровень ТТГ), уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) более 100 мЕд/л. Критериями исключения из исследования явились указания на нарушение функции ЩЖ в прошлом; прием препаратов гормонов ЩЖ или йода; пальпируемые и/или превышающие 1 см в диаметре узловые образования ЩЖ; объем ЩЖ более 30 мл; беременность менее чем 1 год назад; тяжелая сопутствующая патология (ИБС, нарушение ритма сердца, артериальная гипертензия); прием препаратов, которые потенциально могут отразиться на функции ЩЖ или исказить результаты гормонального исследования (включая препараты эстрогенов). Все пациентки с помощью открытой (без "ослепления" для исследователя) блочковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на 2 группы: пациентки основной группы (исходно $n = 22$) на протяжении 6 мес получали йодид калия в дозе 100 мкг ежедневно в виде таблетированных препаратов йодид 100 ("Мерк КГаА") или калия йодид 200 ("Берлин-Хеми, Группа Менарини"), пациентки контрольной группы (исходно $n = 22$) на протяжении исследования не получали никакой терапии или плацебо.

Исследование подразумевало определение уровня ТТГ и объема ЩЖ в начале исследования и через 6 мес. Из исследования выбыли 3 пациентки (все из основной группы) вследствие несоблюдения приема препарата. Таким образом, окончательному анализу были подвергнуты данные о 41 пациентке (19 — из основной, 22 — из контрольной группы). Общая характеристика обследованных пациенток представлена в табл. 1. Процедуру исследования составляли в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотра 1983 г.

Лабораторные и инструментальные методы. Уровень ТТГ оценивали иммунометрическим методом коммерческими наборами "Immulite" (норма 0,4—4 мЕд/л), уровень свободного тироксина (fT_4)

— твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма 11,5—23,2 пмоль/л), уровень АТ-ТПО — твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма < 35 мЕд/л). Диагноз манифестного гипотиреоза ставили при обнаружении повышенного уровня ТТГ и сниженного уровня fT_4 , субклинического гипотиреоза — при обнаружении повышенного уровня ТТГ и нормального уровня fT_4 .

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили с помощью аппарата "Toshiba" с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл, рассчитанный по формуле J. Bunn (1981). УЗИ проводил один и тот же специалист.

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета STATISTICA 5.5 (Stat-Soft, 1999) и BIostatistica 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998) с использованием тестов Манна—Уитни (показатель *T*) и Уилкоксона (показатель *W*). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Ме [25; 75] (медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Необходимый объем выборки рассчитывали исходя из следующих данных: уровень значимости различий (α) — 0,05; численность групп — 2; чувствительность критериев — 0,8; стандартные отклонения по выборке для уровня объема ЩЖ — 5,8 мл, для уровня ТТГ — 1,9 мЕд/л; клинически значимая динамика объема ЩЖ — 5 мл, уровня ТТГ — 1,5 мЕд/л. Расчетный объем выборки при заданных показателях составил 20—26 человек.

Результаты

Динамика функции ЩЖ. Через 6 мес после первичного обследования у 2 пациенток был диагностирован первичный гипотиреоз: у одной пациентки из основной группы — субклинический с повышением уровня ТТГ до 7,2 мЕд/л, у другой пациентки из контрольной группы, которая не получала йодид калия, — явный (ТТГ 67 мЕд/л). В обоих случаях речь шла о стойком первичном гипотиреозе, поскольку попытка отмены заместительной те-

Таблица 2

Динамика функции и объема ЩЖ в основной и контрольной группах на протяжении исследования (2 пациентки исключены из анализа в связи с развитием гипотиреоза)

Группа обследованных	Число обследованных	ТТГ, мМЕ/л (Ме [25; 75])		Объем ЩЖ, мл (Ме [25; 75])	
		исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Основная	18	1,9 [1,4; 2,6]	2,3 [1,4; 2,7]	15,5 [11,2; 20,4]	14,5 [13,0; 17,8]
Контрольная	21	1,9 [1,4; 2,5]	1,6 [1,0; 2,2]	14,2 [13,0; 19,4]	14,1 [13,0; 17,0]

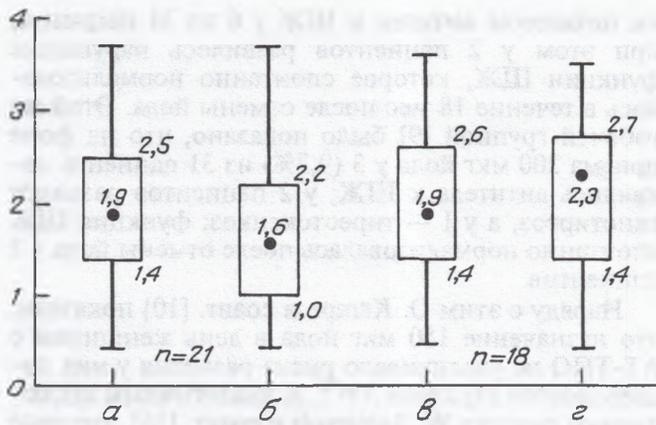


Рис. 1. Уровень ТТГ (в мЕд/л) в основной и контрольной группах в начале и конце исследования.

Здесь и на рис. 2, 3 данные представлены в виде Ме [25; 75] (минимальное и максимальное значения).

Здесь и на рис. 2: а — контрольная группа в начале исследования; б — контрольная группа в конце исследования; в — основная группа в начале исследования; г — основная группа в конце исследования.

рапии левотироксином через полгода после постановки диагноза привела к повторному повышению уровня ТТГ выше нормы. Указанные пациентки были исключены из дальнейшего анализа динамики структуры и функции ЩЖ (табл. 2).

При оценке динамики уровня ТТГ на протяжении исследования статистически значимых различий в основной и контрольной группах, а также между основной и контрольной группами к концу исследования не выявлено (рис. 1). Аналогичным образом статистически значимой динамики уровня ТТГ не произошло и при отдельном рассмотрении пациенток из основной и контрольной групп, у которых исходно имело место увеличение объема ЩЖ (табл. 3).

Динамика объема ЩЖ. При изучении динамики объема ЩЖ в основной и контрольной группах на протяжении исследования статистически значимых различий не выявлено. Аналогичным образом к концу исследования объем ЩЖ в основной и контрольной группах не различался (рис. 2). При отдельном рассмотрении пациенток, у которых исходно обнаруживался зуб, выяснилось, что в группе, которая на протяжении исследования получала йодид калия ($n = 8$), произошло статистически значимое уменьшение объема ЩЖ ($W = 28$; $p = 0,049$), чего не было выявлено в контрольной группе (см. табл. 3, рис. 3). Тем не менее различий между объемом ЩЖ в контрольной и основной группах к концу исследования не выявлено ($T = 47,5$; $p > 0,05$), что существенно снижает значимость выявленной закономерности.

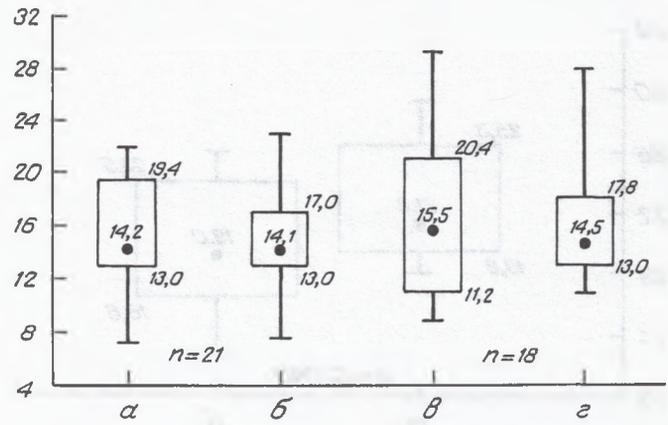


Рис. 2. Объем ЩЖ (в мл) в основной и контрольной группах в начале и конце исследования.

Обсуждение

На сегодняшний день можно констатировать, что данные большинства работ (эпидемиологических, экспериментальных и клинических), посвященных обсуждаемой теме, находятся в очевидном противоречии друг с другом. Проблема о взаимосвязи потребления йода и распространенности аутоиммунных тиреопатий берет свое начало из результатов ряда эпидемиологических исследований. Так, по данным гистологического исследования ткани ЩЖ, удаленной во время операций по поводу зоба в клинике Мэйо, распространенность АИТ с 1930 по 1959 г. на фоне повышения потребления йода в популяции увеличилась от 0,1 до 13% [12]. Аналогичным образом на рост заболеваемости АИТ на фоне увеличения потребления йода в популяции указывают работы из Швейцарии [14] и Австрии [8].

С другой стороны, многие работы не выявили какой-либо взаимосвязи между увеличением распространенности АИТ и потреблением йода. Так, R. Vollenweider и соавт. [19] в аутопсийном исследовании случайной выборки в Швейцарии обнаружили лимфоидные инфильтраты в ЩЖ в 20—30% всех случаев, при этом не выявили какой-либо динамики этих показателей с 1954 по 1979 г., несмотря на то что за это время потребление йода значительно увеличилось. По данным еще одного аутопсийного исследования, распространенность АИТ в Исландии, где потребление йода достаточно высоко и достигает 500—1500 мкг в день, лишь немного превышало аналогичный показатель в Северо-Восточной Шотландии со значительно меньшим потреблением йода в популяции [4]. Повышения

Таблица 3

Динамика функции и объема ЩЖ в основной и контрольной группах у лиц с исходно увеличенным объемом ЩЖ (≥ 18 мл)

Группа обследованных	Число обследованных	ТТГ, мМЕ/л (Ме [25; 75])		Объем ЩЖ, мл (Ме [25; 75])	
		исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Основная	8	1,47 [1,2; 1,8]	2,0 [1,4; 2,7]	21,3 [19,8; 25,3]*	19 [16,6; 23,5]*
Контрольная	7	1,43 [0,99; 2,1]	1,54 [1,2; 2,15]	20,5 [19,7; 21]	17 [16; 19,3]

Примечание. * — $W = 28$; $p = 0,049$.

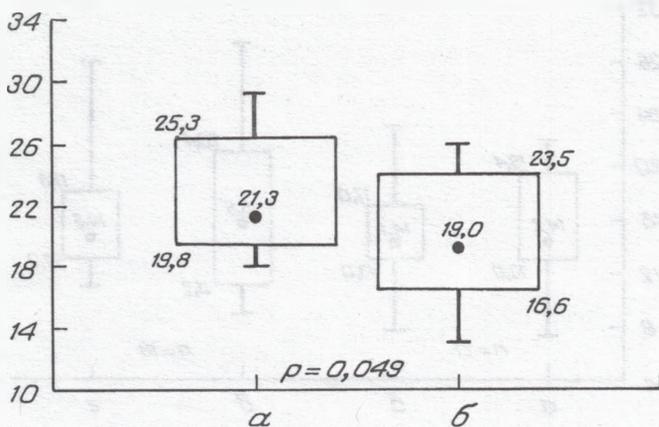


Рис. 3. Объем ЩЖ (в мл) в основной группе (получавшей 100 мкг йодида калия в течение 6 мес; $n = 8$) у лиц с исходно увеличенным объемом ЩЖ (≥ 18 мл).

a — исходный объем ЩЖ; *b* — объем ЩЖ через 6 мес приема 100 мкг йодида калия.

распространенности АИТ не отмечено на фоне введения массовой йодной профилактики в Тасманию [15]. W. Tunbridge [18] не нашел оснований для вывода о том, что увеличение потребления йода в Великобритании привело к увеличению заболеваемости БГ. G. Fenzi и соавт. [6] показали, что в йоддефицитных регионах носительство антител встречается чаще, чем в регионах с достаточным йодным обеспечением. В связи с этим было высказано мнение о том, что развивающееся на фоне йодного дефицита повышение уровня обмена в ЩЖ и пролиферативной активности тироцитов играет определенную роль в усилении экспрессии тиреоидных антигенов. Аналогичным образом в крупном популяционном исследовании, выполненном группой P. Laurberg и соавт. [11], в котором сравнивали распространенность носительства антител к ЩЖ, было показано, что она значительно выше среди пожилого населения Ютландии (Дания), где медиана йодурии составляет 38 мкг/л, по сравнению с Исландией (медиана йодурии 150 мкг/л).

Не менее противоречивы данные экспериментальных исследований, изучавших эту проблему. Так, в экспериментах на животных было показано, что у линий животных с предрасположенностью к АИТ (крысы, цыплята) введение мегадоз йода приводило к манифестации заболевания, чего не удавалось показать у обычных животных [1, 2]. Сложно судить, насколько правомерно экстраполировать полностью эти данные на патологию у человека, тем не менее следует заметить, что в указанных экспериментальных работах йод назначали в дозах, многократно превышающих физиологические. В противоположность этим данным P. Moij и соавт. [13] показали, что йодный дефицит усиливает аутоиммунную реактивность ЩЖ, что у предрасположенных к АИТ крыс линии ВВ/WOR может привести к манифестации заболевания.

Наиболее противоречивы данные клинических исследований. Группой D. Koutras [3] было показано, что доля пациентов, у которых на фоне лечения зоба препаратами йода появляются антитела к ЩЖ, может достигать 27%. С. Stover и соавт. [17] через 6 мес терапии 500 мкг йода в день обнаружили

ли появление антител к ЩЖ у 6 из 31 пациента, при этом у 2 пациентов развилось нарушение функции ЩЖ, которое спонтанно нормализовалось в течение 18 мес после отмены йода. Этой же рабочей группой [9] было показано, что на фоне приема 200 мкг йода у 3 (9,7%) из 31 пациента появились антитела к ЩЖ; у 2 пациентов развился гипотиреоз, а у 1 — тиреотоксикоз; функция ЩЖ спонтанно нормализовалась после отмены йода у 2 пациентов.

Наряду с этим O. Kämpe и соавт. [10] показали, что назначение 150 мкг йода в день женщинам с АТ-ТПО не увеличивало риска развития у них послеродового варианта АИТ. К аналогичным заключениям пришли W. Reinhardt и соавт. [16], которые назначали женщинам в послеродовом периоде 50 и 200 мкг йода. В исследовании M. Wilders-Truschning и соавт. [20] не обнаружили появления антител у пациентов, длительно получавших 200 мкг йода в день. Этому не обнаружили и J. Feldkamp и соавт. [5], которые назначали пожилым пациентам 300 мкг йода в день.

Еще более интересны данные о том, что физиологические дозы йода не оказывают существенного влияния на функцию ЩЖ при уже имеющемся носительстве антител. Так, С. Neckmann и соавт. [7] на протяжении 55 мес наблюдали 2 группы пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО; 44 пациента получали на протяжении этого срока 100–200 мкг йода в день, а 47 пациентов не получали ничего. На протяжении исследования гипотиреоз развился у 11,4% пациентов из 1-й группы и у 14,9% пациентов из 2-й.

Приведенные данные позволяют сделать заключение о том, что уровень потребления йода может влиять на структуру тиреоидной патологии и течение аутоиммунных тиреопатий, когда речь идет о его фармакологических дозах у лиц, имеющих наследственную предрасположенность к этим заболеваниям.

Результаты, полученные в нашей работе, наиболее вероятно свидетельствуют о том, что физиологические дозы йода не оказывают существенного влияния на развитие и прогрессирование АИТ у лиц — носителей АТ-ТПО: полугодовой прием 100 мкг йода не привел к значимому изменению функции и объема ЩЖ. Гипотиреоз развился у 2 пациентов, при этом явный гипотиреоз со значительным повышением уровня ТТГ — у 1 больной из контрольной группы. Очевидным, заложенным в само построение проведенной нами работы недостатком является отсутствие плацебо-контроля и "ослепления" для исследования. Предметом дальнейших исследований, вероятно, должно стать исследование эффективности и безопасности физиологических доз йода прицельно в группе носителей АТ-ТПО с увеличенным объемом ЩЖ, что могло бы сформулировать клинические рекомендации по лечению зоба в этой группе пациентов.

Выводы

1. Физиологические дозы йода не оказывают существенного влияния на функцию и объем ЩЖ у лиц — носителей АТ-ТПО.

2. Носительство АТ-ТПО не следует рассматривать как противопоказание к профилактическому назначению физиологических доз йода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Петунина Н. А. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — № 3. — С. 52—54.
2. Allen E. M., Appel M. C., Braverman L. E. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118. — P. 1977—1981.
3. Boukis M. A., Koutras D. A., Souvatzoglou A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 859—862.
4. Burgi H., Baumgartner H., Steiger G. // Schweiz. Med. Wschr. — 1982. — Bd 112. — S. 2—7.
5. Feldkamp J., Seppel T., Mühlmeier M. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 1996. — Bd 121. — S. 1587—1591.
6. Fenzi G. F., Giani C., Ceccarelli P. et al. // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 9. — P. 161—164.
7. Heckmann C., John M., Rudorff K.-H. // Iod und Schilddrüse / Hrsg. C. Reiners, B. Weinheimer. — Berlin; New York, 1998. — S. 374—377.
8. Hofstädter F., Aigner F., Zechman W. // Wien. Klin. Wschr. — 1978. — Bd 90. — S. 258—262.
9. Kahaly G. J., Dieners H. P., Beyer J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4049—4053.

10. Kampe O., Janson R., Karlsson A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1014—1018.
11. Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 765—769.
12. McConahey W. M., Keating F. R., Behrs O. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1962. — Vol. 22. — P. 542—544.
13. Moij P., de Wit H. J., Bloor A. M. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 1197—1204.
14. Oechsli E., Hedinger C. // Schweiz. Med. Wschr. — 1985. — Bd 115. — S. 1182—1191.
15. Pickardt C. R., Wächter W., Gutekunst R. et al. // International Workshop on Iodine and Thyroid Autoimmunity. — Holzhausen, 1988.
16. Reinhardt W., Kohl S., Hollmann D. et al. // Eur. J. Med. Res. — 1998. — Vol. 3. — P. 203—210.
17. Stover C., Kahaly G. // Schilddrüse 1991 / Hrsg. H. D. Röher, B. Weinheimer. — Berlin; New York, 1992. — S. 94—95.
18. Tunbridge W. // Autoimmunity in Thyroid Disorders / Eds H. Schatz, D. Doniach. — Stuttgart; New York, 1984. — P. 241—244.
19. Vollenweider R., Stolkin I., Hedinger C. // Schweiz. Med. Wschr. — 1982. — Bd 112. — S. 482—488.
20. Wilders-Truschig M. M., Warnkroff H., Leb G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 281—286.

Поступила 08.01.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-092:612.017.1]-076.5-078.33

С. И. Крайнова, И. В. Крюкова, Н. А. Мкртумова, Н. Е. Кушлинский, С. С. Антонова, П. В. Юшков, В. И. Кандрор

КОМПЛЕМЕНТНЕЗАВИСИМАЯ АНТИТИРЕОИДНАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ СЫВОРОТОК БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ¹

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

На первичной культуре тироцитов, изолированных из околоузловой ткани эутиреоидного узлового зоба, показано, что сыворотки больных с тиреодитом Хашимото и болезнью Грейвса обладают комплементнезависимой цитотоксичностью. Этот эффект выявлен примерно в 40% сывороток больных, находившихся на разных стадиях медикаментозной компенсации аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. На первичной культуре кожных фибробластов человека цитотоксический эффект сывороток не проявлялся. Частота выявления комплементнезависимой цитотоксичности в сыворотках больных с тиреодитом Хашимото и болезнью Грейвса совпала с частотой обнаружения повышенных уровней растворимого лиганда FAS-рецептора в соответствующих сыворотках. Тироциты, изолированные из щитовидной железы при болезни Грейвса, оказались резистентными к действию 60% цитотоксических сывороток. Эту резистентность можно связать с найденной в специальных исследованиях сниженной экспрессией FAS-рецептора на таких клетках.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, комплементнезависимая антитиреоидная цитотоксичность сывороток, FAS-FASL-взаимодействие.

The primary cultures of thyrocytes isolated from the paranodal tissue of euthyroid nodal goiter indicated that the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease had complement-independent cytotoxicity. This effect was found in about 40% of the sera from patients at different stages of drug compensation of autoimmune thyroid diseases. The cytotoxic effect of the sera was not shown in the primary cultures of human skin fibroblasts. The detection rate of complement-independent cytotoxicity in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease coincided with that of elevated levels of soluble FAS-receptor ligand in the respective sera. Thyrocytes isolated from patients with Graves' disease turned out to be resistant to the action of 60% of the cytotoxic sera. This resistance may be associated with the lowered FAS-receptor expression on these cells, which has been revealed in special studies.

Key words: autoimmune thyroid diseases, complement-independent antithyroid serum cytotoxicity, FAS-FASL interaction.

Ранее было показано, что около 80% сывороток больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АИЗЩЖ) — диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и хроническим лимфоцитарным тиреодитом (ХЛТ) — обладают способностью индуцировать *in vitro* гибель "нормальных" тироцитов

(изолированных из околоузловой ткани щитовидной железы больных с эутиреоидным узловым зобом) [3—5]. Поскольку сыворотки больных почти в 90% случаев содержали комплементфиксирующие антитела к микросомальному тиреоидному антигену (тиреоидной пероксидазе — ТПО) [3], а к сывороткам предварительно добавляли комплемент, мы отнесли их эффект на счет антителозависимой комплементопосредованной цитотоксичности (АЗКОЦ). При дальнейшем анализе полученных

¹Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 02-04-48294).

данных выяснилось, однако, что цитотоксической активностью обладали не все сыворотки, содержащие антитела к ТПО. Более того, такую активность проявляли и сыворотки, в которых соответствующие антитела отсутствовали [5]. Таким образом, нельзя было исключить возможность опосредования цитотоксического эффекта сывороток другими факторами, в частности растворимой формой лиганда "рецептора смерти" FAS—sFASL [4, 9]. Показано, что под действием металлопротеиназ этот лиганд "сдувается" с поверхности активированных Т-лимфоцитов [15] и может включать программу гибели (апоптоз) клеток, несущих на своей поверхности антиген/рецептор FAS [9]. К таким клеткам относятся и тироциты [11].

В предыдущих экспериментах мы нашли также, что 50% заведомо цитотоксических (вызывающих гибель "нормальных" тироцитов) сывороток больных с ДТЗ не оказывали своего лизирующего действия на клетки, изолированные из ткани ДТЗ, т. е. последние оказались резистентными к АЗКОЦ сывороток больных с ДТЗ. Сыворотки больных ХЛТ полностью сохраняли свое цитотоксическое действие на эти клетки [3—5].

В задачи настоящей работы входило выяснение возможности антитиреоидного цитотоксического действия лишенных комплемента сывороток больных с АИЗЩЖ и сохранения резистентности тироцитов из ткани ДТЗ к комплементнезависимой цитотоксичности этих сывороток. Оценивали также содержание в них sFASL и растворимой формы FAS-рецептора (sFAS), специфичность цитотоксического эффекта по отношению к тироцитам и экспрессию FAS и маркера пролиферации Ki-67 на срезах щитовидной железы больных с эутиреоидным узловым зобом (околоузловые клетки), ДТЗ и ХЛТ.

Материалы и методы

На антитиреоидную цитотоксичность *in vitro* тестировали сыворотки крови 92 больных с ДТЗ и 74 больных с ХЛТ, обследованных в терапевтическом отделении (зав. — канд. мед. наук Г. Ф. Александрова) ЭНЦ РАМН. Диагноз ставили на основании клинических критериев, содержания ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке больных, результатов УЗИ щитовидной железы и в ряде случаев — ее пункционной биопсии. Возраст больных составлял от 17 до 65 лет. В каждой группе было поровну мужчин и женщин, находящихся на разных этапах медикаментозного лечения. Контролем служили сыворотки крови здоровых доноров. "Нормальные" тироциты выделяли из околоузловой ткани щитовидных желез, полученной при операциях больных с одиночным эутиреоидным узловым зобом, и культивировали, как описано ранее [5]. Операции выполняли в хирургическом отделении (зав. — доктор мед. наук Н. С. Кузнецов) ЭНЦ РАМН.

Для инактивации комплемента сыворотки прогревали 30 мин при 56°C [2]. В лунку 96-луночного плоскодонного планшета вносили по 100 000 клеток; через 24 ч надосадочную жидкость убирали, добавляли 30 мкл исследуемой сыворотки и 60 мкл ростовой среды без эмбриональной сыворотки те-

ленка. Клетки культивировали 48 ч, затем удаляли надосадочную жидкость с погибшими и распавшимися клетками, промывали чистой средой 199 и высушивали. Прикрепленные ко дну лунки живые клетки фиксировали этиловым спиртом 20 мин и окрашивали 0,1% раствором азура 30 мин. Для получения гомогенной окраски добавляли этиловый спирт (100 мкл на лунку).

О количестве тироцитов, резистентных к действию тестируемых сывороток, судили по интенсивности окраски клеток (величине оптической плотности при $D = 594$ нм, определяемой на многоканальном спектрофотометре ЭФОС). Сыворотку считали активной при величине оптической плотности, выходящей за пределы $-2,5$ стандартного отклонения от среднего показателя экстинкции клеток, инкубируемых с контрольными сыворотками.

Уровни pFASL и pFas в сыворотках 24 больных с ДТЗ, 27 больных ХЛТ и 5 здоровых доноров определяли иммуноферментным методом с помощью наборов sFas Ligand ELISA (BMS 260/2) и sAPO-1/Fas ELISA (BMS 245) соответственно ("Bender MedSystems", Австрия).

Кроме того, исследовали операционный материал от больных, оперированных по поводу ДТЗ и коллоидного зоба на фоне ХЛТ (по 20 больных в каждой группе). Контрольную группу составил материал от 20 больных, оперированных по поводу эутиреоидного узлового коллоидного зоба. Морфологически соответствующую возрастной норме ткань брали на расстоянии не менее 1 см от узла. Возраст больных колебался от 27 до 45 лет при одинаковом соотношении мужчин и женщин во всех группах. Из отобранного материала готовили серийные парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике [6]; проводили также иммунопероксидазную реакцию методом ПАП [8]. Для определения FAS-рецептора и маркера пролиферации антигена Ki-67 использовали моноклональные антитела к соответствующим антигенам (фирма "Novocastra", Великобритания). Результаты иммуногистохимических реакций оценивали полуколичественно, подсчитывая число окрашенных клеток (в 10 полях зрения среди 100 произвольно выбранных клеток). При окраске менее 30% тироцитов экспрессию FAS считали слабой, при окраске 31—60% — умеренной и при окраске более 60% — выраженной. Для оценки состояния плазмочитов клеточного инфильтрата препараты окрашивали антисыворотками к χ - и λ -цепям иммуноглобулинов (моноклональные антитела фирмы "Dako", Дания).

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия χ^2 , а также, учитывая близкое к нормальному распределение цифровых показателей, критерия *t* Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Гибель "нормальных" тироцитов *in vitro* индуцировали 33 из 92 лишенных комплемента сывороток больных с ДТЗ (36%) и 28 из 74 сывороток больных ХЛТ (38%). Специфичность данного эффекта в от-

ношении клеток щитовидной железы проверяли, исследуя активность сывороток на первичной культуре фибробластов человека (полученной из Института медицинской генетики РАМН). При тестировании 14 сывороток, оказывающих цитотоксическое действие на "нормальные" тироциты, гибель фибробластов вызывала только 1 сыворотка. Таким образом, регистрируемый цитотоксический эффект, по-видимому, специфичен именно для клеток щитовидной железы. В противном случае он должен был бы проявляться *in vivo* деструкцией любых клеток (и в первую очередь эндотелиоцитов), что, как известно, нехарактерно ни для ХЛТ, ни для ДТЗ [1]. Тот факт, что комплементнезависимый цитотоксический эффект сывороток больных с АИЗЩЖ выявлялся примерно вдвое реже, чем АЗКОЦ, мог быть связан с разной компенсацией АИЗЩЖ у больных, от которых такие сыворотки были получены.

В любом случае приведенные данные подтверждают присутствие в сыворотках больных с АИЗЩЖ каких-то факторов, которые вызывают гибель тироцитов независимо от комплементфиксирующих цитотоксических аутоантител. Одним из таких факторов, как отмечено выше, могла быть растворимая форма лиганда "смертельного" рецептора FAS—pFASL.

По ряду технических причин цитотоксичность и содержание pFASL исследовали в сыворотках разных больных с АИЗЩЖ. При этом половой и возрастной состав больных, а также соотношение лиц, находящихся на разной стадии компенсации заболеваний, в обоих случаях были одинаковыми.

Вопреки предположению, по среднему содержанию pFASL сыворотки больных ХЛТ и ДТЗ не отличались от сывороток здоровых лиц ($p > 0,5$). Учитывая, однако, что цитотоксический эффект давали не все, а лишь часть сывороток больных с АИЗЩЖ, а также то обстоятельство, что разброс показателей в сыворотках больных значительно превышал таковой в сыворотках здоровых лиц, мы подсчитали число сывороток больных, в которых содержание pFASL существенно (т. е. больше, чем на 3 стандартных отклонения) превышало его средний уровень в контроле (рис. 1).

Оказалось, что концентрация pFASL была существенно повышена в 9 из 24 тестированных сывороток больных с ДТЗ (37%), на порядок превышая норму в этих случаях ($0,7 \pm 0,3$ нг/мл против $0,07 \pm 0,01$ нг/мл). Из 27 сывороток больных с ХЛТ уровень pFASL существенно превышал норму в 8 (30%). Среднее содержание pFASL в таких сыворотках составляло $0,5 \pm 0,3$ нг/мл. Существенная разница между частотами выявления повышенного уровня этого фактора и средними его концентрациями при ДТЗ и ХЛТ в таких случаях отсутствовала ($p > 0,4$). Важнее отметить, что частота проявления комплементнезависимой цитотоксичности сывороток статистически значимо не отличалась от частоты присутствия в них повышенных концентраций pFASL ($p > 0,3$). С нашей точки зрения, совпадение частот обоих показателей в разных пулах сывороток может свидетельствовать о важной роли взаимодействия FAS—pFASL в описанном феномене комплементнезависимой антитиреоид-

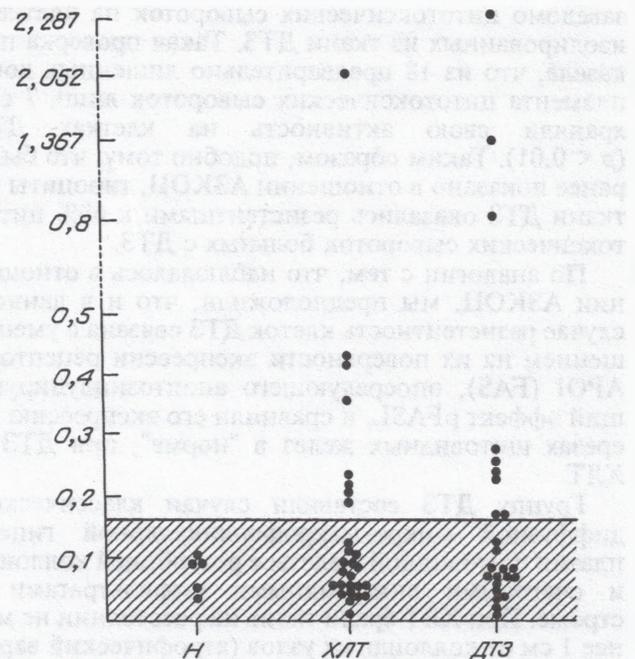


Рис. 1. Концентрация pFASL (в нг/мл) в сыворотках здоровых лиц и больных с АИЗЩЖ.

Н — здоровые лица; ХЛТ — больные ХЛТ; ДТЗ — больные ДТЗ.

ной цитотоксичности сывороток больных с АИЗЩЖ.

В литературе имеются указания на повышение уровня pFASL в сыворотках больных с нелеченой болезнью Грейвса (ДТЗ) [12]. Найденное нами повышение содержания этого фактора лишь в части тестированных сывороток может объясняться неоднородностью группы больных, которые, как уже отмечалось, находились на разной степени компенсации тиреотоксикоза. Сведений о содержании pFASL в сыворотках больных ХЛТ нам обнаружить не удалось.

Не менее важно обратить внимание на практически полное совпадение частот обнаружения комплементнезависимой цитотоксичности в сыворотках больных ХЛТ и ДТЗ ($p > 0,8$). Аналогичные данные были получены нами ранее в отношении АЗКОЦ [3—5], однако если цитотоксические свойства сывороток при ДТЗ и ХЛТ одинаковы, а морфологическая картина ткани щитовидной железы при этих заболеваниях принципиально различна (пролиферация тироцитов при ДТЗ и их деструкция при ХЛТ), то следовало предположить существование при ДТЗ механизмов защиты тиреоидной ткани от цитотоксического эффекта собственных сывороток. При исследовании АЗКОЦ нами были получены подтверждения существования таких механизмов: многие из тех сывороток, которые вызывали гибель "нормальных" тироцитов, оказывались неактивными в отношении клеток ДТЗ [4]. При дальнейшем анализе выяснилось, что резистентность этих клеток к АЗКОЦ связана с меньшим присутствием на них поверхностных антигенов, взаимодействующих с антитиреоидными аутоантителами [3, 6].

В связи с этим представляло несомненный интерес проверить действие лишенных комплемента

заведомо цитотоксических сывороток на клетках, изолированных из ткани ДТЗ. Такая проверка показала, что из 18 предварительно лишенных компонента цитотоксических сывороток лишь 7 сохраняли свою активность на клетках ДТЗ ($p < 0,01$). Таким образом, подобно тому, что было ранее показано в отношении АЗКОЦ, тироциты из ткани ДТЗ оказались резистентными к 60% цитотоксических сывороток больных с ДТЗ.

По аналогии с тем, что наблюдалось в отношении АЗКОЦ, мы предположили, что и в данном случае резистентность клеток ДТЗ связана с уменьшением на их поверхности экспрессии рецептора APOI (FAS), опосредующего апоптоз индуцирующий эффект rFASL, и сравнили его экспрессию на срезах щитовидных желез в "норме", при ДТЗ и ХЛТ.

Группу ДТЗ составили случаи классической диффузной микро-макрофолликулярной гиперплазии щитовидной железы с резорбцией коллоида и очаговыми лимфоидными инфильтратами в строме. При ХЛТ брали ткань на расстоянии не менее 1 см от коллоидных узлов (атрофический вариант с диффузно-очаговой лимфоидной инфильтрацией стромы и формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами). Паренхима щитовидной железы в данных случаях была представлена в основном мелкими фолликулами с уплощенным (атрофичным) эпителием.

В относительно неизменной тиреоидной ткани ("норма") экспрессия FAS была умеренной, т. е. он обнаруживался на мембране в среднем 32% клеток. При ХЛТ экспрессия маркера апоптоза была выражена в гораздо большей степени. В 17 из 20 случаев число окрашенных на FAS паренхиматозных клеток превышало 60% (рис. 2, см. на вклейке), причем вокруг таких клеток в большом количестве присутствовали плазмциты, дающие реакцию на цепи иммуноглобулинов. Там же, где имелись очаги пролиферации фолликулярных клеток и слабая инфильтрация плазмцитами, экспрессия FAS была существенно слабее (окрашивались 27—34% тироцитов). В отличие от этого в ткани ДТЗ экспрессия FAS, как правило, была очень слабой. Меньшую экспрессию FAS фолликулярными клетками при ДТЗ по сравнению с ХЛТ отмечали и другие авторы [13]. Однако сравнение ткани ДТЗ с нормальной тиреоидной тканью, по-видимому, не проводили.

Таким образом, обнаруженная нами резистентность клеток ДТЗ к цитотоксическому действию лишенных компонента и содержащих rFASL сывороток больных с АИЗЩЖ действительно может быть следствием меньшей экспрессии FAS такими клетками.

Что касается ядерного маркера пролиферации Ki-67, то, как и следовало ожидать, он выявлялся в клетках при ХЛТ реже (в среднем в 20% тироцитов), а при ДТЗ — гораздо чаще (81%), чем в клетках "нормальной" ткани щитовидной железы (27%).

В клетках обнаружена мРНК FAS, кодирующая растворимую форму этого антигена — rFAS, не содержащую трансмембранного домена. Предполагается, что rFAS, "отвлекая на себя" соответствующую

Уровни rFAS в сыворотках больных с АИЗЩЖ ($M \pm m$)

Обследуемые	Уровень rFAS, пг/мл	Значимость различий
Здоровые ($n = 5$)	$219,2 \pm 33,4$	$p_1 = 0,7$
Больные с ДТЗ ($n = 24$)	$267,5 \pm 59$	$p_2 = 0,3$
Больные ХЛТ ($n = 27$)	$188 \pm 12,5$	$p_3 = 0,2$

Примечание. p_1 — значимость различий между здоровыми лицами и больными с ДТЗ; p_2 — между здоровыми лицами и больными ХЛТ; p_3 — между больными с ДТЗ и ХЛТ.

щий лиганд, защищает клетки-мишени от апоптоз индуцирующего действия последнего [10]. Ряд авторов обнаружили повышенное содержание rFAS в сыворотках больных с нелеченой болезнью Грейвса; антитиреоидная терапия приводила к снижению его уровня. При гипотиреозе на фоне ХЛТ уровень rFAS был снижен [12]. В свете этих данных представляло интерес оценить концентрацию rFAS в исследуемых нами сыворотках. Полученные данные приведены в таблице.

Нам не удалось обнаружить сколько-нибудь значимых различий в уровне rFAS между сыворотками больных и здоровых лиц. Ни в одном случае его содержание при ДТЗ или ХЛТ не выходило за пределы 3 стандартных отклонений от средней его концентрации в норме. Даже если допустить при ДТЗ повышение уровня rFAS в сыворотках, этим невозможно объяснить выявленную нами "защищенность" тироцитов из ткани ДТЗ от цитотоксического действия соответствующих сывороток. Действительно, как показано выше, причина резистентности таких клеток кроется отнюдь не в сыворотках (иначе они должны были бы вызывать гибель "нормальных" тиреоидных клеток с той же частотой, что и клеток из ДТЗ), а в самих гиперплазированных клетках щитовидной железы.

Согласно данным С. Giordano и соавт. [11], экспрессия FAS тироцитами стимулируется продуктами определенных субпопуляций активированных Т-лимфоцитов, "населяющих" щитовидную железу при ее аутоиммунных заболеваниях. Найденное нами снижение экспрессии FAS фолликулярным эпителием при ДТЗ может указывать на различие популяций инфильтрирующих щитовидную железу лимфоцитов при ДТЗ и ХЛТ [4]. Действительно, как было показано ранее в опытах *in vitro* [5], лимфоциты из ткани ДТЗ не только не индуцируют гибель "нормальных" тироцитов, но, напротив, способствуют их пролиферации и снижают их способность связывать антитиреоидные антитела.

В заключение необходимо подчеркнуть, что предположение о зависимости цитотоксического эффекта сывороток больных с АИЗЩЖ от повышенного содержания в них rFASL оставляет открытым вопрос о существовании и характере механизмов, определяющих специфичность действия rFASL в отношении тироцитов.

Выводы

1. Почти в 40% сывороток больных с ДТЗ и ХЛТ (находящихся на разных этапах медикаментозного лечения) присутствуют независимые от компонента факторы, индуцирующие *in vitro* гибель

"нормальных" (изолированных от околоузловой ткани эутиреоидного узлового зоба) тироцитов.

2. Цитотоксический эффект сывороток больных с АИЗЩЖ не проявляется на первичной культуре фибробластов, что свидетельствует о его специфичности в отношении тироцитов.

3. Частота обнаружения повышенных уровней rFASL в сыворотках больных с АИЗЩЖ совпадает с частотой выявления комплементнезависимой цитотоксичности аналогичных сывороток.

4. Тироциты, изолированные из ткани ДТЗ, резистентны к действию 60% из тех сывороток, которые оказывают цитотоксическое действие на "нормальные" тироциты. Эта резистентность связана не с повышением уровня rFASL в соответствующих сыворотках, а с ослабленной экспрессией FAS на мембране клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 2002. — С. 252—334.
2. Иммунологические методы / Под ред. Х. Фримеля: Пер. с нем. — М., 1979.

3. Кандрор В. И., Крюкова И. В., Крайнова С. И. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 25—30.
4. Кандрор В. И. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 1. — С. 45—48.
5. Крайнова С. И., Кандрор В. И. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — Т. 39, № 6. — С. 46—50.
6. Крайнова С. И., Крюкова И. В., Мкртумова Н. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 3. — С. 3—5.
7. Микроскопическая техника / Под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. — М., 1996.
8. Угрюмов М. В. Современные методы иммуногистохимии и иммуноцитохимии. — М., 1996.
9. Andricuola M., Tsatsuolis A. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 561—568.
10. Cheng J., Zhou T., Liu C. et al. // Science. — Vol. 263. — P. 1759—1762.
11. Giordano C., Stassi G., DeMaria A. et al. // Science. — 1997. — Vol. 275. — P. 960—963.
12. Hiromatsu Y., Bednarczuk T., Soyajima E. et al. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 341—345.
13. Salmaso C., Bagnasco M., Pesce G. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 966. — P. 496—501.
14. Takeda K., Ohara E., Kaneda T. et al. // Rinsho Byori. — 1999. — Vol. 47. — P. 961—965.
15. Tanaka M., Suda T., Takahashi T., Nagata S. // EMBO J. — 1995. — Vol. 14. — P. 1129—1135.

Поступила 25.02.04

© Е. Н. СИБИЛЕВА, 2004

УДК 616.154:577.175.324]-039.18-053.31-07

Е. Н. Сибилева

СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПЕРТИРЕОТРОПИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Кафедра педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Проведен анализ результатов неонатального скрининга ТТГ у 51 222 новорожденных за 5-летний период с целью оценки степени тяжести зобной эндемии в Архангельской области, являющейся регионом легкого и умеренного йодного дефицита и высокоширотным регионом.

Установлена следующая закономерность: распространенность повышенного уровня ТТГ > 5 мЕ/л у новорожденных детей была значительно выше в летние месяцы года. Обнаружен флюктуирующий характер транзиторной гипертиреотропинемии в контрастные сезоны года. Степень выраженности этих колебаний зависела от климатогеографической зоны, в которой были рождены дети. Сезонная контрастность транзиторной гипертиреотропинемии, а также нарастание степени тяжести зобной эндемии по этому критерию в летний период года позволяют использовать анализ результатов неонатального скрининга ТТГ за июнь—август как более точный индикатор при мониторинге степени выраженности зобной эндемии, а также эффективности качества проводимой профилактики йодного дефицита в регионах высоких широт, в которых факторы внешней среды вносят существенный вклад в функциональную активность системы гипофиз—щитовидная железа.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, тиреотропный гормон, циркадные ритмы, йодный дефицит.

The results of a 5-year neonatal screening of thyrotropic hormone (TTH) in 51,222 neonatal infants were analyzed to evaluate the severity of goiter endemia in the Arkhangelsk Region that is an area of mild and moderate iodine deficiency and a high-latitude region. The analysis established the following regularity: the spread of elevated TTH levels > 5 mU/l in neonatal infants was much higher in summer months. The fluctuating pattern of transient hyperthyrotropinemia was found in the contrast seasons. The magnitude of these fluctuations depended on the climatic and geographic area where the infants had been born. The seasonal contrast range of transient hyperthyrotropinemia and the increase in the severity of goiter endemia by this criterion in summer make it possible to analyze the results of neonatal TTH screening in June to August as a more precise indicator during monitoring the severity of goiter endemia and the effectiveness of iodine deficiency prevention in high-latitude regions where environmental factors make a substantial contribution to the functional activity of the pituitary-thyroid system.

Key words: neonatal screening, thyrotropic hormone, circadian variations, iodine deficiency.

Рождение ребенка сопровождается изменением функциональной активности его эндокринной системы, в частности отмечается значительное изменение секреции тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) [15, 16]. Знание особенностей постнатальной секреции ТТГ позволяет эффективно оценивать функцию щитовидной железы у новорожден-

ного ребенка. Сохраняющееся повышение уровня ТТГ в крови после 3-го дня постнатальной жизни может указывать на снижение функциональной активности щитовидной железы, обусловленное рядом причин [4]. Одной из причин повышенного содержания ТТГ в крови у новорожденных детей может быть йодная недостаточность, поэтому резуль-

таты неонатального скрининга ТТГ используют в качестве эпидемиологического критерия оценки тяжести йодного дефицита в йоддефицитных регионах [17]. Оценка результатов неонатального скрининга ТТГ, проведенного нами с целью изучения особенностей зубной эндемии в Архангельской области, позволила установить неожиданную закономерность, а именно распространенность повышенного уровня ТТГ > 5 мЕ/л у новорожденных детей была значительно выше в летние месяцы. Это заставило нас провести анализ обнаруженной закономерности. В результате изучения нами подтвержден флюктуирующий характер транзиторной гипертиреотропинемии в контрастные сезоны года (лето—зима), причем степень выраженности этих колебаний зависела от климатогеографической зоны, в которой были рождены дети. Степень тяжести зубной эндемии по индикатору — транзиторной гипертиреотропинемии возрастала в летние месяцы года.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов скрининга ТТГ у 51 222 новорожденных детей Архангельской области за 5-летний период. Пробы крови для скрининга брали на 5-е сутки после рождения у доношенных и на 7-е сутки у недоношенных детей. Исследования уровня ТТГ проводили из материала сухого пятна с использованием реактивов фирмы "Delfia". За пограничный уровень ТТГ принимали 5 мЕ/л, согласно критериям ВОЗ [17]. Оценивали распространенность повышенного уровня ТТГ > 5 мЕ/л по месяцам, сезонам года, а также в зависимости от климатогеографической зоны, так как Архангельская область расположена в трех климатогеографических зонах — тундры (субарктика), северной и средней тайги. Степень выраженности йодного дефицита во всех исследуемых зонах колебалась от легкой до среднетяжелой. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistika 5.5A" ("Stat-Soft", США).

Результаты

Анализ результатов неонатального скрининга ТТГ позволил установить, что в летние месяцы удельный вес новорожденных детей с уровнем ТТГ > 5 мЕ/л был выше, чем в другие месяцы (рис. 1). В связи с тем что наиболее контрастными сезонами высоких широт (а Архангельская область расположена в высоких широтах) являются лето (июнь—август) и зима (ноябрь—февраль), мы решили проанализировать распространенность повышения уровня ТТГ > 5 мЕ/л именно в эти сезоны, одновременно сравнив данные по 3 климатогеографическим зонам (тундра, северная и средняя тайга). В результате проведенного анализа мы получили следующие данные: летом распространенность повышенного уровня ТТГ > 5 мЕ/л была выше, чем зимой ($p < 0,01$). Сезонный контраст зависел от климатогеографической зоны и был более ярко выражен в зоне тундры (рис. 2). Степень тяжести зубной

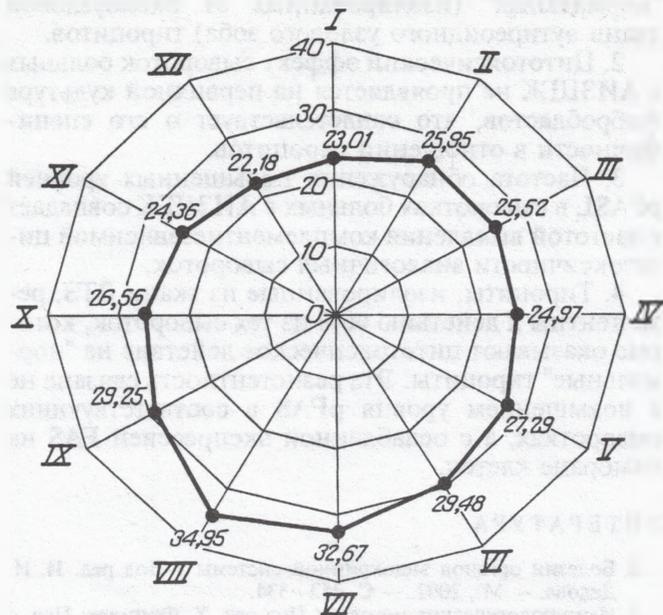


Рис. 1. Распространенность (в %) повышения уровня ТТГ в разные месяцы года среди новорожденных.

эндемии по индикатору транзиторной гипертиреотропинемии возрастала в летний период.

Обсуждение

Выявленные сезонные особенности колебаний уровня ТТГ у новорожденных детей заставили нас обратиться к сезонным ритмам, которые относятся к циркадным. Сезонные ритмы могут быть экзогенными (непосредственная реакция на сезонные колебания климата) и эндогенными ("биологический календарь", синхронизируемый механизмом фотопериодизма) [1]. Фотопериодизм в свою очередь составляет значительную долю экзогенной компоненты ежегодных периодических изменений жизнедеятельности, а для эндогенного сезонного ритма представляет собой маскирующий фактор [1]. Известно, что циркадные ритмы присущи новорожденному ребенку. Исследованиями Е. В. Сюткиной и А. Э. Григорьевой [11] установлено, что ребенок рождается с набором (спектром) ритмических колебаний физиологических показателей,

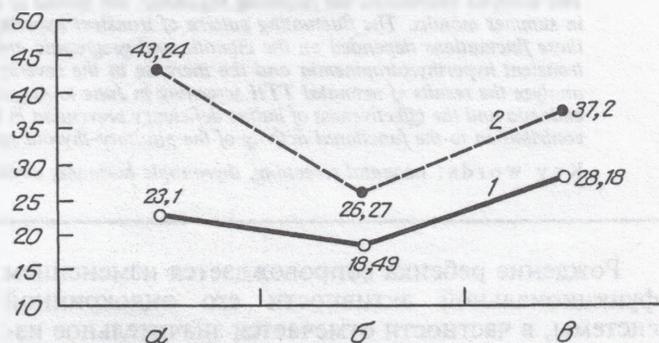


Рис. 2. Доля новорожденных с уровнем ТТГ > 5 мЕ/л в летний и зимний сезоны в разных климатогеографических зонах.

1 — зима, 2 — лето. По оси ординат — доля (в %) новорожденных с уровнем ТТГ > 5 мЕ/л; а — тундра, б — северная тайга, в — средняя тайга.

причем циркасемисептанные и циркасептанные, т. е. около 3—5-го и 7-го дня постнатальной жизни задаются с момента рождения. В связи с вышесказанным мы можем предполагать что у наблюдаемых нами новорожденных на 5—7-е сутки эти ритмы уже имелись, а значит дети могли отреагировать по-разному, в зависимости от сезона года и контрастности фотопериодики, изменением функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы, в нашем случае — изменением уровня ТТГ в крови. Как подтвердить данное предположение? Мы встретили только 1 работу, посвященную изучению сезонных вариаций функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы, но в ней обсуждались особенности содержания гормонов в пуповинной крови [18]. Авторами было отмечено более высокое содержание общего T_3 зимой. В то же время накоплено много данных о влиянии климатогеографических факторов на формирование сезонных изменений гормонального и метаболического статуса взрослых жителей, живущих на европейском Севере России [2, 7, 8, 14]. Исследования, проведенные у полярников на архипелаге Шпицберген, для которого характерна контрастная фотопериодика как один из наиболее изменяющихся в течение года факторов внешней среды, выявили сезонные особенности функциональной активности щитовидной железы, а именно ее повышение в период полярной ночи [6]. Аналогичные результаты были получены при обследовании взрослых жителей европейского Севера в контрастные сезоны года [13]. Установлено, что уровень T_4 в крови имел выраженные колебания в течение года с максимумом в период минимальной длительности светового дня, т. е. зимой, но при этом не было выявлено достоверного фотопериодизма в колебаниях ТТГ. Авторами также установлено, что гипофизарно-тиреоидная система у взрослых жителей Севера функционирует более активно по сравнению с жителями средних широт. По мнению А. В. Ткачева и И. М. Кляркиной [14], факторы внешней среды вносят существенный вклад в изменчивость показателей тиреоидного статуса у жителей Севера. Полученные нами данные при исследовании уровня неонатального ТТГ по сути совпадают с результатами, полученными у взрослых. Флюктуирующий характер транзиторной гипертиреотропинемии у новорожденных в наиболее контрастные сезоны года подтверждает наличие сезонных колебаний в функциональной активности системы гипофиз—щитовидная железа. Это согласуется с мнением И. И. Дедова и В. И. Дедова [3] о том, что циркадные ритмы функционирования гипофизарно-тиреоидной системы характеризуются большой вариабельностью, при этом имеются широкие индивидуальные особенности проявления ритмов по уровню ТТГ в крови, связанные с воздействием различных синхронизирующих факторов внешней среды. Возникает вопрос, почему у взрослых не выявлено достоверного фотопериодизма в колебаниях ТТГ. На наш взгляд, это связано с большей активностью гипофизарно-тиреоидной системы у новорожденных, большей вариабельностью значений ТТГ в неонатальном периоде, а также, возможно, с тем, что в наше исследование было включено

большое количество проб. Подтверждением высокой функциональной активности щитовидной железы у новорожденных на Севере могут служить результаты морфологических исследований [5, 9, 10], которыми установлено, что щитовидная железа у плодов и новорожденных "северян" имеет свои анатомо-физиологические особенности по сравнению со среднеширотной нормой. Эти особенности характеризуются большими темпами прироста массы щитовидной железы, начиная с 29—32-й недели гестации, большими размерами фолликулов щитовидной железы, десквамативным типом строения железы. В нашем исследовании мы получили подтверждение мнения о том, что дефицит синтеза тиреоидных гормонов может "высвечиваться" климатическими и микроклиматическими факторами [12]. Таким образом, мы можем говорить, что нами найдены циркадные ритмы функционирования системы гипофиз—щитовидная железа у новорожденных (по уровню ТТГ в крови), которые соответствуют окологодичным колебаниям уровня гормонов щитовидной железы у взрослых жителей европейского Севера. Более того, как и у взрослых [13], сезонный контраст был более выражен у детей, рожденных в зоне тундры (субарктике). Выявленные нами "сезонные" особенности транзиторной тиреотропинемии были случайной находкой. Целью же нашего исследования было изучение напряженности йодного дефицита. Таким образом, возникла мысль, как использовать полученные данные. По нашему мнению, анализ результатов неонатального скрининга ТТГ за июнь—август может использоваться как более точный индикатор при мониторинге степени выраженности зубной эндемии и эффективности качества профилактики йодного дефицита в регионах высоких широт, в которых факторы внешней среды вносят существенный вклад в функционирование системы гипофиз—щитовидная железа, так как имеет место не только сезонная контрастность транзиторной тиреотропинемии, но и нарастание степени выраженности зубной эндемии по этому индикатору в летний период (см. рис. 2).

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что региональные экологические факторы влияют на физиологический статус организма человека (в нашем случае — на состояние системы гипофиз—щитовидная железа у новорожденных детей) и должны учитываться при проведении эпидемиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алпатов А. М. // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапорта. — М., 2000. — С. 482—488.
2. Губкина З. Д., Ткачев А. В. // Эндокринология. Система и обмен веществ у человека на Севере. — Сыктывкар, 1992. — С. 45—71.
3. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов. — М., 1992.
4. Коваленко Т. В. / Реферат. Сб.: Клиническая эндокринология. — М., 2000. — № 1. — С. 3—7.
5. Ковров К. Н. Экологическая морфология пренатального стресса у человека на Европейском Севере: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Архангельск, 1997.

6. Некоторые показатели здоровья в высоких широтах (архипелаг Шпицберген) / Ткачев А. В., Бойко Е. Р., Раменская Е. Б. и др. — Сыктывкар, 1993.
7. Суханов С. Г., Ткачев А. В., Золкина А. Н. // Острый и хронический стресс. — Сыктывкар, 1986. — С. 64—68.
8. Суханов С. Г., Раменская Е. Б. // Материалы по актуальным вопросам современной гистопатологии. — М., 1987. — С. 18.
9. Суханов С. Г. // Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. — Сыктывкар, 1992. — С. 72—104.
10. Суханов С. Г. Морфофункциональные особенности эндокринной системы у жителей Европейского Севера: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Архангельск, 1993.
11. Сюткина Е. В., Григорьев А. Э. // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. — М., 2000. — С. 388—401.
12. Талантов В. В. // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Тезисы докладов I Всероссийской науч.-практ. конференции. — М., 2000. — С. 144.
13. Ткачев А. В., Раменская Е. Б. // Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. — Сыктывкар, 1992. — С. 15—44.
14. Ткачев А. В., Кляркина И. М. // Физиологические закономерности гормональных, метаболических, иммунологических изменений в организме человека на Европейском Севере. — Сыктывкар, 1997. — С. 6—12.
15. Fisher D. // J. Pediatr. — 1975. — Vol. 86, N 5. — P. 822—824.
16. Fisher D. // Progr. Clin. Biol. Res. — 1976. — Vol. 10. — P. 221—233.
17. Indicators from Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Programmes. Report of a Joint WHO (UN-ISEF Consultation 3—5 November 1992). Rewisit version september 1993 WHO (NUT) 93.1.
18. Oddie T. H., Foley T. P., Fisher D. A. // Clin. Chem. — 1979. — Vol. 25. — P. 1251—1253.

Поступила 07.05.03

© С. И. МАЛЯВСКАЯ, 2004

УДК 616-092:612.661-055.25

С. И. Малявская

ИЗОЛИРОВАННОЕ ПУБАРХЕ У ДЕВОЧЕК

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Проведен сравнительный проспективный анализ течения полового созревания у девочек с изолированным пубархе. На основании полученных клинических, ультразвуковых и гормональных данных, соответствующих формированию овариального поликистоза у девочек с изолированным пубархе, подтверждена гипотеза о его предикторном значении в формировании синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В постменархеальном периоде у 85,4% девочек с изолированным пубархе выявлялись основные клинические признаки СПКЯ (нарушение менструального цикла, гирсутизм, угревая болезнь, ожирение и избыточная масса тела) в сочетании с типичной для СПКЯ эхограммой в 74,8% случаев, что позволяет рекомендовать его использование в качестве скрининг-маркера для формирования групп высокого риска развития СПКЯ.

Ключевые слова: изолированное пубархе, половое созревание, синдром гиперандрогении, синдром поликистозных яичников.

A comparative prospective analysis of the course of puberty was made in girls with isolated pubarche. The obtained clinical, ultrasonic, and hormonal data corresponding to the formation of ovarian polycystosis in girls with isolated pubarche supported the hypothesis that it is of predictive value in the formation of the polycystic ovarian syndrome (PCOS). In postmenarche, 85.4% of the girls with isolated pubarche were found to have the major clinical signs of PCOS (impaired menstrual cycle, hirsutism, acne disease, obesity, and excessive body weight) in combination with a PCOS-typical echogram in 74.8% of cases, which makes it possible to recommend its use as a screening marker to form groups at risk for PCOS.

Key words: isolated pubarche, puberty, hyperandrogyny, polycystic ovarian syndrome.

Половое оволосение в виде пубархе (от лат. pubis — лобок) или аксиллархе (от лат. fossa axillaris — подмышечная впадина) — вторичный половой признак, появляющийся при физиологическом течении пубертата примерно через полгода после начала увеличения молочных желез под действием эстрогенов (телархе). Эстрогенная манифестация пубертата характерна для подавляющего большинства девочек (90—95%) [1].

Появление полового оволосения, предшествующего симптомам гонадной активности в нормальные сроки пубертата (8—12 лет), называется изолированным пубархе — ИП (синонимы — "неправильный", "инвертированный" пубертат) [1, 2, 4, 16]. В настоящее время установлено, что ИП, появившееся как до 8-летнего возраста (преждевременное ИП), так и в физиологических возрастных рамках пубертата, является клиническим признаком повышенного уровня андрогенов надпочечников в процессе скачкообразного увеличения их синтеза при преждевременном и/или усиленном адренархе ("exaggerated adrenarche") [4, 16, 17], не

связанным с гонадотропинзависимой активацией яичников. Этот факт определяет роль ИП как маркера допубертатной избыточной андрогенизации женского организма [14, 15, 17, 20]. В подтверждение этому в нескольких исследованиях был выявлен высокий удельный вес ИП в допубертатном анамнезе пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [3, 5, 6]. Заслуживает внимания и то, что частота ИП в популяции девочек европейского Севера России, составляющая 6% [3], сопоставима с частотой СПКЯ в современной женской популяции, но в настоящее время этот вариант нарушения полового развития изучен недостаточно, особенно с позиции его предикторной роли в формировании синдрома гиперандрогении.

Материалы и методы

В течение 10 лет наблюдения проведен сравнительный анализ клинической симптоматики, антропометрических данных, гормонального статуса и размеров яичников и матки по данным УЗИ у 175 девочек с ИП (группа сформирована на I и II ста-

диях полового развития по Tanner). Заключение о наличии ИП делали при появлении полового оволосения до эстрогензависимых признаков (телархе) в физиологические сроки пубертата (8—13 лет). Дефицит 21-гидроксилазы исключали при базальном уровне 17-оксипрогестерона, превышающем 4 нл/мм [18]. Сравнение проводили с группой девочек с эстрогенной манифестацией пубертата (физиологическое течение), составлявших контрольную группу на сопоставимых стадиях пубертата.

Наличие ожирения или избыточной массы тела определяли по значениям индивидуального показателя индекса массы тела (ИМТ). Ожирением считали массу тела при показателях ИМТ выше 95-го перцентилля. Избыточной массой тела считали показатель выше 85-го перцентилля [9]. Выраженность гирсутизма оценивали по шкале Ферримана и Галлвея, менструальную функцию — при анализе менструальных календарей.

Состояние внутренних половых органов оценивали ультразвуковым методом (аппарат "Aloka SSD-630"; "Aloka", Япония) с использованием секторных датчиков с частотой 3,5 МГц с вычислением объема яичников по формуле эллипса с применением коэффициента 0,523. Заключение о морфофункциональных изменениях по типу поликистоза яичников основывалось на данных УЗИ при наличии симметричного увеличения объема яичников, неоднородности структуры с эконегативными включениями диаметром до 8 мм, определяющимися не только по периферии, но и в центральных участках паренхимы, увеличении объема гиперэхогенной центральной стромы [8, 11, 13].

Для всех показателей рассчитаны средняя величина (M), ошибка средней (m) и стандартное отклонение (σ). Распространенность отдельных признаков указана в процентах от общего числа больных. При статистическом анализе использовали t -критерий Стьюдента, U -критерий Манна—Уитни, двухвыборочный критерий Колмогорова—Смирнова, критерий W Уилкоксона и χ^2 .

Результаты

В ходе исследования было установлено, что средний возраст появления пубархе у девочек с ИП составил $9,5 \pm 0,08$ года (8—11,5 лет) и был значительно меньше, чем при физиологическом течении полового созревания ($10,92 \pm 0,2$ года; $p < 0,005$). ИП в виде аксиллярного оволосения отмечалось у 22% девочек. Временной интервал от появления пубархе до телархе составлял от 6 мес до 4 лет (в среднем $1,67 \pm 0,06$ года) и зависел от возраста появления оволосения. У девочек с ИП телархе появлялось в среднем на полгода позже, чем у здоровых ($11,03 \pm 0,07$ года против $10,26 \pm 0,18$ года; $p < 0,005$).

Частота основных признаков гиперандрогенной (андроидной) дерматопии была существенно выше, чем у девочек контрольной группы, и зависела от стадии полового развития. Как показало наше исследование, гирсутизм, acne vulgaris, себорея и алопеция были выражены в разной степени и манифестировали в разные сроки. У 8,6% девочек с ИП появление минимальных степеней гирсутизма

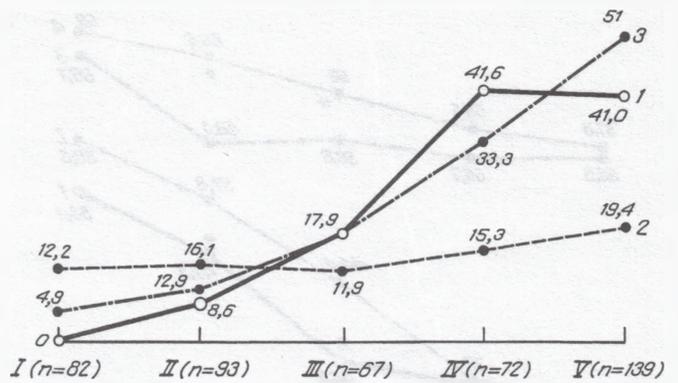


Рис. 1. Распространенность (в %) клинических признаков андроидной дерматопии в группе девочек с ИП в зависимости от стадии развития по Tanner.

Здесь и на рис. 2—5 по осям абсцисс — стадии развития по Tanner; n — число детей, находящихся на данной стадии по Tanner. 1 — гирсутизм, 2 — гипертрихоз; 3 — acne vulgaris.

(единичные терминальные волосы в андрогензависимых зонах) совпадало с началом эстрогенпродуцирующей функции гонад, увеличивалось до 17% в пременоархеальную стадию и с максимальной частотой регистрировалось в перименоархеальном периоде (41,3%). Жирная себорея, выпадение волос (приводящее к разрежению волос в височных и теменных областях), угревая болезнь регистрировались примерно так же часто, как и гирсутизм (рис. 1). Необходимо отметить, что у части детей наиболее ранним симптомом являлись acne vulgaris, которые были зафиксированы еще в допубертатном периоде. Таким образом, кожные проявления гиперандрогении у девочек с ИП появлялись до циклической активности системы гипоталамус—гипофиз—гонады и далее прогрессировали.

Выявлено, что у девочек с ИП в течение пубертата увеличивались как показатель ИМТ, так и доля лиц с ИМТ более 85-го перцентилля (30,8% в постменоархеальном периоде; рис. 2). В процессе развития, характеризующегося возможностью изменений типа конституции, были зарегистрированы наибольшие значения (как индекс абдоминального

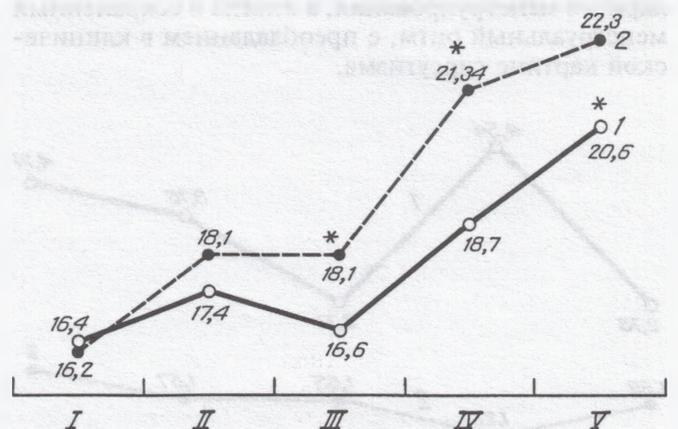


Рис. 2. Средний показатель ИМТ (в кг/м²) у здоровых детей и в группе девочек с ИП в зависимости от стадии полового созревания по Tanner.

Здесь и на рис. 3—5: * — различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$). 1 — ИМТ в группе здоровых детей; 2 — ИМТ в группе девочек с ИП.

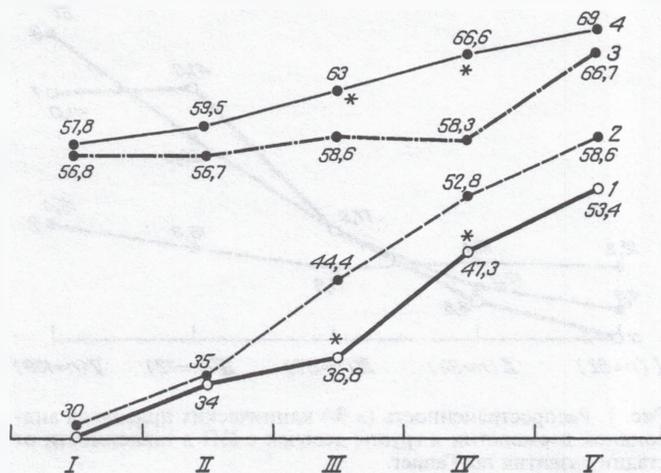


Рис. 3. Средние показатели массы тела (в кг) и окружности талии (в см) у здоровых детей и в группе девочек с ИП в зависимости от стадии полового созревания по Tanner.

1 — масса тела в группе здоровых детей; 2 — масса тела в группе девочек с ИП; 3 — окружность талии в группе здоровых детей; 4 — окружность талии в группе девочек с ИП.

фенотипа ожирения) окружности талии, значимо превысившие показатели контрольной группы в позднем пубертатном периоде (рис. 3).

Менархе у девочек с ИП и при физиологическом течении пубертата наступало своевременно, примерно в одинаковые сроки, в $12,7 \pm 0,07$ года при ИП и в $12,14 \pm 0,2$ года у здоровых детей, длительность от появления пубархе до менархе при ИП составляла $3,05 \pm 0,09$ года.

У девочек с ИП была значимо выше частота нарушений менструального цикла (у 68%), которые с периода менархе в виде олиго- и опсоменореи являлись доминирующим клиническим симптомом. В структуре нарушений менструального цикла вторичная аменорея составляла 21%. Частота ювенильных маточных кровотечений встречалась у 15%, у части девочек менархе трансформировалось в ювенильное маточное кровотечение. Только у незначительной части девочек появлению нарушения менструального цикла предшествует период регулярного менструирования, а иногда и сохраненный менструальный ритм, с преобладанием в клинической картине гирсутизма.

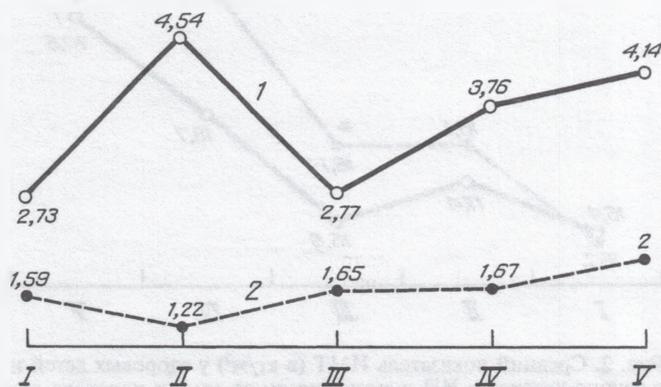


Рис. 4. Средние показатели коэффициента ЛГ/ФСГ в группе девочек с ИП и у здоровых детей по стадиям Tanner.

Здесь и на рис. 5: 1 — девочки с ИП; 2 — здоровые дети.

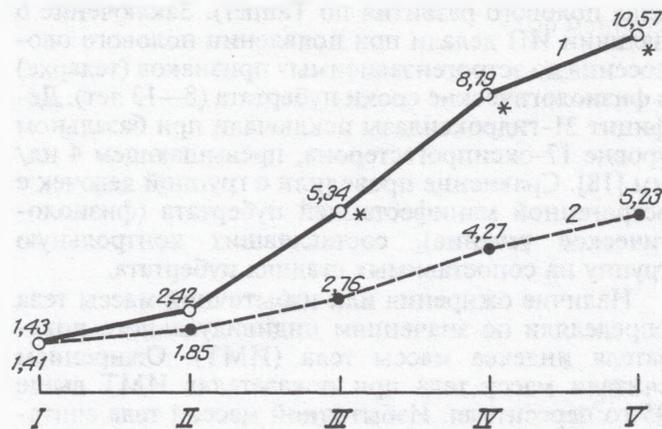


Рис. 5. Средний объем яичников (в см³) при УЗИ в группе девочек с ИП и у здоровых детей по стадиям Tanner.

При изучении гонадотропной функции гипофиза при ИП на всех стадиях пубертата обнаружено повышение среднего уровня ЛГ, что приводит к повышению соотношения ЛГ/ФСГ (рис. 4).

Результаты определения овариального объема свидетельствовали о том, что на всех стадиях полового развития, кроме допубертатной, средний объем яичника у девочек с ИП был достоверно больше такового у девочек с физиологическим течением пубертата (рис. 5). У 66,7% девочек с ИП в постменархеальной стадии (IV и V стадии по Tanner) средний объем яичников превышал 8 см^3 , у 53,6% — 10 см^3 . У девочек с физиологическим половым созреванием частота выявления увеличенного объема яичников (более 8 см^3) оказалась существенно более низкой — 0,048% ($\chi^2 = 69,25$; $p < 0,001$).

Структурный анализ строения яичниковой ткани выявил, что уже в допубертате у 15,85% детей с ИП выявлялся так называемый мелкокистозный (мелкофолликулярный) характер строения яичника. После начала пубертата происходило прогрессирующее увеличение объема яичников, у 1/3 девочек с ИП сочетающееся с наличием мелкокистозного его строения. Возможно, именно за счет такой трансформации и происходит увеличение овариального объема в среднем по группе. В доменархеальной стадии прогрессивное увеличение овариального объема сочеталось с нарастанием числа лиц с мелкокистозными яичниками, доля которых возрастала до 46,3% по сравнению с 30,9% в предыдущей стадии ($p < 0,05$). В ранний постменархеальный период (6 мес после менархе) у девочек с ИП происходило нарастание овариального объема и еще большее увеличение доли девочек с морфофункциональными изменениями по типу поликистоза, частота которых составила 69,4%. Необходимо отметить, что 15% девочек с физиологическим течением пубертата также имели микрофолликулярное строение яичника, но при этом во всех случаях отсутствовало увеличение овариального объема. В постменархеальном периоде распространенность микрофолликулярного строения яичника составила 74,8%.

Частота выявления повышенной экзогенности оболочки яичника при УЗИ, обусловленной утол-

шением его капсулы, зависела от стадии — в перименоархеальную стадию этот признак выявлялся у 19% девочек.

Таким образом, у девочек с ИП признаки формирования овариального поликистоза начинали появляться на фоне активизации овариального стероидогенеза с I или II стадии по Tappin. С началом эстрогенизации эти нарушения сопровождались увеличением среднего овариального объема, коэффициента ЛГ/ФСГ и постепенным формированием клинических признаков гиперандрогении. При этом изменения в яичниках нарастали параллельно с развитием клинических проявлений андрогенизации.

В ходе многолетнего динамического наблюдения нами были выявлены варианты эволюции ИП в постменоархеальном периоде.

1. Неблагоприятный исход, под которым мы подразумеваем эволюцию ИП, характеризующуюся развитием типичной клинической картины СПКЯ (нарушение менструального цикла с периода менархе, андронидная дермопатия), встретился у 85,4% детей. У 73,7% из них определялась типичная для СПКЯ эхограмма.

2. "Бессимптомное течение, условно благоприятный исход", характеризуется наличием только ультразвуковых признаков поликистоза (увеличение объема и типичная структура яичников) без клинической симптоматики гиперандрогении (выявлен у 4,7% детей).

3. "Благоприятный исход", при котором имелась нормальная эхограмма (отсутствие увеличения яичников и/или изменений их эхоструктуры) и не было клинических признаков гиперандрогении (частота подобного варианта составляет 9,9%).

Обсуждение

Изучение динамики основных клинических, гормональных и ультразвуковых признаков позволяет считать ИП у девочек признаком допубертатной гиперандрогении, которая в последующие годы манифестирует классическими симптомами, часто в составе наиболее распространенной у женщин детородного возраста патологии — СПКЯ. У большинства детей с ИП, начиная с допубертатного периода и далее на протяжении всего пубертата, имеется нарушение гонадотропной регуляции с преобладанием повышенного уровня ЛГ. С началом эстрогенизации нарушения гонадотропной функции гипофиза сопровождаются прогрессирующим увеличением среднего овариального объема и сочетаются с манифестацией и нарастанием клинических проявлений гиперандрогении. Этот процесс носит прогрессирующий характер, и у подавляющего большинства девочек в постменоархеальном периоде развивается клинический симптомокомплекс СПКЯ, сопровождающийся типичными ультразвуковыми изменениями, характерными для поликистоза яичников.

При рассмотрении ИП как дебютного признака синдрома гиперандрогении существенным является факт наличия смешанной (адrenalно-овариальной) гиперпродукции андрогенов с ранних периодов онтогенеза [10, 19]. Главным моментом в пато-

генезе этого состояния в настоящее время считается генетически детерминированное повышение с периода адренархе активности цитохрома p150c17 (являющегося в надпочечниках и яичниках ключевым фактором стероидогенеза), первоначально приводящее к гиперфункции надпочечников. В последующем гиперактивный стероидогенез, происходящий в яичнике, становится патогенетической основой для СПКЯ [10, 14, 15, 19]. Процесс синхронного усиления основных энзимов биосинтеза андрогенов — 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы, сопровождающийся гиперпродукцией адrenalовых андрогенов, названный усиленным адренархе, в большинстве случаев предшествует овариальной гиперпродукции андрогенов [7, 8, 10, 15—17, 20]. Таким образом, гиперпродукция сначала надпочечниковых, а затем и овариальных андрогенов определяет патологический характер исходов, обусловленных смешанной гиперандрогенией при ИП.

Выводы

1. В отсутствие эстрогензависимых признаков пубертата ИП является симптомом допубертатной гиперандрогении. Начиная с допубертатного периода выявлялись нарушения гонадотропной функции гипофиза, характеризующиеся повышением уровня ЛГ и увеличением соотношения ЛГ/ФСГ.

2. В постменоархеальном периоде у 85,4% девочек с ИП выявлялись основные клинические признаки СПКЯ (нарушение менструального цикла, гирсутизм, угревая болезнь, ожирение и избыточная масса тела) в сочетании с типичной для СПКЯ эхограммой в 74,8% случаев.

3. Факт избыточной продукции адrenalно-овариальных андрогенов с ранних периодов онтогенеза объясняет предикторную роль ИП и позволяет рекомендовать его использование в качестве скрининг-маркера для выделения групп высокого риска по формированию СПКЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е. А. // Физиология и патология периода полового созревания. — М., 1980. — С. 100—104.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. — М., 2002.
3. Малявская С. И. Физиологические механизмы развития гиперандрогенных состояний в процессе полового созревания, ранняя диагностика и прогнозирование возникновения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Архангельск, 1995.
4. Семичева Т. В. Преждевременное половое развитие (клинические, гормональные, молекулярно-генетические аспекты). — М., 1999.
5. Шилин Д. Е. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — Т. 42, № 1. — С. 20—25.
6. Яровая И. С. Синдром гиперандрогенной дисфункции яичников у девочек-подростков (патогенез, клиника, лечение, прогноз): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
7. Azziz R., Bradley E. J., Potter H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 400—405.
8. Bridges N. A., Cooke A., Healy M. J. R. et al. // Fertil. and Steril. — 1993. — Vol. 60. — P. 456—460.
9. Dietz W. H., Bellizzi M. C. // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 70. — P. 123—125.
10. Emans S. J. // Pediatric and Adolescent Gynecology / Eds S. J. Emans et al. — Philadelphia, 1998. — P. 263—301.

11. Fleischer A. S., Shawker T. N. // Clin. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 30, N 3. — P. 735—746.
12. Gordon C. M. // Pediatr. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 46, N 3. — P. 455—458.
13. Gulekli B., Turhan N. O., Senoz S. et al. // Gynecol. Endocrinol. — 1993. — Vol. 7, N 4. — P. 273—277.
14. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al. // Fertil. and Steril. — 1997. — Vol. 67. — P. 849—855.
15. Ibanez L., Potau N., Carrascosa A. // Androgen Excess Disorders in Women / Eds R. Azziz et al. — Philadelphia, 1997. — P. 73—84.
16. Lucky A. N., Rosenfield R. L., McGuire J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62. — P. 840—848.
17. Lucky A. W., Biro F. M., Simbarti L. A. et al. // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 130. — P. 30—39.
18. New M. I. // The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment / Eds M. Filicori, C. Flamigni. — Amsterdam, 1996. — P. 195—199.
19. Rosenfield R. L., Bames R. B., Cara J. F. et al. // Fertil. and Steril. — 1990. — Vol. 53. — P. 785—791.
20. Rosenfield R. L. // Pediatr. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 37, N 6. — P. 1333—1358.
21. Toscano V., Balducci R., Mangiantini A. et al. // Steroids. — 1998. — Vol. 63, N 5—6. — P. 308—313.

Поступила 19.12.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.272.4.03:616.379-008.64].015.4

И. А. Строчков¹, Ю. И. Гурфинкель⁴, О. И. Дрена⁴, Г. Ш. Аржиматова³, И. В. Дамулин¹,
А. С. Аметов², Н. Н. Яхно¹

ВЛИЯНИЕ ТАНАКАНА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ, СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ И СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова¹, кафедра эндокринологии и диабетологии², кафедра глазных болезней РМАПО³, ЦКБ МПС⁴

В рамках открытого многоцентрового исследования проведено изучение влияния танакана на клинику диабетической полиневропатии и ретинопатии, состояние перекисного окисления липидов в плазме и мембранах эритроцитов, микроциркуляцию ногтевого ложа, электромиографические характеристики функционального состояния соматических нервов, показатели компьютерной периметрии у 58 больных сахарным диабетом типа 2. Показана высокая эффективность танакана в отношении практически всех изученных показателей состояния периферических нервов и сетчатки, микроциркуляции, выраженности оксидантного стресса. Делается вывод о том, что танакан может быть препаратом выбора для лечения пожилых больных сахарным диабетом типа 2 с поздними осложнениями.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, диабетическая ретинопатия, оксидантный стресс, антиоксидантная терапия.

The effects of tanakan on the clinical picture of diabetic polyneuropathy and retinopathy, on plasma and erythrocytic membranous lipid peroxidation, on nail bed microcirculation, the electromyographic characteristics of the functional status of somatic nerves, and computer-aided perimetric parameters were investigated in 58 patients with type 2 diabetes mellitus within the framework of an open multicenter study. Tanakan was shown to be highly effective in all the studied parameters of the status of peripheral nerves and retina, microcirculation, and the degree of oxidative stress. It is concluded that tanakan may be the drug of choice in treating elderly patients with type 2 diabetes mellitus and late complications.

Key words: diabetic polyneuropathy, diabetic retinopathy, oxidative stress, antioxidative therapy.

В связи с широкой распространенностью сахарного диабета (СД), быстрым ростом числа больных, их ранней инвалидизацией и высокой смертностью эксперты ВОЗ определили ситуацию с СД как эпидемию неинфекционного заболевания. По прогнозу ВОЗ, к 2010 г. в мире будет насчитываться около 239 млн больных СД, причем 90% из них СД типа 2. К 1997 г. в России было зарегистрировано 2,1 млн больных СД, но большинство больных СД типа 2 оставались неучтенными, и можно считать, что реальная цифра в 3—4 раза выше [4]. Инвалидность и смертность больных СД обусловлены поздними осложнениями (невропатия, нефропатия, ретинопатия), сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультами и ампутациями, тогда как от самого СД (диабетической комы) умирает не более 1—4% пациентов. Формирование микро- и макроангиопатий при СД определяет прогноз в отношении продолжительности жизни больных, и можно согласиться с точкой зрения о том, что "начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается как сосудистая патология" [5]. Поздние осложнения СД

возникают почти одновременно, что определяется единством механизмов, лежащих в основе их развития и связанных с патологией сосудов микроциркуляторного русла.

Диабетическая полиневропатия (ДПН), самая частая форма диабетической невропатии, развивается в результате поражения эндоневральных сосудов, что подтверждается наличием взаимосвязи между толщиной базальной мембраны этих сосудов и плотностью нервных волокон в периферическом нерве при СД [21]. Более 50% больных СД страдают ДПН, факторами риска развития которой являются время течения и тип СД, длительность периодов выраженной гипергликемии, Hb A_{1c}, наличие патологии микроциркуляции и курение [30]. Клинически ДПН проявляется снижением ахилловых и коленных рефлексов, чувствительности всех модальностей преимущественно в дистальных отделах ног, что является причиной развития язвы стопы и угрозы ампутации конечности. Диабетическая ретинопатия (ДР) — частая причина возникновения слепоты в возрастной группе 20—64 лет. По дан-

ным Висконсинского исследования, 99% больных СД типа 1 и 60% — СД типа 2 через 20 лет с начала заболевания страдают ретинопатией. Возникает ДР в результате поражения капилляров сетчатки с потерей перicyтов, изменением базальной мембраны, декомпенсацией барьерной функции эндотелия и повышением проницаемости капилляров. Изменения в сетчатке начинаются с образования микроаневризм, затем по мере прогрессирования процесса возникают интравитреальные геморрагии, зоны капиллярной окклюзии и участки экссудата (непролиферативная стадия), в дальнейшем появляются новообразованные сосуды и пролиферация ткани (пролиферативная стадия) [7].

Согласно современным представлениям, хроническая гипергликемия при СД приводит к развитию патологии микроциркуляторного русла в сетчатке, почках и периферических нервах. Исследования DCCT и UKPDS показали, что имеется четкая корреляция между гипергликемией и микроциркуляторными поздними диабетическими осложнениями при СД типов 1 и 2. Базисными механизмами, лежащими в основе поздних осложнений СД, являются активизация полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, образование конечных продуктов избыточного гликирования белков, повышение содержания различных изоформ протеинкиназы С. Большинство известных метаболических и сосудистых механизмов развития экстра- и интрацеллюлярной патологии при поздних осложнениях СД объединены их зависимостью от включения в патологический процесс гиперпродукции супероксида в митохондриях [20]. Таким образом, основной причиной формирования поздних осложнений является оксидантный стресс — нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, которая при СД снижена [13]. Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при СД определяется генетическими факторами, что подтверждается изучением полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы организма — каталазы для ДР и супероксиддисмутазы для ДПН [4, 30]. Возможность коррекции оксидантного стресса с уменьшением проявлений поздних осложнений СД была показана в клинических исследованиях с применением естественного антиоксиданта — альфа-липоевой кислоты (АЛК) [34]. Вместе с тем применение АЛК имеет свои ограничения — ее не следует применять у больных в возрасте старше 70 лет, у больных с наличием в анамнезе или в момент лечения нарушений сердечного ритма, при наличии свежих геморрагий на глазном дне. Начинать лечение АЛК следует с внутривенного ее введения, так как эффективность применения в начале лечения таблетированных форм не доказана, что также ограничивает круг больных, у которых ее можно использовать. В связи с этим необходим поиск других препаратов, оказывающих выраженное антиоксидантное действие, для лечения поздних осложнений СД, особенно учитывая невысокую эффективность применения препаратов с антиагрегантным действием [2], побочные эффекты у ингибиторов альдозоредуктазы и блокаторов образования конечных продуктов

избыточного гликирования белков [11]. Одним из препаратов, который может быть альтернативой АЛК, является признанный антиоксидант — танакан (EGb 761), который показал свою эффективность в клинических исследованиях при других заболеваниях, в патогенезе которых феномен оксидантного стресса также играет важную роль [6].

Танакан (экстракт гинкго билоба, EGb 761) — фармакологический препарат из натурального сырья, содержит стандартизованную смесь из фармакологически активных компонентов: 24% флавоноидных гликозидов и 6% терпеновых лактонов (гинкголиды, билобалиды). Он был впервые зарегистрирован во Франции фирмой "IPSEN Laboratories" в 1974 г. и имеется на рынке лекарственных препаратов более чем в 30 странах, в том числе в Восточной Европе. Важным достоинством пероральных форм EGb 761 (таблетки, раствор) является их высокая биодоступность, что показано в работе, выполненной на здоровых добровольцах [32]. Антиоксидантный эффект EGb 761 изучен в экспериментальных работах, результаты которых свидетельствуют о выраженном снижении содержания в крови и клетках основных свободных радикалов под действием экстракта [12, 26]. В экспериментальной работе методом спектрометрии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) исследована активность EGb 761 как "ловушки" основных видов свободных радикалов: супероксида и гидроксила, и показано, что он очищает исследованный раствор от обоих видов свободных радикалов [33]. Выявлено, что действие EGb 761 на супероксид обусловлено в основном действием гинкголидов В и С и билобалида [28].

Танакан предупреждает хроническое оксидативное поражение, улучшает кровоток в микроциркуляторном русле, уменьшает апоптоз нервных клеток и предотвращает окислительное поражение митохондрий, что предполагает его эффективность при поражениях нервной системы у больных СД. Ранее было показано, что препарат способен уменьшать выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ), некоторые симптомы полиневропатии и улучшать функцию периферического нерва у больных СД [1, 10].

Клинические работы по использованию танакана при сосудистых нарушениях, в основном цереброваскулярной патологии, выполненные в Германии и Франции, показали его эффективность в дозе от 120 до 360 мг в день. Отечественные исследования подтвердили, что танакан дает несомненный эффект при сосудистых поражениях головного мозга, уменьшая выраженность когнитивных нарушений [6]. Вместе с тем в литературе практически нет работ по оценке влияния танакана на ДПН, ДР и энцефалопатию, хотя, исходя из известных механизмов действия препарата, СД может быть основным показанием к его применению.

Основанием для проведения настоящего исследования послужило предположение о возможности танакана уменьшать выраженность оксидантного стресса, приводя к улучшению микроциркуляции, что в результате должно нормализовать функциональное состояние как периферических нервов, так и сетчатки у больных СД. Цель настоя-

шего исследования заключалась в оценке эффективности и переносимости препарата танакан у больных СД типа 2 с дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатией и ДР.

Материалы и методы

В рамках открытого многоцентрового исследования проведено обследование 58 больных СД типа 2 (13 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 39 до 75 лет (средний возраст $61,1 \pm 9,0$ года) с длительностью СД от 1 года до 24 лет (в среднем $14,7 \pm 7,8$ года), длительностью ДПН от 1 года до 15 лет ($5,0 \pm 3,1$ года) и ДР от 1 года до 14 лет ($4,3 \pm 3,2$ года). Индекс массы тела в группе составил $24,4 \pm 4,3$, уровень гликозилированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) — $8,56 \pm 0,18\%$ (меньше 10% индивидуально). 32 больных получали таблетированные формы сахароснижающих препаратов (диабетон, манинил, глюренорм), 26 — комбинированную терапию (инсулин и пероральные сахароснижающие препараты). В процессе лечения танаканом сахароснижающую терапию у больных не изменяли. В исследование не включали больных, получавших в течение предыдущих 3 мес ангиопротекторы или антиоксиданты, злоупотреблявших алкоголем или имевших тяжелые нарушения функции печени и почек. Пациенты получали танакан в дозе 120 мг/сут (40 мг 3 раза в день) в течение 2 мес. Обследование больных проводили до начала, на 21-й и 60-й дни лечения танаканом. Перед исследованием все больные подписывали информированное согласие, одобренное этическим комитетом общественной организации "Международная программа "Диабет". Страхование пациентов и мониторинг проводила фирма "Бофур Ипсен" (Франция).

Уровень $Hb A_{1c}$ определяли на аппарате "Диастат" фирмы "Bio-med". Интенсивность ПОЛ в сыворотке крови и мембранах эритроцитов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) на спектрофлуорометре "Hitachi 1000".

Для оценки выраженности ДПН анализировали жалобы пациентов (шкала TSS) и неврологическую симптоматику (шкала NIS_{LL}). Определение порога вибрационной чувствительности проводили с помощью градуированного камертона С128, порога болевой чувствительности — с помощью укола иглой, порога температурной чувствительности — с помощью инструмента "Tri-term", порога тактильной чувствительности — инструментом "Tactile circumferencial discriminator". Все пороги определяли в стандартных точках стопы. Оценивали сухожильные рефлексы с двуглавой, трехглавой мышц, ахиллов, коленный и карпорадиальный рефлексы.

Электромиографическое исследование (ЭМГ) проводили до начала лечения и на 60-й день на нейроэлектромиографе фирмы МБН (Россия) при температуре кожи не ниже 30°C. Анализировали скорость распространения возбуждения (СРВ), резидуальную латенцию (РЛ) и амплитуду М-ответа при стимуляции моторных волокон срединного и малоберцового нервов, амплитуду потенциала, СРВ при стимуляции сенсорных волокон срединного и икроножного нервов.

Состояние микроциркуляции ногтевого ложа безымянного пальца исследовали с помощью компьютерного капилляроскопа "Капилляр" (Россия) в положении сидя с руками, расположенными на уровне сердца, при комнатной температуре 21—23°C. До обследования больные находились в покое около 20 мин и в день обследования не курили, не пили кофе и не применяли препаратов, влияющих на АД. Скорость капиллярного кровотока определяли не менее чем в 6 различных капиллярах, в течение 10 с.

Обследование пациентов на выраженность ДР включало в себя определение остроты зрения, биомикроскопию на приборе "ОАР-311" фирмы "Carl Zeiss Jena"; офтальмоскопию с помощью ручного офтальмоскопа "Vista-20" фирмы "Keeler". Для фоторегистрации картины глазного дна использовали ретинофот CR-45 ММ фирмы "Canon"; исследование полей зрения проводили на отечественном компьютере "Периком". В группу сравнения вошли 50 больных СД, которые получали только сахароснижающую терапию.

Статистическую обработку материала проводили методами вариационной статистики с использованием критерия достоверности Стьюдента, для малых выборок — непараметрическими методами.

Результаты и их обсуждение

Лечение танаканом не вызвало существенного изменения показателей углеводного обмена. Так, до лечения уровень $Hb A_{1c}$ составлял $8,56 \pm 0,18\%$, а после лечения — $8,34 \pm 0,19\%$. Не выявлено также существенных изменений тошаковой и постпрандиальной гликемии. Достоверно снижались уровни холестерина ($5,61 \pm 0,10$ ммоль/л до и $4,89 \pm 0,07$ ммоль/л после лечения; $p < 0,01$) и β -липопротеидов ($5,65 \pm 0,16$ ммоль/л до и $5,35 \pm 0,10$ ммоль/л после лечения; $p < 0,05$). Уровень триглицеридов на фоне лечения не изменился ($2,24 \pm 0,10$ ммоль/л до и $2,00 \pm 0,05$ ммоль/л после лечения). Танакан не оказал влияния на углеводный обмен, хотя известно, что в условиях эксперимента другой антиоксидант — АЛК — обладает способностью уменьшать инсулинорезистентность, что свидетельствует об отсутствии связи гипогликемического эффекта тиоктовой кислоты с ее антиоксидантной активностью. С другой стороны, при клинических исследованиях значимый гипогликемический эффект тиоктовой кислоты подтверждался не всегда. Несколько неожиданным оказалось влияние танакана на липидный обмен, что ранее не описывалось в литературе при обследовании больных СД, хотя показано улучшение показателей липидного обмена при лечении танаканом пациентов с облитерирующим эндартериитом [8]. Кроме того, улучшение биохимических показателей липидного обмена в нашем исследовании сочеталось с уменьшением числа липидных включений в капиллярном кровотоке. Здесь следует отметить, что некоторые антиоксиданты, например α -токоферол, уменьшают уровень атерогенных липопротеинов.

Уровень МДА в плазме до лечения составлял $1,25 \pm 0,03$ нмоль/мл, на 21-й день лечения —

Таблица 1

Динамика ЭМГ-показателей при лечении танаканом ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Число	Фон	60-й день	<i>p</i>
Амплитуда М-ответа n. medianus, мВ	> 3,5	7	2,13 ± 0,10	3,99 ± 0,28	< 0,01
РЛ n. peroneus, мс	< 3,0	6	4,52 ± 0,20	3,22 ± 0,08	< 0,001
СРВ n. peroneus, м/с	> 40	18	37,0 ± 0,24	40,6 ± 0,60	< 0,001
Амплитуда потенциала действия n. suralis, мкВ	> 5,0	10	1,96 ± 0,17	3,36 ± 0,29	< 0,001
СРВ n. suralis, м/с	> 40	20	14,75 ± 2,10	34,2 ± 2,40	< 0,001

0,98 ± 0,01 нмоль/л и на 60-й день — 0,71 ± 0,02 нмоль/л ($p < 0,01$), уровень МДА в мембранах эритроцитов — 2,15 ± 0,02, 1,78 ± 0,02 и 1,20 ± 0,02 нмоль/л соответственно ($p < 0,01$). В контрольной группе из 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, уровень МДА в плазме составлял 0,30 ± 0,05 нмоль/л, а в мембранах эритроцитов — 0,95 ± 0,12 нмоль/мл. При СД одним из основных механизмов действия оксидантного стресса на нервные ткани является образование продуктов ПОЛ. У обследованных больных выявлено исходное увеличение ПОЛ в сыворотке и мембранах эритроцитов. Назначение танакана привело к достоверному уменьшению содержания МДА как в сыворотке, так и в мембранах эритроцитов, что подтвердило значительный антиоксидантный эффект танакана. Дозозависимое угнетение EGb 761 ПОЛ показано и в экспериментальных работах на тканях головного мозга и тканях печени как *in vitro*, так и *in vivo* [24, 29]. Действие EGb 761 как "ловушки" пероксильного радикала и ингибитора окисления липопротеинов низкой плотности связано в основном с действием флавоноидов. Ранее уменьшение выраженности ПОЛ при лечении танаканом было показано у больных СД типа 1 [10].

Субъективные неприятные ощущения больных, обусловленные ДПН (боль, жжение, парестезии, онемение), по шкале TSS (значение до начала лечения — 5,89 ± 0,84 балла) достоверно уменьшались уже к 21-му дню лечения (3,78 ± 1,03 балла) и еще больше — к 60-му дню (1,64 ± 0,29 балла; $p < 0,01$). Динамика объективных симптомов по шкале NIS_{LL} в виде уменьшения нарушений чувствительности и оживления или появления сухожильных рефлексов была достоверной к 60-му дню лечения (в начале лечения — 7,76 ± 2,16 балла, на 21-й день — 6,79 ± 1,98 балла, на 60-й день — 5,68 ± 1,51 балла; $p < 0,05$). Основным показателем действия препарата при ДПН является его клинический эффект. На фоне лечения танаканом отмечено как уменьшение субъективных проявлений

ДПН (жалобы больных — шкала TSS), так и улучшение неврологической симптоматики (нарушения чувствительности и рефлексов — шкала NIS_{LL}). Последнее является крайне важным, так как, например, основным возмущением против результатов исследования ALADIN [34] было применение только шкалы TSS, оценивающей исключительно субъективные ощущения больных. Вместе с тем известно, что большинство ощущений при ДПН placebo-зависимо, поэтому необходимо для подтверждения эффекта препарата получить улучшение по placebo-независимой шкале NIS_{LL}.

ЭМГ-показатели при подсчетах в общей группе достоверно не изменялись, кроме РЛ n. medianus (2,95 ± 0,18 мс до лечения и 2,71 ± 0,14 мс после него; $p < 0,01$). При специальном подсчете динамики только в группах больных, имевших исходное патологическое уменьшение (амплитуда М-ответа и потенциала действия, СРВ) или увеличение (РЛ) ЭМГ-показателей функции нерва, был выявлен достоверный положительный эффект лечения танаканом в отношении как двигательных, так и чувствительных нервов (табл. 1).

При исследовании функционального состояния нервов показано, что прием танакана улучшает показатели в патологически измененных нервах, не оказывая влияния на нормальные нервы. Отмечено улучшение всех показателей — амплитуды М-ответа и потенциала действия чувствительного нерва, РЛ и СРВ. Исследование функционального состояния периферических нервов при испытании препаратов, предназначенных для лечения ДПН, является обязательным атрибутом современных исследований [34]. Основными ЭМГ-показателями функции соматических нервов являются используемые в настоящем исследовании [3]. Крайне важно, что отмечено не только улучшение СРВ, что может отражать не процесс ремиелинизации, а улучшение функции К, Na-АТФазы, но и увеличение амплитуды, что свидетельствует о включении в активность новых мышечных волокон в результате процессов реиннервации [3].

Таблица 2

Результаты компьютерной капилляроскопии ($n = 58$) при лечении танаканом ($M \pm m$)

Показатель	Норма ($n = 58$)	Фон	Срок лечения, дни		<i>p</i>
			21-й	60-й	
Периваскулярный отек, мкм	93,60 ± 9,00	109,60 ± 14,40	99,20 ± 2,10	98,40 ± 6,80	< 0,05
Сладж-феномен, усл. ед.	0	1,65 ± 0,10	1,35 ± 0,20	1,28 ± 0,10	< 0,001
Липиды мелкие, усл. ед.	< 0,42	1,41 ± 0,09	0,65 ± 0,07	0,60 ± 0,06	< 0,001
Липиды крупные, усл. ед.	< 0,42	1,41 ± 0,10	0,65 ± 0,09	0,58 ± 0,07	< 0,001
Скорость кровотока, мкм/с	578,00 ± 72,30	390,00 ± 81,50	458,7 ± 14,80	472,50 ± 11,50	< 0,05

Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа показала, что исходно у больных имеются выраженные нарушения микроциркуляции в виде извитости капилляров, укорочения капиллярных петель, обедненности капиллярного рисунка, замедленности кровотока, увеличения зоны перикапиллярного отека, наличия сладж-феноменов, увеличения числа липидных включений (см. рисунок, на вклейке). Практически все исследованные характеристики капиллярного кровотока существенно улучшились на фоне лечения танаканом (табл. 2).

Исследование состояния микроциркуляции ногтевого ложа при лечении танаканом выявило значительное улучшение практически всех показателей состояния микроциркуляторного русла: уменьшение периваскулярного отека, сладж-феномена и количества липидных включений, увеличение скорости кровотока. Исследование микроциркуляции у человека в динамике под действием различных лекарственных веществ возможно при морфологических исследованиях биоптатов кожи, с помощью лазерной доплеровской анемометрии и компьютерной капилляроскопии [9, 14]. Компьютерная капилляроскопия относится к неинвазивным методам в отличие от морфологических методик и в отличие от доплеровской анемометрии позволяет оценить весь спектр показателей микроциркуляции (не только скорость кровотока, но и периваскулярный отек, выраженность сладж-феномена, количество липидных включений в капиллярной крови), что делает ее особо привлекательной при обследовании больных СД. Основной вопрос, который возникает при трактовке полученных результатов, заключается в том, можно ли переносить результаты, полученные при исследовании капилляров ногтевого ложа, на эндоневральные кровотоки. Рассматривая микроциркуляцию в разных органах и тканях как единую систему, реагирующую на патогенные воздействия качественно одинаково, хотя количественно различно, можно считать, что изучение состояния микроциркуляции в конкретной области дает представление о состоянии микроциркуляции в целом [5]. В определенной мере это подтверждается в нашем исследовании улучшением состояния капилляров сетчатки с увеличением объема зрения. Нарушение микроциркуляции во многом связано с действием фактора активации тромбоцитов (ФАТ). ФАТ вызывает агрегацию тромбоцитов, формирование тромбов и стимулирует образование свободных радикалов. Показано, что EGb 761 угнетает эти действия ФАТ преимущественно за счет эффекта гинголида В, который ингибирует агрегацию тромбоцитов и блокирует связь ФАТ с тромбоцитами [15]. В эксперименте на аорте кролика показано, что EGb 761 стимулирует продукцию простаглицлина и эндотелий-зависимого релаксирующего фактора, за счет антагонизма с ФАТ угнетает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшает эластичность мембран эритроцитов, повышая их способность к деформации при прохождении микроциркуляторного русла, уменьшает проницаемость эндотелия [16].

При исследовании состояния глазного дна от отсутствия ДР выявлено у 14 больных, непролиферативная ДР (ДР1) — у 17, препролиферативная ДР

(ДР2) — у 24 и пролиферативная ДР — у 3 больных. Офтальмоскопическая картина глазного дна была представлена расширенностью и извитостью вен (ДР), наличием интратетинальных геморрагий и экссудатов (ДР2), новообразованных сосудов, пролиферативной ткани в случаях пролиферативной ДР. К концу лечения отмечалось частичное рассасывание интратетинальных кровоизлияний (51,16% больных), исчезновение мелких экссудатов (37,5%), уменьшение отека сетчатки (23,8%). Всего у 66,7% больных наблюдалась положительная динамика. Ни у одного больного не произошло ухудшения состояния глазного дна. При осмотре через 6 мес у всех больных сохранялись отмеченные при приеме танакана положительные сдвиги. В группе сравнения картина глазного дна была нестабильной, ретинопатия прогрессировала: у 26,87% больных увеличились отек сетчатки и количество интратетинальных геморрагий, у 7,27% больных с ДР1 появилась неоваскуляризация диска зрительного нерва, у 25,45% больных с ДР2 потребовалась лазерная коагуляция сетчатки. Острота зрения увеличилась на 0,1—0,2 только у 5 (8,6%) больных, а у остальных осталась без изменений. Вместе с тем компьютерная периметрия показала, что на фоне лечения произошло увеличение объема зрения (правый глаз до лечения — $74,9 \pm 2,43\%$, после лечения — $82,2 \pm 1,88\%$; $p < 0,05$; левый глаз — $75,12 \pm 2,56$ и $81,90 \pm 1,87\%$ соответственно; $p < 0,05$) за счет уменьшения относительных и абсолютных скотом (правый глаз до лечения — $5,94 \pm 1,48\%$, после лечения — $4,10 \pm 0,69\%$; левый глаз — $4,32 \pm 1,00$ и $3,89 \pm 0,79\%$ соответственно; $p < 0,05$). При проведении общей и локальной электроретинографии (ЭРГ) на фоне лечения выявлена тенденция к нормализации всех показателей, но достоверным было только увеличение волны А ($3,69 \pm 0,2$ — до лечения, $6,02 \pm 0,81$ — после лечения; $n = 48$) при локальной ЭРГ. Танакан оказал несомненное влияние на состояние глазного дна, что привело к увеличению объема зрения и уменьшению числа относительных и абсолютных скотом. Известно, что EGb 761 уменьшает содержание свободных радикалов в сетчатке, что было показано методом ЭПР после ишемии/реперфузии [31]. Дозозависимое действие EGb 761 на содержание свободных радикалов в сетчатке может быть обусловлено как эффектом "ловушки", так и угнетением продукции свободных радикалов [18]. Во всяком случае, было выявлено ингибирующее действие EGb 761 на индуцибельную NO-синтазу [22]. В центральной ретинальной артерии EGb 761 значительно угнетал ПОЛ, вызванное ишемией/реперфузией [19]. При ретинопатии, вызванной введением ксантина и ксантин/оксидазы в стекловидное тело, продемонстрированы патологическое влияние свободных радикалов на сетчатку, связь свободных радикалов с пролиферативными процессами, обусловленными воспалением в сетчатке, и протекторное действие EGb 761 [12]. Сетчатка особенно богата полиненасыщенными жирными кислотами, поэтому высокочувствительна к липидной пероксидации. EGb 761 предохраняет сетчатку от функционального и морфологического поражения, вызванного ПОЛ [25]. При ис-

следовании электрофизиологической активности изолированной сетчатки крыс было показано, что применение экстракта может предотвращать нарушения функции клеточных мембран сетчатки, которые наблюдаются при СД [17, 19]. EGb 761 вызывает дозозависимое уменьшение продукции свободных радикалов в сетчатке крыс при ишемии/реперфузии, причем его эффект не зависит от уровня глюкозы в крови и тяжести СД, и защищает от электролитных изменений непосредственно в клетках сетчатки [31]. Другие экспериментальные исследования подтвердили, что EGb 761 угнетает ФАТ, увеличивает перфузию крови, улучшает микроциркуляцию, снижает периферическое сопротивление и оказывает расслабляющее действие на сосудистую стенку [22]. Клинические результаты нескольких двойных "слепых" плацебо-контролируемых исследований при ДР также подтвердили фармакологический эффект EGb 761 в виде улучшения состояния сетчатки и увеличения остроты зрения [17]. Следует обратить внимание на то, что в других клинических исследованиях влияния танакана на состояние сетчатки и остроту зрения курс лечения был длительный — до 6 мес. Возможно, что использованный нами курс лечения был недостаточным по продолжительности для получения "драматического" улучшения состояния зрительной функции и глазного дна.

Прием танакана не вызвал отрицательных побочных эффектов ни у одного больного, за исключением пациентки с хроническим колитом в анамнезе, у которой в начале лечения участился стул, но в дальнейшем в процессе лечения нормализовался. Известно, что побочными эффектами при приеме танакана могут быть диспепсические явления, головная боль, головокружения, аллергические реакции, которые наблюдаются менее чем у 1% больных, и отмена препарата всегда приводит к их исчезновению [6].

Проведенное исследование показало, что танакан, уменьшая выраженность оксидантного стресса, улучшает микроциркуляцию, функцию периферических нервов и сетчатки, приводя к клиническому улучшению практически при отсутствии побочных эффектов. Учитывая вышеизложенное, танакан может быть рекомендован для лечения больных СД типа 2 с поздними осложнениями, особенно имеющих изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы и когнитивные нарушения. Для подтверждения возможности применения танакана в качестве препарата для профилактики развития поздних осложнений СД требуется проведение дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашева Т. С., Кубатиев А. А. // Тер. арх. — 1998. — № 12. — С. 49—54.

2. Бокарев И. Н., Великов В. К., Зеленчук Н. М. и др. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 3. — С. 79—81.
3. Гехт Б. М., Коломенская Е. А., Строчков И. А. Электромиографические характеристики нервно-мышечной передачи у человека. — М., 1974.
4. Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 7—18.
5. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
6. Захаров В. В., Яхно Н. Н. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 5. — С. 3—9.
7. Кацнельсон Л. А., Форофонова Т. И., Бунин А. Я. Сосудистые заболевания глаз. — М., 1990.
8. Наумов С. С. // Танакан: опыт применения в медицинской практике в странах СНГ. — М., 2001. — С. 73—74.
9. Салтыков Б. Б., Пауков В. С. Диабетическая микроангиопатия. — М., 2002.
10. Строчков И. А., Смирнова В. Ю., Мясоедов С. П. // Актуальные вопросы железнодорожной медицины. — М., 1997. — С. 404—406.
11. Строчков И. А., Баринев А. Н., Новосадова М. В. и др. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 7—8. — С. 314—317.
12. Baudouin C., Pisella P. J., Etaïche M. et al. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 237. — P. 58—66.
13. Baynes J. W., Thorpe S. R. // Antioxidants in Diabetes Management / Ed. L. Packer. — New York, 2000. — P. 77—92.
14. Bollinger A., Fagrell B. Clinical Capillaroscopy. — 1990.
15. Braquet P., Hosford D. // J. Ethnopharmacol. — 1991. — Vol. 32. — P. 135—139.
16. Delafloite S., Auguet M., Defeudis F. V. et al. // Biomed. Biochim. Acta. — 1984. — Vol. 43. — P. 8—9.
17. Doly M., Bonhomme B., Cluzel J. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1994. — Vol. 35. — P. 1587.
18. Droy-Lefaix L. M., Cluzel J., Menerath J. M. et al. // Int. J. Tissue React. — 1995. — Vol. 17. — P. 93—100.
19. Droy-Lefaix M. T., Bonhomme B., Doly M. // Drugs Exp. Clin. Res. — 1991. — Vol. 17, N 12. — P. 571—575.
20. Du X. L. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 12222—12226.
21. Giannini C., Dyck P. J. // Diabetic Neuropathy / Eds P. J. Dyck, P. K. Thomas. — 2-nd Ed. — Philadelphia, 1999. — P. 279—295.
22. Kleijnen J., Knipschild P. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1136—1139.
23. Klein R., Klein B. E., Moss S. E. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 102. — P. 527—532.
24. Miyajima M., Yoshikawa T., Ichikawa H. et al. // Frontiers of Reactive Oxygen Species in Biology and Medicine / Ed. Asada Kand Yoshikawa. — Amsterdam, 1994. — P. 341—342.
25. Murata T., Nishida T., Eto S. et al. // Metab. Pediatr. Ophthalmol. — 1981. — Vol. 5. — P. 83—87.
26. Noda Y., Anzai K., Mori A. et al. // Biochem. Mol. Biol. Int. — 1997. — Vol. 42. — P. 35—44.
27. Peters H., Kieser M., Holscher U. // Vasa. — 1998. — Vol. 27. — P. 106—110.
28. Scholtyssek H., Damerau W., Wessel R. et al. // Chem. Biol. Interact. — 1997. — Vol. 106. — P. 183—190.
29. Seif E. L., Nasr M., El F. // Pharmacol. Res. — 1995. — Vol. 32. — P. 273—278.
30. Strovov I. A., Bursa T. R., Drepa O. I. et al. // Acta Diabetol. — 2003. — Vol. 40. — P. 375—379.
31. Szabo M. E., Droy-Lefaix M. T., Doly M. // Ophthalm. Res. — 1995. — Vol. 27, N 2. — P. 102—109.
32. Wojcicki J., Gawronska S. B., Bieganski W. et al. // Mater. Med. Pol. — 1995. — Vol. 27. — P. 141—146.
33. Yoshikawa T. // Antioxidants and Redox Signaling. — 1999. — Vol. 1, N 4. — P. 469—480.
34. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1999. — Vol. 107. — P. 421.

Поступила 09.04.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-06:616.16-0051-085

В. В. Трусов, К. В. Аксенов, И. Б. Черемискина

НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 С НЕФРОПАТИЕЙ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Кафедра внутренних болезней с курсом лучевых методов диагностики и лечения (зав. — проф. В. В. Трусов) Ижевской государственной медицинской академии

Несмотря на то что продолжается активное изучение патофизиологии сосудистых осложнений, механизмы, лежащие в их основе, еще окончательно не определены. В последнее время в развитии ангиопатии при сахарном диабете (СД) все большее значение придается изменениям в системе коагуляции крови, причем особенности нарушений микроциркуляции, а также пути их коррекции изучены недостаточно. Целью настоящей работы явились выявление нарушений микроциркуляторной гемодинамики у больных СД типа 1 в зависимости от стадии диабетической нефропатии (ДН), а также ее коррекция препаратом моксонидин с оценкой его гипотензивного и нефропротективного эффектов. В исследование были включены 108 больных СД типа 1 в возрасте от 20 до 33 лет, которые были разделены на 3 группы по стадиям ДН, согласно классификации Минздрава РФ 2000 г. Пациенты всех групп были обследованы по специальной программе. Состояние микроциркуляции оценивали с помощью оригинальной установки компьютерной цифровой обработки микроциркуляторных изображений (С. Б. Жуплатов, 1994 г.), в основу которой положена методика бульбарной биомикроскопии по Knizelly (1968 г.). В ходе исследования выявлено, что степень нарушений микроциркуляции зависит от стадии ДН. Моксонидин, обладая выраженным гипотензивным влиянием, улучшает состояние микроциркуляции, оказывает нефропротективное действие, уменьшает инсулинорезистентность и может быть использован для коррекции АД у больных СД типа 1 с ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, нефропатия, микроциркуляция, лечение, агонисты имидазолиновых рецепторов, моксонидин.

Despite the fact that the pathophysiology of vascular events is under intensive studies, their mechanisms have not been conclusively established so far. Greater and greater emphasis is recently laid on blood coagulative changes that are responsible for the development of angiopathies in the presence of diabetes mellitus (DM), the specific features of microcirculatory disorders and ways of their correction being insufficiently studied. The purpose of this study was to detect microcirculatory hemodynamic disorders in patients with type 1 DM in relation to the stage of diabetic neuropathy (DN) and to correct it with moxonidine, by evaluating its antihypertensive and nephroprotective effects. The study included 108 patients with type 1 DM whose age was 20 to 33 years. They were divided into 3 groups by the stages of DN according to the 2000 classification recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation. The patients of these groups were examined in accordance with a special programme. The microcirculation was evaluated by using an original unit for computer-aided digital processing of microcirculatory images (S.B. Zhuplatov, 1994) based on the Knizelly bulbar biomicroscopic procedure (1968). The study has revealed that the severity of microcirculatory disorders depends on the stage of DN. Having a pronounced antihypertensive effect, moxonidine improves microcirculation, exerts a nephrotoxic effect, diminishes insulin resistance and may be used to correct blood pressure in patients with type 1 DM concurrent with DN.

Key words: type 1 diabetes mellitus, nephropathy, microcirculation, treatment, imidazoline receptor agonists, moxonidine.

Сосудистые осложнения сахарного диабета (СД) являются основной причиной инвалидизации и летальности больных. Несмотря на то что продолжается активное изучение патофизиологии сосудистых осложнений, механизмы, лежащие в их основе, еще окончательно не определены [1]. В последнее время в развитии ангиопатий при СД все большее значение придается изменениям в системе коагуляции крови, причем для больных СД характерны изменения как в сосудистом, так и в тромбоцитарном звене гемостаза, что в свою очередь приводит к нарушению микроциркуляции [2, 4]. Следует отметить, что в доступной нам литературе мы не встретили исследований, посвященных изучению особенностей нарушения микроциркуляции у больных СД типа 1 в зависимости от стадии диабетической нефропатии (ДН).

Препараты из группы агонистов имидазолиновых рецепторов, представителем которых является моксонидин, по результатам клинических исследований, оказывают не только гипотензивное действие, но и благоприятное влияние на эндотелий сосудов, снижая уровень тромбомодулина и ингибитора тканевого активатора плазминогена. У пациентов с артериальной гипертензией моксонидин вызывает достоверное снижение концентрации норадреналина и адреналина в плазме крови, актив-

ности ренина плазмы, уровня ангиотензина II [3, 5]. В связи с вышеизложенным представляет интерес изучение эффективности препарата моксонидин (физиотенз® производства "Solvay Pharma") в лечении артериальной гипертензии и коррекции нарушений микроциркуляции у больных СД типа 1 с ДН.

Целью работы явились выявление нарушений микроциркуляторной гемодинамики у больных СД типа 1 в зависимости от стадии ДН, а также ее коррекция препаратом моксонидин с оценкой его гипотензивного и нефропротективного эффектов.

Материалы и методы

В исследование были включены 118 больных СД типа 1 (68 женщин и 50 мужчин) в возрасте от 20 до 33 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы согласно классификации Минздрава РФ 2000 г.: 1-ю группу составили 22 пациента без клинических признаков ДН (нормоальбуминурия) с длительностью заболевания СД $2,0 \pm 1,1$ года; во 2-ю группу вошли 46 пациентов с ДН на стадии микроальбуминурии (экскреция альбумина с мочой $145,1 \pm 17,1$ мг/сут), длительность заболевания которых в среднем составила $7 \pm 1,3$ года; 3-я группа включала в себя 50 пациентов с ДН на стадии про-

теинурии (экскреция белка с мочой $990,1 \pm 33,5$ мг/сут) с сохраненной фильтрационной функцией почек и длительностью заболевания $12,6 \pm 2,9$ года. В группу сравнения (контрольную группу) вошли 23 практически здоровых человека без диагностированного СД и каких-либо метаболических нарушений, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы. Пациенты находились в компенсированном и субкомпенсированном состоянии по показателям углеводного обмена ($Hb A_{1c} = 7,8 \pm 0,6\%$). Инсулинотерапию проводили в интенсифицированном режиме генно-инженерными инсулинами короткого и пролонгированного действия компании "Novo Nordisk" в суммарной дозе $0,5-0,7$ ЕД/кг массы тела в сутки.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили детальное клиническое и лабораторное обследование. Перед назначением моксонидина и через 3, 6 мес приема препарата проводили 24-часовое мониторирование АД с использованием системы "Кардиотехника-4000АД". Анализировали средние показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД за дневные и ночные часы, суточный профиль АД, индекс времени гипертензии (ИВ САД, ИВ ДАД), вариабельность АД (В САД, В ДАД), коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному, а также частоту сердечных сокращений. Также анализировали показатели углеводного обмена: гликированный гемоглобин (система DS "Гликомат"), гликемический профиль с определением амплитуды среднесуточной гликемии и гликемического показателя. Последний рассчитывали по формуле: гликемический показатель = среднесуточная гликемия + амплитуда среднесуточной гликемии / 2 [6]. Определяли уровни С-пептида и инсулина в крови радиоиммунологическим методом. Изучение экскреции альбумина с мочой проводили методом "Orion Diagnostica Microalbuminuria Assay", а эффективного почечного плазмотока (ЭПП) — радионуклидным методом на гамма-камере MB 9100. Определяли уровни адреналина, ренина, тромбксана и простаглицина в плазме крови радиоиммунологическим и иммуоферментным методами. Исследование липидного спектра сыворотки крови включало в себя определение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности; кроме этого, рассчитывали индекс атерогенности (система "LAB Systems").

Состояние микроциркуляции оценивали с помощью оригинальной установки компьютерной цифровой обработки микроциркуляторных изображений (С. Б. Жуплатов, 1994 г.), в основу которой положена методика бульбарной биомикроскопии по Knizelly (1968 г.). С помощью оригинального пакета программ видеоизображение переводили в цифровое и обрабатывали с помощью математического аппарата с расчетом индексов в условных единицах. Определяли состояние периваскулярного пространства, сосудов и интраваскулярного кровотока с последующим расчетом конъюнктивных индексов: ПКИ₁ — "периваскулярный" конъюнктивный индекс, отражает общую плотность сосудистого русла, состояние проницаемости и ломкости микрососудов, степень липоидоза скле-

ры, геморрагии и сидероз; СКИ₂ — "сосудистый" конъюнктивный индекс, отражает изменение тонуса и структуры микрососудов; ИКИ₃ — "интраваскулярный" конъюнктивный индекс, дает общее представление об интраваскулярном кровотоке и реологических свойствах крови; ОКИ — общий конъюнктивный индекс — интегративный показатель нарушения микроциркуляции.

У 36 пациентов с ДН на стадии протеинурии и артериальной гипертензией II степени (по классификации ВОЗ/МОГ 1999 г.) коррекцию АД проводили препаратом моксонидин в дозе $0,4$ мг однократно утром. Препарат назначали после приема плацебо в течение 14 дней с рекомендациями по общему режиму, диете и физической активности. Курс лечения составил 24 нед. Всех больных, включенных в исследование, госпитализировали в эндокринологическое отделение при Городском эндокринологическом центре для первоначального обследования, в дальнейшем они находились под амбулаторным наблюдением сотрудников диабетологического центра в течение 6 мес исследования. Обследуемые пациенты прошли программу обучения по курсу "Школа больных сахарным диабетом", обеспечивались на период исследования глюкометрами и были мотивированы на прием препарата и соблюдение режима питания и физической активности.

Для обработки результатов исследования использовали метод вариационного анализа с определением *t*-критерия Стьюдента с помощью программы Excel 7.0. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

При биомикроскопическом исследовании конъюнктивы здоровых лиц (контрольная группа) на розовом фоне артериолы и вены располагаются параллельно либо отмечается их незначительная извитость при соотношении 1:2. Сосуды одинакового калибра с непрерывным кровотоком без признаков агрегации. В среднем конъюнктивные индексы составили: ПКИ₁ — $0,08 \pm 0,02$, СКИ₂ — $1,6 \pm 0,1$, ИКИ₃ — $0,37 \pm 0,05$, ОКИ — $2,12$. У больных СД типа 1 без клинических признаков ДН были отмечены нарушения микроциркуляции, выражающиеся в преимущественном нарастании периваскулярного индекса: ПКИ₁ — $1,25 \pm 0,14$ ($p < 0,01$); сосудистый и внутрисосудистый индексы также оказались у данной группы пациентов значительно выше, чем в контрольной группе: СКИ₂ — $3,83 \pm 0,31$ ($p < 0,01$), ИКИ₃ — $0,96 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). У больных СД с ДН на стадии микроальбуминурии нарушения микроциркуляции приобрели еще более выраженный характер преимущественно за счет сосудистого и внутрисосудистого компонентов ($p < 0,001$). Выявлялись нарушения тонуса микрососудов, их извитость, неравномерность калибра венул и артериол, наличие единичных аневризм и зон застывания. Нарушение реологических свойств крови выразилось в замедлении скорости кровотока и появлении "сладж"-феномена. У больных с ДН на стадии протеинурии

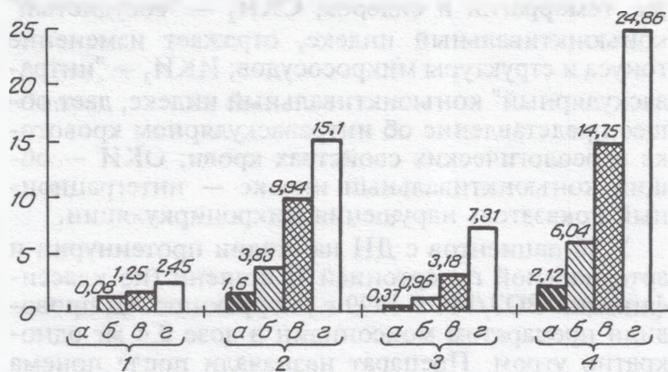


Рис. 1. Состояние микроциркуляции у больных СД типа 1. а — контроль; б — без ДН; в — ДН (микроальбуминурия); г — ДН (протеинурия). Здесь и на рис. 2: 1 — ПКИ; 2 — СКИ; 3 — ИКИ; 4 — ОКИ.

отмечалось дальнейшее достоверное возрастание всех конъюнктивных индексов. Микроскопическая картина дополнялась усилением периваскулярных изменений в виде появления более распространенного отека, геморрагиями различной величины, усугублением неравномерности калибра сосудов, появлением артериоловеноулярных анастомозов. Внутрисосудистые изменения также прогрессировали: усиливался "сладж"-феномен на уровне всех сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1).

В табл. 1 приведены коэффициенты соотношения нарушений микроциркуляции у больных СД типа 1 с ДН по данным сравнения биомикроскопической картины лиц контрольной группы и больных СД типа 1.

У 36 пациентов с протеинурией было выявлено повышение среднесуточных значений САД и ДАД, соответствующее II степени артериальной гипертензии по классификации ВОЗ/МОГ 1999 г. У большинства данных пациентов (69,44%) также выявлено нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного снижения АД в ночное время. В ходе 24-недельной терапии моксонидином наблюдалось снижение САД на 12,47% ($p < 0,01$), ДАД на 11,36% ($p < 0,05$). Отмечена достоверная положительная динамика показателей суточного профиля АД (табл. 2). При 24-часовом мониторинговании АД было отмечено, что достоверное снижение АД наблюдается через 2 ч после приема препарата, а коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному составил $75 \pm 1,2\%$.

После 6 мес приема моксонидина наблюдалось значительное улучшение микроциркуляции. В первую очередь отмечалось уменьшение периваскулярного отека, сокращалась площадь ишемическо-

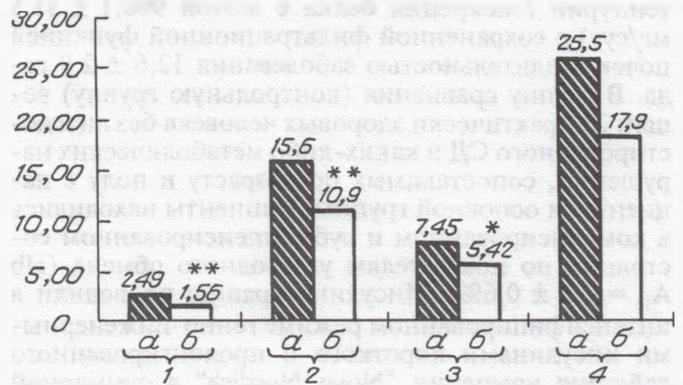


Рис. 2. Изменение микроциркуляции у больных СД типа 1 с протеинурией и артериальной гипертензией под влиянием лечения моксонидином.

а — до лечения; б — после лечения
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

го "запустения" перилимба, возрастала скорость микроциркуляторного кровотока, разрешался "сладж-синдром", уменьшалось число интраваскулярных агрегатов. Выраженная положительная динамика регистрировалась при количественной оценке состояния микроциркуляции. Так, ПКИ₁ уменьшился с $2,49 \pm 0,2$ до $1,56 \pm 0,1$ (на 37,3%; $p < 0,01$), СКИ₂ — с $15,6 \pm 1,1$ до $10,9 \pm 0,7$ (на 30,1%; $p < 0,01$), ИКИ₃ — с $7,45 \pm 0,7$ до $5,42 \pm 0,5$ (на 27,2%; $p < 0,05$) (рис. 2).

Изучение состояния тромбоксан-простаглицлиновой системы показало, что у больных СД с артериальной гипертензией уровень тромбоксана в крови составил $173,3 \pm 5,2$ пг/мл, что достоверно выше контрольных значений — $94,4 \pm 2,2$ пг/мл ($p < 0,01$), а содержание простаглицлина (6-кето-ПГЕ_{1A}) — $38,2 \pm 1,3$ пг/мл, что ниже нормы — $57,7 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,01$). Длительный прием моксонидина сопровождался снижением уровня тромбоксана в крови ($136,8 \pm 4,3$ пг/мл; $p < 0,05$) и повышением содержания простаглицлина ($48,1 \pm 4,3$ пг/мл; $p < 0,05$). Мы изучили влияние моксонидина на нейрогуморальные факторы: при однократном приеме 0,4 мг моксонидина отмечено снижение уровня адреналина на 20,7% с максимумом снижения концентрации через 4 ч после приема препарата ($p < 0,01$). Отмечено и уменьшение активности ренина плазмы крови в покое на 22,1%, а при физической активности на 14% с максимумом между 4-м и 5-м часом после приема 0,4 мг моксонидина.

Изучено влияние моксонидина на уровень экскреции белка с мочой (протеинурия) у обследуемых больных. Общая протеинурия, составляющая

Таблица 1

Соотношения нарушений микроциркуляции у больных СД типа 1 в зависимости от стадии ДН

Показатель	ПКИ ₁			СКИ ₂			ИКИ ₃		
	без ДН	ДН с МА	ДН с протеинурией	без ДН	ДН с МА	ДН с протеинурией	без ДН	ДН с МА	ДН с протеинурией
Коэффициент соотношения	15,6**	21,1**	30,6**	2,39*	6,21**	9,44**	2,59*	8,59**	19,75**

Примечание. МА — микроальбуминурия; * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 2

Динамика типов суточных профилей АД при лечении моксонидином

Тип профиля	САД		ДАД	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Dippers	10 (27)	26 (73)**	10 (27)	28 (77)**
Non-dippers	23 (65)	10 (27)*	26 (73)	8 (23)**
Night-peakers	3 (8)	0 (0)	—	—
Over-dippers	—	—	—	—

Примечание. В скобках — процент. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

до лечения $962,2 \pm 88,7$ мг/сут, уменьшилась при проведении 6-месячной терапии моксонидином до $582,8 \pm 85,9$ мг/сут ($p < 0,05$), ЭПП увеличился с 401 до 522 мл/мин ($p < 0,05$).

Средние показатели среднесуточной гликемии и гликемический показатель после 6 мес приема моксонидина имели тенденцию к некоторому снижению. Так, амплитуда среднесуточной гликемии изменилась с $6,1 \pm 0,5$ до $4,8 \pm 0,4$ ммоль/л ($p > 0,05$), а гликемический показатель — с $12,9 \pm 0,7$ до $10,8 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$). Отмечена некоторая положительная динамика в показателях гликированного гемоглобина (с $7,8 \pm 0,6$ до $7,3 \pm 0,5\%$). В ходе исследования не установлено существенного влияния моксонидина на уровни иммунореактивного инсулина и С-пептида, а также воздействия на показатели липидного спектра крови.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.127-005.4-06:616-008.9]-055.1-07

И. В. Дворяшина¹, Н. Т. Старкова², А. Б. Антонов¹, Ю. Ю. Моногарова¹

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ЖИРУ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ИДЕАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Северный государственный медицинский университет, Архангельск¹, Российский государственный медицинский университет, Москва²

Гормональные и метаболические нарушения лежат в основе формирования ишемической болезни сердца (ИБС). Особую роль в патогенезе этого заболевания играют инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия и часто ожирение. Целью исследования явилась характеристика основных показателей метаболического инсулинорезистентного синдрома у мужчин с ИБС и идеальной массой тела. Обследовано 158 мужчин, из них выделены контрольная группа (без ИБС и без ожирения), группа лиц с ИБС и идеальной массой тела и пациенты с ИБС и ожирением. Пациентам проводили антропометрические исследования, компьютерную томографию для определения объема абдоминальной жировой ткани, определение в крови содержания глюкозы, инсулина, липидов. С целью изучения функциональной активности липид-транспортной системы применяли пищевую жировую нагрузку. При ИБС у мужчин с идеальной массой тела были выявлены основные признаки метаболического инсулинорезистентного синдрома: базальная и стимулированная гиперинсулинемия, дислипидемия, увеличение объема висцеральной жировой ткани и нарушение толерантности к жиру.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инсулинорезистентность, висцеральная жировая ткань, пищевая жировая нагрузка, нарушение толерантности к жиру.

Hormonal and metabolic disorders underlie the development of coronary heart disease (CHD). Insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia and frequently obesity play a particular role in the pathogenesis of this disease.

The purpose of this study was to characterize the basic parameters of the metabolic insulin resistance syndrome in males with CHD and an ideal body weight.

A hundred and fifty-eight males were examined. They were divided into 3 groups: 1) patients with CHD and an ideal body weight; 2) those with CHD and obesity; and 3) males without CHD and obesity (a control group).

Выводы

1. Наблюдающиеся у больных СД типа 1 с ДН нарушения тонуса микрососудов, их извитость, спазм, образование аневризм, зон заустевания капилляров, сужение артериол и венул, несомненно, затрудняют и замедляют прохождение крови в микроциркуляторном русле, что неблагоприятно влияет на работу почек. Изменение реологических свойств крови, которое проявляется главным образом в виде агрегации эритроцитов ("сладж"-феноменом, замедлением кровотока), также оказывает отрицательное влияние на функцию почек.

2. Степень нарушений микроциркуляции зависит от стадии ДН.

3. Моксонидин, обладая выраженным гипотензивным влиянием, улучшает состояние микроциркуляции, оказывает нефропротективное действие, уменьшает инсулинорезистентность и может быть использован для лечения больных СД типа 1 с ДН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000. — С. 343—344; 394—407.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000. — С. 66—76.
3. Ольбинская Л. И., Боченков Ю. В., Алексеева И. Л. // Тер. арх. — 1998. — № 2. — С. 86—88.
4. Шестакова С. А., Тутова В. А. // Сборник материалов II съезда нефрологов. — М., 1999. — С. 327.
5. Mitrovic V. et al. // *Cardiovasc Drugs Ther.* — 1991. — Vol. 5. — P. 967—972.
6. Sosenko J. M., Kato M., Soto R. et al. // *Diabetes Care.* — 1988. — Vol. 11. — P. 481—483.

Поступила 28.08.02

The patients underwent anthropometric studies; computed tomography was performed to determine the volume of abdominal fatty tissue; the blood levels of glucose, insulin, and lipids were measured. Dietary food load tests were used to study the functional activity of the lipid-transport system. Group 1 patients were found to have the major signs of the metabolic insulin-resistance syndrome: basal and stimulated hyperinsulinemia, dyslipidemia, the increased volume of visceral fatty tissue, and impaired fat tolerance.

Key words: coronary heart disease, insulin resistance, visceral fatty tissue, dietary fat load, impaired fat tolerance.

В 1988 г. G. Reaven была выдвинута гипотеза о существовании так называемого X-синдрома, объединяющего резистентность к стимулируемому инсулином захвату глюкозы тканями, гиперинсулинемию, гиперлипидемию, нарушение толерантности к глюкозе и артериальную гипертензию в комплекс метаболических нарушений, способствующих развитию ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сахарного диабета типа 2 и внезапной смерти [10]. Основополагающими факторами X-синдрома, по мнению G. Reaven, являются инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, в связи с чем в дальнейшем этот синдром стали называть метаболическим инсулинорезистентным [1, 2, 4].

Следует подчеркнуть, что самим автором ожирение или определенный тип распределения жировой ткани (ЖТ) не были включены в группу факторов, формирующих X-синдром. Разумеется, гораздо раньше было известно о существовании связи между гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и появлением избытка жира, о том, что ожирение является независимым фактором риска развития ИБС, но обнаружение G. Reaven характерных для ожирения гормональных и метаболических нарушений, их клинических последствий при отсутствии явного ожирения и послужило основой для обозначения синдрома буквой X, подчеркнув патогенетическую неопределенность выявленного симптомокомплекса.

Исследования последних лет показали, что появление новых объективных методов диагностики нарушений распределения ЖТ при отсутствии значимого ожирения, в частности изучение метаболических изменений, связанных с наличием избыточного накопления висцеральной (ВЖТ) и абдоминальной ЖТ, могут помочь в разрешении данного противоречия [11].

Целью нашего исследования явилось выявление особенностей распределения ЖТ, гормональных и обменных нарушений, составляющих метаболический инсулинорезистентный синдром, у мужчин с ИБС при отсутствии ожирения.

Материалы и методы

Были сформированы следующие группы обследуемых: 1-ю группу (сравнения) составили 42 мужчины, не имеющие ожирения или избыточной массы тела (индекс массы тела — ИМТ — менее 25,1 кг/м²); при клиническом, электро- и эхокардиографическом методах исследования, велоэргометрии у них не выявлено признаков ИБС; во 2-ю группу включено 33 мужчины, страдающие ИБС. Диагноз подтверждали с помощью перечисленных выше методов и дополнительно — с помощью коронароангиографии; значения ИМТ у всех обследуемых мужчин 2-й группы не превышали 25,1 кг/м², т. е.

они не имели ожирения или избыточной массы тела; в 3-ю группу вошли 83 мужчины, имеющие ожирение различной степени выраженности и признаки ИБС по данным клинического и дополнительных, в том числе коронароангиографического, методов обследования.

Антропометрическое исследование проводили следующим образом: измеряли рост, массу тела, окружность талии, бедер, рассчитывали ИМТ по Кетле, индекс талия/бедро (ИТБ) по общепринятым правилам; измеряли сагиттальный диаметр туловища (СДТ): в положении обследуемого лежа на спине измеряли с помощью линейки на уровне гребня подвздошной кости условный перпендикуляр от верхнего края передней брюшной стенки до поверхности, на которой лежал обследуемый.

Результаты антропометрического исследования использовали для расчета показателей объемов и масс ЖТ и безжировой ткани в организме по формулам С. Sjostrom (1997):

$$\begin{aligned} \text{объем всей ЖТ (в л)} &= 1,36 \cdot \text{масса тела (в кг)} / \text{рост (в м)} - 42,0; \\ \text{объем ВЖТ (в л)} &= 0,731 \cdot \text{СДТ (в см)} - 11,5; \\ \text{объем подкожной ЖТ (ПЖТ; в л)} &= \text{объем всей ЖТ (в л)} - \\ &\text{объем ВЖТ (в л);} \\ \text{масса всей ЖТ (в кг)} &= \text{объем всей ЖТ (в л)} \cdot 0,923; \\ \text{масса безжировой ткани (в кг)} &= \text{масса тела (в кг)} - \text{масса} \\ &\text{всей ЖТ (в кг)}. \end{aligned}$$

С целью определения нарушений накопления и распределения абдоминальной ЖТ всем обследуемым проводили компьютерную томографию — КТ (томограф "Sitec-2000i", "General Electric"). Выполняли сканирование, позволяющее получить изображения поперечных срезов туловища толщиной 10 мм на двух уровнях — между II и III, IV и V поясничными позвонками (уровни L_{II-III} и L_{IV-V}). Площади ЖТ, измеренные на указанных уровнях, наиболее точно отражают объемы абдоминальной ЖТ. Измерение площадей общей абдоминальной ЖТ (ОАЖТ), ВЖТ и ПЖТ проводили по методике, предложенной L. Sjostrom (1986). Денситометрические показатели ЖТ соответствовали диапазону от -30 до -190 ед. по условной шкале Хаунсфилда.

У всех обследованных определяли содержание глюкозы в плазме венозной крови при выполнении стандартного теста толерантности к глюкозе (СТТГ). Концентрацию глюкозы в сыворотке измеряли глюкозооксидазным методом (наборы "Glucose E-D", "Olvex Diagnosticum").

Параллельно с определением содержания глюкозы при выполнении СТТГ определяли концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом радиоиммунологического анализа с помощью наборов антисывороток "рио-Инс-ПГ" в соответствии с инструкцией.

Рассчитывали индекс глюкоза/инсулин, определяемый как отношение концентрации глюкозы в сыворотке (в мг%) к концентрации ИРИ (в мкЕд/мл) в состоянии обследуемого натощак.

Таблица 1
 Результаты антропометрических измерений, антропометрические индексы в обследованных группах ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (сравнения) ($n = 42$)	2-я группа (ИБС, ИМТ < 25,1 кг/м ²) ($n = 33$)	3-я группа (ИБС, ИМТ $\geq 25,1$ кг/м ²) ($n = 83$)
Масса тела, кг	68,85 \pm 0,89	69,24 \pm 1,10	87,77 \pm 1,01 ^{***,ooo}
Рост, см	173,89 \pm 1,02	172,33 \pm 1,04	172,38 \pm 0,61
ИМТ, кг/м ²	22,78 \pm 0,24	23,27 \pm 0,17	29,53 \pm 0,29 ^{***,ooo}
Окружность талии, см	85,0 \pm 0,75	88,12 \pm 1,17*	103,51 \pm 0,76 ^{***,ooo}
Окружность бедер, см	100,83 \pm 0,58	98,73 \pm 0,76*	107,34 \pm 0,58 ^{***,ooo}
ИТБ, усл. ед.	0,84 \pm 0,01	0,89 \pm 0,01 ^{***}	0,96 \pm 0,005 ^{***,ooo}
СДТ, см	17,88 \pm 0,26	19,28 \pm 0,41 ^{**}	23,54 \pm 0,28 ^{***,ooo}

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с 1-й группой; ^{ooo} — $p < 0,001$ по сравнению со 2-й группой.

Всем обследованным проводили определение содержания основных липидов в сыворотке венозной крови в состоянии натощак. Концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) исследовали энзиматическим колориметрическим методом с помощью наборов "Cholesterol E-D", "Triglycerides E-D" ("Olvex Diagnosticum", Россия), "HDL-Cholesterol" ("Human Gesellschaft", ФРГ).

Рассчитывали уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и величину коэффициента атерогенности (КА) по следующим формулам:

ХС ЛПНП (в ммоль/л) = ХС (в ммоль/л) — ХС ЛПВП (в ммоль/л) — ТГ (в ммоль/л) \cdot 0,45 (W. Friedwald);
 КА (в усл. ед.) = (ХС (в ммоль/л) — ХС ЛПВП (в ммоль/л)) / ХС ЛПВП (в ммоль/л) (А. Н. Климов).

С целью изучения функциональной активности липид-транспортной системы применяли пищевую жировую нагрузку (ПЖН). Использовали модифицированную методику проведения стандартной одноразовой жировой нагрузки, предложенную J. Ratsch и соавт. (1983). Кровь для исследования основных показателей липидного спектра (ХС, ТГ, ХС ЛПВП) брали из локтевой вены утром натощак и через 3, 9 и 24 ч после приема жира.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows Release 4.3, StatSoft Inc. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали двухвыборочным критерием Колмогорова—Смирнова. Проводили корреляционный анализ по Спирмену. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При наличии у больных ИБС 2-й группы практически идеальной массы тела выявлялось избыточное накопление абдоминальной ЖТ согласно данным антропометрического (табл. 1) и томографического (табл. 2) исследований. Величины площадей ВЖТ_{II-III} и ВЖТ_{IV-V} в группе больных ИБС, не имеющих ожирения, достоверно превышали уровни, зарегистрированные в группе здоровых мужчин без ожирения, при отсутствии достоверных различий в величинах площадей ПЖТ на обоих уровнях, т. е. накопление абдоминальной ЖТ было обусловлено аккумуляцией жира преимущественно в висцеральных (оментальных и мезентериальных) депо внутри брюшной полости.

Во 2-й группе доля ВЖТ от площади ОАЖТ на томографическом срезе составила 58,86 \pm 2,31% для уровня L_{II-III} и 47,60 \pm 1,93% для уровня L_{IV-V}. Оба показателя превышали ($p < 0,05$) аналогичные величины 1-й группы (52,82 \pm 1,73 и 40,70 \pm 1,77% соответственно).

При обследовании больных ИБС мужчин с избыточной массой тела или ожирением было выявлено увеличение количества абдоминальной ЖТ как в висцеральных, так и в подкожных жировых депо, что приводило к достоверному уменьшению относительной величины, характеризующей участие висцеральной аккумуляции жира в развитии абдоминального ожирения.

Имеются свидетельства о том, что величина площади ВЖТ на уровне L_{IV-V}, составляющая 130 см², является критической, и превышение ее характеризует наличие выраженного висцерального ожирения (ВО), ассоциированного со значительным

Таблица 2
 Результаты определения величин площадей абдоминальной ЖТ с помощью КТ в обследованных группах ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа ($n = 42$)	2-я группа ($n = 33$)	3-я группа ($n = 83$)
ОАЖТ (L _{II-III}), см ²	151,43 \pm 9,42	204,85 \pm 19,08 ^{**}	412,18 \pm 15,58 ^{***,ooo}
ВЖТ (L _{II-III}), см ²	80,54 \pm 5,48	125,30 \pm 13,18 ^{***}	261,68 \pm 10,60 ^{***,ooo}
ПЖТ (L _{II-III}), см ²	70,89 \pm 5,26	79,55 \pm 6,92	150,50 \pm 7,72 ^{***,ooo}
Доля ВЖТ от ОАЖТ (L _{II-III}), %	52,82 \pm 1,73	58,86 \pm 2,31*	63,52 \pm 1,19 ^{***}
ОАЖТ (L _{IV-V}), см ²	167,95 \pm 9,29	229,49 \pm 15,98 ^{***}	408,55 \pm 9,83 ^{***,ooo}
ВЖТ (L _{IV-V}), см ²	67,12 \pm 4,64	107,95 \pm 8,38 ^{***}	177,18 \pm 5,72 ^{***,ooo}
ПЖТ (L _{IV-V}), см ²	100,83 \pm 6,69	121,54 \pm 9,47	231,38 \pm 6,76 ^{***,ooo}
Доля ВЖТ от ОАЖТ (L _{IV-V}), %	40,70 \pm 1,77	47,60 \pm 1,93*	43,32 \pm 0,84 ^o
Отношение ВЖТ/ПЖТ (L _{IV-V})	0,75 \pm 0,05	1,00 \pm 0,08 ^{**}	0,80 \pm 0,03 ^{oo}

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с 1-й группой; ^o — $p < 0,05$; ^{oo} — $p < 0,01$; ^{ooo} — $p < 0,001$ по сравнению со 2-й группой.

увеличением риска развития угрожающих жизни сердечно-сосудистых заболеваний. Среди обследованных нами мужчин значения площади ВЖТ более 130 см² были выявлены у 83,13% больных ИБС 3-й группы, у 18,18% — 2-й группы и только у 4,76% здоровых мужчин 1-й группы. Низкие, "безопасные" уровни площади ВЖТ (менее 100 см²) регистрировались у 90,48% обследованных 1-й группы и только у половины (54,55%) — 2-й группы при отсутствии достоверной разницы в величинах массы тела и ИМТ в данных группах. Значения площади ВЖТ менее 100 см² определялись лишь у 2,41% больных ИБС и ожирением. Пограничные уровни площади ВЖТ (100—129,9 см²) выявлялись у 4,76% обследованных 1-й группы, 27,27% — 2-й группы и 14,46% — 3-й группы.

Полученные результаты представляются важными по двум причинам: во-первых, получено свидетельство того, что даже при отсутствии ожирения имеются ассоциированные с ИБС нарушения жирового обмена, в частности избыточное накопление ВЖТ; во-вторых, выделение группы больных с "изолированным" ВО позволит считать, что выявленные в такой ситуации гормонально-метаболические нарушения связаны именно с накоплением ВЖТ, а не с избытком ЖТ в организме в целом.

Объем ВЖТ в организме человека относительно невелик и составляет всего 0,5—8,5 л у мужчин и 0,9—5,5 л у женщин при ожирении, или 6—20% от всего объема ЖТ [8]. В нашем исследовании объем ВЖТ в группе здоровых мужчин составил $1,69 \pm 0,16$ л, в группе больных ИБС без ожирения — $2,67 \pm 0,27$ л ($p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой), а у больных ИБС с ожирением — $5,71 \pm 0,21$ л ($p < 0,001$ по сравнению с 1-й и 2-й группами).

Значимость ВО как фактора для развития метаболического инсулинорезистентного синдрома обусловлена, во-первых, особенностями анатомического строения и топографии ВЖТ и, во-вторых, особенностями гормональной рецепции адипоцитов данной локализации.

Для висцеральных жировых депо у мужчин характерна "многоклеточность". Увеличенное количество адипоцитов на единицу массы закономерно предполагает более высокий уровень иннервации и кровоснабжения. Любые изменения секреции и действия регулирующих гормонов будут иметь более значимые последствия в отношении метаболизма ЖТ именно при висцеральной ее локализации [5].

В доступной нам литературе мы не нашли данных, свидетельствующих об относительном увеличении объема ВЖТ у больных ИБС мужчин с идеальной массой тела по сравнению с больными, имеющими ожирение. Схожие результаты были получены японскими исследователями при измерении площади ВЖТ у мужчин, страдающих ИБС, но имеющих значения ИМТ от 18,7 до 26,3 [8].

Базальная и стимулированная гиперинсулинемия (ГИ) была выявлена у больных ИБС мужчин как при наличии, так и при отсутствии общего ожирения, причем абсолютные "гиперинсулинемические" значения концентраций ИРИ в состоянии натощак регистрировались достаточно редко,

Таблица 3

Результаты определения уровней глюкозы, ИРИ при проведении СТТГ в обследованных группах ($M \pm m$)

Группа обследованных	Время, ч	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, мкЕд/мл
1-я (сравнения) ($n = 42$)	0	$5,45 \pm 0,11$	$5,05 \pm 0,47$
	1	$6,15 \pm 0,28$	$22,05 \pm 1,79$
	2	$5,02 \pm 0,17$	$7,91 \pm 0,72$
2-я (ИБС, ИМТ < 25,1 кг/м ²) ($n = 33$)	0	$5,20 \pm 0,14$	$7,32 \pm 0,79^*$
	1	$7,78 \pm 0,50^{**}$	$42,06 \pm 4,86^{***}$
	2	$5,86 \pm 0,21^{**}$	$34,09 \pm 4,20^{***}$
3-я (ИБС, ИМТ $\geq 25,1$ кг/м ²) ($n = 83$)	0	$5,65 \pm 0,09^{oo}$	$10,88 \pm 0,81^{***,oo}$
	1	$9,51 \pm 0,31^{***,oo}$	$63,47 \pm 3,90^{***,oo}$
	2	$7,60 \pm 0,32^{***,oo}$	$60,24 \pm 3,99^{***,oo}$

но относительно показателей группы здоровых мужчин соответствующего возраста величины инсулинемии в группах больных ИБС были достоверно более высокими (табл. 3). Следует отметить, что при наличии ожирения базальная и стимулированная ГИ были выражены в достоверно более высокой степени.

Выявлены положительные достоверные связи между величинами концентрации ИРИ на всех этапах проведения СТТГ и антропометрическими показателями, данными КТ, характеризующими как тип распределения ЖТ, так и степень выраженности общего ожирения. Наиболее значимые корреляции обнаружены со стимулированными уровнями ИРИ, особенно через 2 ч после приема глюкозы (ИРИ_{2 ч} и ОАЖТ_{L_{IV-V}}, $r = +0,52$; ИРИ_{0 ч} и ОАЖТ_{L_{IV-V}}, $r = +0,33$; ИРИ_{2 ч} и ВЖТ_{L_{IV-V}}, $r = +0,49$; ИРИ_{0 ч} и ВЖТ_{L_{IV-V}}, $r = +0,32$; ИРИ_{2 ч} и ИМТ, $r = +0,51$; ИРИ_{0 ч} и ИМТ, $r = +0,39$).

Признаки инсулинорезистентного состояния, определяемые косвенно по расчетному индексу глюкоза/инсулин, были выявлены в обеих группах больных ИБС по сравнению со здоровыми мужчинами соответствующего возраста. Особо следует отметить, что у больных ИБС мужчин 2-й группы, не имеющих ожирения, но обладающих избыточным количеством ВЖТ, уровень индекса глюкоза/инсулин был достоверно сниженным относительно показателя группы мужчин без ИБС и ожирения.

При проведении корреляционного анализа наиболее значимые связи были выявлены между количеством пораженных сосудов, количеством гемодинамически значимых стенозов и стимулированным уровнем ИРИ на 2-м часу СТТГ ($r = +0,55$ и $r = +0,50$ соответственно).

Обнаружение увеличенного количества ВЖТ, ассоциированного с наличием базальной и стимулированной ГИ, косвенных признаков инсулинорезистентности у больных ИБС мужчин при отсутствии избытка ЖТ в организме является аргументом, свидетельствующим против гипотезы о независимом от нарушений жирового обмена значении повышенной концентрации инсулина для процесса атерогенеза. Фактически базальная и стимулированная ГИ были обнаружены на фоне наличия повышенного накопления абдоминальной ЖТ: в висцеральных депо у больных ИБС мужчин при от-

сутствии избыточной массы тела, в висцеральных и подкожных депо у мужчин, страдающих ИБС и имеющих избыточную массу тела или ожирение. В указанном аспекте наши данные согласуются с результатами ряда исследований, отрицающими самостоятельную роль ГИ в качестве атерогенного фактора [3, 7]. Полученные в этих работах результаты свидетельствовали о том, что не ГИ как таковая, а метаболические расстройства, связанные с нарушением действия инсулина, увеличивают риск развития ИБС в инсулинорезистентном состоянии.

С другой стороны, известны результаты достаточного количества исследований, указывающих на то, что ГИ является независимым фактором, способствующим развитию ИБС, атеросклеротических изменений в церебральных сосудах [6, 9]. Следует отметить, что ни в одной из перечисленных работ не проводилась оценка степени выраженности накопления абдоминальной ЖТ и, что особенно существенно, ВЖТ. Диагностика нарушений жирового обмена только с помощью вычисления ИМТ могла привести к недооценке имевшихся изменений распределения ЖТ у обследуемых, в частности накопления ВЖТ. В таком случае выводы о самостоятельности ГИ как атерогенного фактора могут представляться сомнительными.

Практически однотипные нарушения липидного состава сыворотки были обнаружены у больных ИБС как при наличии общего ожирения, сопровождающегося избыточным накоплением абдоминальной ЖТ, так и при увеличенном содержании только ВЖТ: повышенные уровни ТГ, ХС, ХС ЛПНП, КА и сниженные — ХС ЛПВП в базальных условиях. Отличие состояло в том, что при увеличении общего запаса ЖТ и выраженном абдоминальном ожирении гиперхолестеринемия, гипоальфахолестеринемия, изменения КА регистрировались в достоверно более высокой степени. Отсутствие "качественных" различий, а также различий в уровнях базальной триглицеридемии в обсуждаемых группах подтверждает концепцию особой метаболической значимости ВЖТ, когда дислипидемии (ДЛП), ассоциированные с метаболическим инсулинорезистентным синдромом, развиваются даже при очень небольшом увеличении количества ЖТ.

В целом обращает на себя внимание очень высокая частота выявления ДЛП у обследованных на-

ми больных: у 95,69% мужчин, страдающих ИБС, определялись те или иные изменения содержания липидов, включая и пограничные, и аномальные отклонения.

У большинства обследованных (82,76%) зарегистрированы комбинированные варианты ДЛП, причем наиболее часто (51,72%) встречалось нарушение спектра липопротеидов, при котором одновременно определялись повышенные уровни ХС (и/или ХС ЛПНП), гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия. Указанный вариант, являющийся одним из самых атерогенных, выявлялся у 56,63% больных ИБС с ожирением, но также и у значительной части (39,39%) пациентов, не имеющих избыточной массы тела, но обладающих увеличенным запасом ВЖТ.

При проведении корреляционного анализа были определены наиболее значимые положительные связи между уровнем ТГ и показателями, характеризующими тип распределения ЖТ и выраженность ожирения, а также между ТГ и базальным, стимулированным уровнями ИРИ.

В настоящее время широко обсуждается значение нарушения толерантности к пищевому жиру, проявляющегося определенным характером постпрандиальной липемии, в качестве полноценного фактора, участвующего в формировании метаболического синдрома.

Изучение липопротеидного спектра неинформативно в состоянии натощак, а в постпрандиальных условиях, в том числе при выполнении ПЖН, более информативно, так как отражает динамическое состояние механизмов, регулирующих обмен липопротеидов, и потенциально может выявить существующие метаболические нарушения, которые не удается зарегистрировать в состоянии натощак.

В нашем исследовании реакция на ПЖН у здоровых мужчин характеризовалась повышением уровня ТГ через 3 ч и последующим снижением к 9-му часу после приема жира до величины, близкой к исходному показателю, а также увеличением концентрации ХС ЛПВП через 9 ч при отсутствии изменений в уровнях ХС, ХС ЛПНП и КА на всем протяжении исследования. Указанная ситуация свидетельствует об адекватной толерантности основных показателей спектра липопротеидов к пищевому жиру.

Таблица 4

Результаты определения уровней липидов при проведении ПЖН в обследованных группах ($M \pm m$)

Группа обследованных	Время, ч	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л
1-я (n = 31)	0	4,78 ± 0,15	0,92 ± 0,08	1,21 ± 0,08
	3	4,93 ± 0,16	1,78 ± 0,17	1,27 ± 0,07
	9	4,99 ± 0,16	0,88 ± 0,07	1,63 ± 0,12
	24	4,82 ± 0,15	0,82 ± 0,07	1,43 ± 0,07
2-я (n = 10)	0	5,25 ± 0,12	1,50 ± 0,19**	1,00 ± 0,18
	3	5,31 ± 0,14	2,94 ± 0,42**	1,12 ± 0,29
	9	5,30 ± 0,10	2,15 ± 0,23***	1,04 ± 0,24*
	24	5,13 ± 0,21	1,39 ± 0,15***	0,85 ± 0,09***
3-я (n = 24)	0	6,02 ± 0,25***	2,18 ± 0,19***,o	0,84 ± 0,09**
	3	6,55 ± 0,36***,o	3,53 ± 0,25***	0,71 ± 0,11***
	9	6,46 ± 0,32***,o	4,34 ± 0,49***,oo	0,67 ± 0,08***
	24	6,73 ± 0,31***,oo	2,28 ± 0,20***,o	0,63 ± 0,07***

В группах больных ИБС как при наличии избыточного содержания ЖТ в организме в целом и абдоминальной ЖТ, так и при увеличении количества только ВЖТ обнаружено нарушение толерантности к экзогенному жиру, проявляющееся длительной гипертриглицеридемией и отсутствием повышения уровня ХС ЛПВП при выполнении ПЖН (табл. 4).

Изучение динамики уровней основных показателей спектра липопротеидов в условиях ПЖН не проводилось ранее при ВО, а также у больных ИБС мужчин с учетом наличия различных вариантов нарушений жирового обмена и гормональных расстройств. Представляется важным отметить, что у обследованных нами мужчин, имевших относительно небольшое увеличение содержания ВЖТ при отсутствии ожирения, качественные характеристики нарушения толерантности к пищевому жиру были такими же, как и у тех, кто обладал большими запасами абдоминальной ЖТ и ПЖТ в организме в целом.

Выводы

1. У больных ИБС мужчин, не имевших ожирения, были выявлены основные признаки метаболического инсулинорезистентного синдрома на фоне избыточного накопления ВЖТ: базальная и стимулированная гиперинсулинемия; повышен-

ные уровни ТГ, ХС, ХС ЛПНП и сниженный уровень ХС ЛПВП в состоянии натощак.

2. Нарушение толерантности к жиру у лиц с ИБС и идеальной массой тела на фоне избыточного накопления висцерального жира проявлялось длительной гипертриглицеридемией и отсутствием возрастания уровня ХС ЛПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благосклонная Я. В., Алмазов В. А., Красильникова Е. И. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 5. — С. 35—39.
2. Кононенко И. В., Суркова Е. В., Анциферов М. Б. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 5. — С. 36—41.
3. Сунцов Ю. И., Жуковский Г. С., Мазовецкий А. Г. и др. // Кардиология. — 1984. — Т. 24, № 11. — С. 36—39.
4. Baillie G. M., Sherer J. T., Weart C. W. // Ann. Pharmacother. — 1998. — Vol. 32. — P. 133—247.
5. Bjorntorp P. // Int. J. Obesity. — 1991. — Vol. 15. — P. 67—81.
6. Despres J. P., Lamarche B., Mauriege P. et al. // N. Engl. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 952—957.
7. Kuusisto J., Mykkanen L., Pyorala K., Laakso M. // Circulation. — 1995. — Vol. 91. — P. 831—837.
8. Nakamura T., Tokunaga K., Shimomura I. et al. // Atherosclerosis. — 1994. — Vol. 107. — P. 239—246.
9. Pyorala K. // Diabetes Care. — 1979. — Vol. 2. — P. 131—141.
10. Reaven G. M. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595—1607.
11. Sjostrom C. D., Lissner L., Sjostrom L. // Obesity Res. — 1997. — Vol. 5, N 6. — P. 519—530.

Поступила 04.02.04

© И. Г. РУДАКОВА, 2004

УДК 616.154:577.175.722]-008.61-079.4:616.853

И. Г. Рудакова

ОСОБЕННОСТИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ И ЭПИЛЕПСИИ У БОЛЬНЫХ С ОРГАНИЧЕСКИМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

Кафедра неврологии ФУВ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Проведен анализ частоты ошибочной диагностики эпилепсии у 87 больных органическим гиперинсулинизмом (ОГ), показавший, что 83% из них имели диагноз "эпилепсия", от 1 года до 8 лет получая неэффективную терапию антиконвульсантами (АК). Выявлено ухудшение течения ОГ при назначении терапевтических доз базовых АК. Отмечено чрезвычайно редкое сочетание эпилепсии с ОГ (описано единственное наблюдение).

Ключевые слова: гиперинсулинизм, эпилепсия, антиконвульсанты.

The rate of misdiagnosis of epilepsy was analyzed in 87 patients with organic hyperinsulinism (OH), which indicated that 83% of them were diagnosed as having epilepsy and had been receiving ineffective therapy with anticonvulsants (ACs) for 1 to 8 years. The deteriorated course of OH was found with the use of the therapeutic doses of basic ACs. There was an extremely rare combination of epilepsy and OH (a single case has been described).

Key words: hyperinsulinism, epilepsy, anticonvulsants.

Гипогликемический синдром — состояние, с исключительным постоянством требующее проведения дифференциальной диагностики с эпилепсией в силу того, что пароксизмальные расстройства нервно-психической деятельности нередко выступают в качестве единственных клинических проявлений ОГ [1].

В большинстве случаев развития гипогликемических состояний (ГГС) у больных ОГ ошибочно диагностируется эпилепсия, предопределяя длительное неэффективное лечение АК и как следствие разрушительное воздействие частых ГГС на головной мозг с развитием в нем морфологических

[2] и функциональных [1] изменений, лежащих в основе формирования гипогликемической энцефалопатии (ГЭП) [1, 2].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 87 больных ОГ, наблюдаемых в МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского по поводу предполагаемой инсулиномы. Из них 74 прооперированы, остальным поставлен диагноз ОГ, однако по разным причинам операцию не производили. Всем выполнены проба с голоданием (с исследованием глике-

мии, инсулина и С-пептида), ЭЭГ (в том числе у 40 во время ГГС). Диагноз ГЭП объективизирован по данным неврологического статуса, нейропсихологического тестирования, соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), ЭЭГ, КТ и (или) МРТ головного мозга.

Результаты и их обсуждение

Абсолютное большинство больных ОГ (94%) от 1 года до 8 лет (в одном случае 17 лет) наблюдались неврологами, психиатрами, психоневрологами по поводу пароксизмально развивающихся состояний различного характера. Спектр ошибочно устанавливаемых диагнозов был весьма широк, однако диагноз "эпилепсия" или "эпилептиформный синдром" существенно преобладал, фигурируя в качестве самостоятельного в историях заболевания 83% больных. Продолжительность терапии АК составила в среднем 5 (от 1 до 8) лет. При этом лишь в 1 наблюдении были констатированы эпилептические (в соответствии с Международной классификацией нарушений ЭЭГ) изменения на ЭЭГ межприступного периода и ни в одном случае — на ЭЭГ приступа, что противоречит диагнозу эпилепсии [2]. Назначение базовых для большинства форм эпилепсии АК (карбамазепина и вальпроатов) в терапевтических дозах приводило к учащению и утяжелению приступов ($n = 6$), создавая иллюзию их терапевтической резистентности, что, по нашему мнению, может быть объяснено гипогликемизирующим и гепатотоксическим влиянием используемых АК.

Проведенное исследование показало, что сочетание ОГ и эпилепсии представляет собой эксклюзивную патологию, практически не описанную в литературе. Мы имеем единственное наблюдение, которое приводим ниже.

Больной Р., 28 лет, поступил в неврологическое отделение МОНКИ им. М. Ф. Владимирского с жалобами на резкое снижение памяти, ежедневно возникающие в утренние часы приступы расстройств сознания, которые сопровождаются гипергидрозом, тоническими судорогами и дрожью в руках, повышением АД.

Анамнез: перинатальный диагноз отягощен асфиксией в родах и родовой травмой (кефалогематома теменной области). С раннего детства наблюдался неврологом. В возрасте 10 лет появились ночные приступы со спазмами мышц глотки, сопровождающиеся страхом, холодным потом; приступы тошноты, слабости, головокружения, в связи с чем поставлен диагноз: "Последствия родовой травмы. Гипоталамический синдром. Вегетативно-сосудистые пароксизмы". С 11 лет появились приступы при пробуждении (реже днем), сопровождающиеся нехваткой воздуха, мерцающей сеткой перед глазами, насильственным поворотом головы влево, бледностью лица, иногда — рвотой и интенсивными головными болями, после которых наступал глубокий сон на 15—20 мин. Приступы купировались крепким сладким чаем, грелкой к голове, анальгетиками и были квалифицированы как "мигрень". В 14 лет впервые возник парциальный моторный приступ (поворот головы, подергивания рук и плечевого пояса) с потерей сознания, кото-

рому предшествовали симптомы липотимии. На ЭЭГ отмечены "снижение порога судорожной готовности", "пароксизмы генерализованной высокоамплитудной эпилептической активности частотой 3,5 Гц". Поставлен диагноз: "Эписиндром на резидуально органическом фоне" и назначены АК (финлепсин и люминал). В течение года вышеописанные приступы чередовались с приступами "мигрени". Консультирован в НИИ педиатрии Минздрава РФ. Доза финлепсина увеличена до 20 мг/кг/сут, однако вскоре у больного развился первый генерализованный тонико-клонический судорожный приступ. В дальнейшем на фоне лечения АК подобные стереотипные приступы повторялись 1 раз в 1—2,5 года. При МРТ-исследовании головного мозга отмечены "признаки энцефалопатии, гидроцефалии".

С 25 лет после отмены АК приступы судорог участились, в связи с чем терапия финлепсином в дозе 20 мг/кг в сутки была возобновлена, однако состояние больного ухудшилось — участились судорожные приступы на фоне отрицательной динамики ЭЭГ с появлением "постоянной генерализованной высокоамплитудной эпилептической активности". Замена финлепсина на депакин в суточной дозе 2000 мг привела к трансформации приступов, принявших несколько иной характер. Они стали протекать с неглубоким расстройством сознания (оглушение с сохраненным контактом), сопровождались резкой слабостью, выраженными вегетативными проявлениями, сначала возникая редко (в утренние часы перед пробуждением), но постепенно участившись до ежедневных. Иногда приступы сопровождались локальными клонико-тоническими феноменами — дрожанием подбородка и рук, тоническим напряжением мышц конечностей. При этом генерализованная эпилептическая активность на ЭЭГ сменилась "медленноволновой с короткими генерализованными вспышками высокоамплитудных комплексов", не относящихся к эпилептическим [4]. Мать больного отметила, что приступы протекают легче и быстрее заканчиваются, если вливать в рот корвалол или чай. Во время одного из приступов, развившихся на работе (больной по профессии фельдшер) была обнаружена гипогликемия 1,5 ммоль/л, чему не придали особого значения. Однако в связи с появлением приступов, нетипичных для эпилепсии, больной госпитализирован для обследования в неврологическое отделение МОНКИ им. М. Ф. Владимирского.

При поступлении в неврологическом статусе отмечена рассеянная очаговая микросимптоматика: горизонтальный нистагм, симметричная сухожильная гиперрефлексия, легкая статическая дискоординация, когнитивный дефицит, проявляющийся снижением механической памяти и выраженной неустойчивостью и истощаемостью внимания (корректурная проба: индекс точности — $16,6 \pm 1,03$, показатель темпа выполнения задания — $0,43 \pm 0,03$). В пробе с голоданием к исходу 6 ч развился гипогликемический приступ (гликемия 0,8 ммоль/л) с расстройством сознания и выраженными вегетативными нарушениями (профузный гипергидроз, тахикардия 110 в 1 мин, АД 150/85 мм рт. ст.). На внеприступной ЭЭГ отмечено появление периодических ритмических разрядов высоко-

амплитудной дельта-активности до 120 мкВ и более с передним акцентом бифронтально на фоне выраженной дезорганизации альфа-ритма (по данным литературы — частое проявление гипогликемии [3]), по результатам собственных проведенных исследований — нарушение, выявляемое у 35% больных с ГЭП вне приступа и у 100% — во время ГГС).

Поиск инсулиномы (УЗИ, МРТ поджелудочной железы, суперселективная ангиография) не увенчался успехом, однако больной был переведен в отделение хирургической эндокринологии, где успешно прооперирован. Удалена инсулинома тела поджелудочной железы размером 3 × 3,5 × 2,5 см. Диагноз подтвержден иммуногистохимически.

В послеоперационном периоде ГГС прекратились. Однако на ЭЭГ вновь отмечено появление разрядов генерализованной эпилептической активности, одновременно появились эпилептические приступы, возникающие с частотой 1 раз в 2—4 нед (чаще по утрам). Катамнез 2 года. Состояние стабильное. Приступы и эпилептические изменения на ЭЭГ сохраняются. Отмечено значительное улучшение состояния когнитивных функций (памяти и внимания), исчезновение очаговой неврологической симптоматики. Больной вернулся к трудовой деятельности.

Приведенная история болезни демонстрирует редкое сочетание у одного и того же больного двух заболеваний: симптоматической эпилепсии на фоне энцефалопатии резидуально-органической природы и ОГ на фоне инсулиномы. Представляет интерес тот факт, что у больного эпилепсией при присоединении ГГС практически полностью исчезли типичные эпилептические приступы и нивелировала эпилептическая активность на ЭЭГ, несмотря на прекращение терапии АК. После исчезновения

ГГС в послеоперационном периоде возобновились приступы и генерализованная пароксизмальная эпилептическая активность на ЭЭГ, которые сохраняются по сей день. Механизм этого феномена не совсем ясен. Возможно, это результат влияния высоких доз инсулина на корковую ритмику или следствие стрессового воздействия контринсулярного гиперкортизолизма. Как известно, применяемые в педиатрической эпилептологии глюкокортикоиды оказывают позитивное антиконвульсивное действие при некоторых формах эпилепсии.

Заключение

Таким образом, наиболее частая маска ГГС при ОГ — "полиморфные сложные парциальные припадки". Сочетание эпилепсии и ОГ представляет собой эксклюзивную патологию. Во всех случаях возникновения нетипичных или резистентных к терапии АК парциальных эпилептических приступов актуальны их дифференциальная диагностика с ГГС и активный поиск гипогликемии с применением провоцирующих тестов. Повторяющиеся ГГС у больных ОГ могут оказывать модулирующее (в том числе позитивное) воздействие на течение сопутствующей эпилепсии, возможно, за счет стрессорного гиперкортизолизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А. П., Котов С. В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. — М., 2001.
2. Рудакова И. Г. Неврологические проявления органического гиперинсулинизма. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
3. Bryan R. M., Eichler M. Y., Johnson T. D. et al. // Exp. Neurol. — 1993. — Vol. 124, N 2. — P. 351—356.

Поступила 25.06.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616-006.488-053.2-07

Д. Г. Бельцевич, Н. С. Кузнецов, М. А. Лысенко

ФЕОХРОМОЦИТОМА У ДЕТЕЙ

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

Анализируются результаты обследования, лечения, послеоперационного наблюдения 520 больных с феохромоцитомами, оперированных в ЭНЦ РАМН с 1957 по 2002 г. Средний возраст больных составил $39,3 \pm 9,2$ года, 50 (9,6%) пациентов были в возрасте до 16 лет. В общей группе мужчины составили 213 (41%), в детской группе — 32 (62%) человека. У 68 (13,1%) пациентов выявлено двустороннее поражение надпочечников, в том числе в возрасте до 16 лет у 16 (32%) из 50. Вненадпочечниковая локализация опухолей была установлена у 36 (6,9%) больных. Сочетание феохромоцитомы с наследственными синдромами отмечено в 36 (6,9%) наблюдениях. Катамнез исследован у 260 больных. Срок наблюдения варьировал от 4 до 25 лет и в среднем составил $8,4 \pm 1,9$ года. Рецидив феохромоцитомы выявлен у 49 (18,8%) пациентов, истинный рецидив (опухоль в области первичной операции или метастазирование) — у 16 (6,15%). Истинный рецидив феохромоцитомы отмечен у 6 (12%) из 50 детей, основной причиной явилась органосохраняющая тактика при мультицентрическом поражении надпочечника.

Ключевые слова: феохромоцитома, наследственность, диагностика, катехоламины, хирургическое лечение.

The results of an examination, treatment, and postoperative follow-up of 520 patients with pheochromocytomas who were operated on at the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 1957 to 2002 have been analyzed. The patients' mean age was 39.3 ± 9.2 years; 50 (9.6%) patients aged less than 16 years. There were 213 (41.0%) males in the total group and 32 (6.2.0%) in the pediatric group. Bilateral adrenal lesion was detected in 68 (13.1%), including 16 (32%) of the 50 children aged less than 16 years. Extraadrenal tumors were ascertained in 36 (6.9%). The concomitance of pheochromocytoma with hereditary syndromes was observed in 36 (6.9%) cases. Two hundred and sixty patients were followed up for 4 to 25 years (mean 8.4 ± 1.9). Recurrence of pheochromocytoma was revealed in 49 (18.8%) patients; the genuine recurrence (a tumor at the site of primary surgery or metastasis) was found in 16 (6.15%) patients. The genuine recurrence of pheochromocytoma was seen in 6 (12.0%) of the 50 children; its main cause was organ-preserving surgery for multicenter adrenal lesion.

Key words: pheochromocytoma, heredity, diagnosis, catecholamines, surgical treatment.

Эпидемиологические данные

Наиболее частыми причинами артериальной гипертензии у детей являются врожденные нарушения развития почек (78%), окклюзионные изменения почечной артерии (12%) и коарктация аорты (2%); феохромоцитомы обуславливают симптоматическую артериальную гипертензию только у 0,5—2% детей [12]. По мнению большинства исследователей, в первую очередь при гипертонии у детей должны быть исключены почечные причины и коарктация аорты, при их отсутствии в обязательном порядке должна быть проведена лабораторная и топическая диагностика феохромоцитомы [1, 6, 14, 16, 20].

Средний возраст детей с феохромоцитомой составляет, по данным литературы, 11—12 лет. Имеются некоторые эпидемиологические различия между проявлениями опухолей у детей и взрослых. По сравнению со взрослыми среди детей отмечено преобладание лиц мужского пола (2:1) и двустороннего поражения (до 1/4 наблюдений). У детей злокачественное поражение встречается значительно реже — около 3% [10—12]. В исследованиях последних лет предполагается, что и дети, и взрослые имеют одинаковую частоту злокачественного поражения при феохромоцитоме. Также в большинстве исследований констатируется тенденция к более частому выявлению семейного, мультицентрического и вненадпочечникового характера поражения [2, 3, 6—8, 10, 11, 16, 19, 20].

Некоторые признаки феохромоцитомы более часто встречаются у детей, чем у взрослых. Среди этих симптомов потливость, зрительные расстройства, тошнота, рвота, потеря массы тела, жажда и полиурия [9]. Повышенное АД выявляется у 70—90% детей с феохромоцитомой, чаще отмечается постоянная форма гипертонии по сравнению с пароксизмальным течением гипертонии у взрослых [6, 9, 14, 16]. По сообщению F. Khafagi и соавт. [11], у 20% детей с феохромоцитомой не выявляется симптомов гипертонии — так называемая бессимптомная форма. Данные лабораторных методов практически не отличаются от показателей, получаемых у взрослых. Лабораторно диагноз подтверждается более чем у 95% пациентов [10, 14, 17, 18]. Топическая диагностика также не имеет особенностей по сравнению со взрослыми, однако большинство авторов предпочитают МРТ из-за отсутствия излучения. По мнению M. Caty [6], F. Khafagi [11], мультицентрические опухоли могут выявляться у 43% детей, вненадпочечниковое поражение достигает 25—40%. По данным R. Whalen [23], феохромоцитомы в мочевом пузыре встречаются в 10% наблюдений экстраадrenalных опухолей у детей.

Целью исследования явились анализ архивного материала и отдаленных результатов лечения большой группы больных с феохромоцитомой, определение различий течения заболевания у детей и взрослых и основных причин рецидива феохромоцитомы в группе больных с первичным выявлением опухоли до 16 лет, а также определение оптимального объема оперативного вмешательства у больных с феохромоцитомой, которые были впервые выявлены в раннем возрасте.

Материалы и методы

В ЭНЦ РАМН с 1957 по 2002 г. было оперировано 520 больных с феохромоцитомой. Мужчины составили 213 (41,0%), женщины — 307 (59,0%) человек. Средний возраст больных составил $39,3 \pm 9,2$ года, 50 (9,6%) пациентов были в возрасте до 16 лет. Лица мужского и женского пола среди детей составили 32 (62%) и 18 (38%) человек соответственно. У 68 (13,1%) пациентов выявлено двустороннее поражение надпочечников, из них первично хотя бы одна опухоль выявлена в возрасте до 16 лет в 16 (32%) наблюдениях. Вненадпочечниковая локализация опухолей установлена у 36 (6,9%) больных. У 18 пациентов феохромоцитомы выявлена в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 2 (МЭН-2), у 10 — при болезни Хиппеля—Линдау, у 8 — при болезни Реклингхаузена. Всего сочетание феохромоцитомы с наследственными синдромами отмечено в 36 (6,9%) наблюдениях. Катамнез исследован у 260 больных. Срок наблюдения за этими больными варьировал от 4 до 25 лет и в среднем составил $8,4 \pm 1,9$ года. Рецидивы симптоматики, связанные с опухолевой продукцией катехоламинов, выявлены у 49 (18,8%) пациентов, истинный рецидив (опухоль в области первичной операции или метастазирование) — у 16 (6,15%). Значимость различий между полученными показателями проанализирована с применением двустороннего варианта точного критерия Фишера и χ -квadrat.

Результаты и их обсуждение

Из 50 пациентов детского возраста до наступления 16 лет были повторно госпитализированы и оперированы 10 больных. Всего 26 больных, из тех, кому впервые был поставлен диагноз феохромоцитомы в детском возрасте, были госпитализированы в ЭНЦ РАМН неоднократно. Средний возраст первично оперированных больных составил $12,1 \pm 3,1$ года.

Были изучены эпидемиологические показатели в группе детей по сравнению с группой больных в возрасте старше 16 лет. Данные приведены в таб-

Особенности феохромоцитомы в детском и взрослом возрасте

Показатель	Дети		Взрослые	
	абс.	%	абс.	%
Удельный вес мужского пола*	32	64	181	38,5
Синдромы МЭН-2	0	—	15	3,2
Двустороннее поражение надпочечников*	16	32	52	11,1
Вненадпочечниковая хромаффинная опухоль*	9	18	27	5,7
Злокачественное поражение по данным гистологии	28	56	299	63,6
В отдаленные сроки наблюдения рецидив на месте операции или метастазирование*	6	12	10	2,1
Всего больных...	50	9,6	470	90,4

Примечание. * — достоверные различия в процентных соотношениях ($p < 0,01$).

лице. В детском возрасте среди больных с феохромоцитомой 2/3 составили мальчики. Среди взрослых мужчины с феохромоцитомой представлены лишь в 1/3 всех наблюдений. При двустороннем поражении надпочечников в процентном соотношении преобладают пациенты детского возраста (различие статистически значимо; $p < 0,01$). В старшей возрастной группе из 470 больных у 52 (11,1%) отмечено поражение мозгового слоя обоих надпочечников, в то время как среди детей двусторонняя локализация отмечена у 16 (32%) из 50 больных. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе с двусторонним поражением надпочечников преобладают мальчики — 14 (87,5%) из 16 человек.

У всех 16 детей с двусторонней локализацией феохромоцитомы хотя бы в одном надпочечнике выявлялось мультицентрическое поражение. У 10 из 16 пациентов двустороннее поражение было синхронным, у 6 больных опухоли выявлялись поэтапно. В контралатеральном надпочечнике феохромоцитомы выявлены в сроки от 3 до 15 лет (среднее значение $5,15 \pm 2,8$ года). У 1 из 6 больных через 7 лет после операции на правом надпочечнике выявлены опухоль левого надпочечника и рецидив в месте первичной операции. Из 16 больных с двусторонним поражением у 4 отмечены метастатические опухоли внематочечниковой локализации.

Внематочечниковая локализация выявлена у 9 (18%) из 50 больных, у взрослых было отмечено 27 (5,7%) внематочечниковых хромаффином, различие статистически значимо ($p < 0,01$). Из 9 больных с экстраадренальным поражением у 5 выявлена опухоль парааортальной зоны в области бифуркации аорты у места отхождения нижней брыжеечной артерии (опухоль Цукеркандля). У 4 больных опухоль локализовалась в области паравертебральных поддиафрагмальных ганглиев.

У всех больных с синдромом МЭН-2, обследованных и пролеченных в ЭНЦ РАМН (21 больной из 16 семей), феохромоцитомы была выявлена в возрасте старше 16 лет (15 наблюдений). С нашей точки зрения, это свидетельствует о более поздних сроках фенотипического проявления феохромоцитомы при синдроме МЭН-2.

Нами не получено статистически значимых различий по показателям злокачественного поражения между детьми и взрослыми, которые составили 56,0 и 63,6% соответственно. По данным литературы отмечается, что среди детей частота злокачественного поражения незначительна, менее 3% [8, 11, 16, 23]. В этих исследованиях за основу принимаются клиничко-морфологические критерии наличия метастазов и местного распространения опухолевых элементов. При рассмотрении этих показателей в нашей группе больных детского возраста у 2 (4%) больных выявлены метастазы: у 1 в печени и у 1 больного при повторном обследовании в возрасте 18 лет выявлен метастаз в кости таза.

Истинный рецидив феохромоцитомы отмечен в нашем исследовании у 6 (12%) из 50 детей. У взрослых этот показатель составил 2,1% ($p < 0,01$). У 2 больных отмечено метастатическое поражение в сроки 1 и 4 года после операции. В одном наблю-

дении метастаз выявлен при односторонней опухоли надпочечника, в другом — при злокачественной параганглиоме. У 4 больных истинный рецидив феохромоцитомы отмечен в месте первичной операции. У этих больных первичные опухоли имели доброкачественный мультицентрический характер. Рецидив отмечен в сроки 8, 11, 12 и 16 лет после операции. Необходимо отметить, что рецидив опухоли на месте первичной операции у всех 4 больных был выявлен при мультицентрическом поражении надпочечника на фоне двусторонней локализации феохромоцитомы. Таким образом, истинный рецидив составил 25% при двустороннем поражении у детей (!). У всех больных с подобным типом рецидива во время первичной операции была предпринята органосохраняющая тактика. Для иллюстрации вышесказанного приводим наблюдение.

Больной Б., 11 лет, поступил в ЭНЦ РАМН 15.02.01 с жалобами на интенсивные головные боли постоянного характера, тошноту, общую слабость, постоянную потливость, ортостатическое головокружение. При измерении АД в течение последнего года отмечается его постоянное повышение до 180—190/110—120 мм рт. ст.

Анамнез заболевания в течение 2 лет, когда впервые отметил головные боли, слабость. В течение года проводили неврологическое обследование, ставили диагноз гипертензионно-гидроцефального синдрома. АД не измеряли. В феврале 2000 г. отмечено высокое АД, получал гипотензивную терапию (энал, беталок) без значительного эффекта. В декабре 2000 г. при дообследовании при УЗИ и КТ выявлены опухоль правого надпочечника диаметром 2,5 см, опухоль левого надпочечника диаметром 4 см. При исследовании уровня катехоламинов суточной мочи уровень адреналина составил 245 мкг/сут (норма 2—20 мкг/сут), норадреналина — 6340 мкг/сут (норма 10—60 мкг/сут), ВМК — 44,4 мг/сут (норма 0—7 мг/сут). Для оперативного лечения направлен в ЭНЦ РАМН.

Семейный анамнез не отягощен.

Общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование без отклонений от нормы.

Гормональное исследование крови: свТ₄ — 12,2 пмоль/л (норма 9,0—20,0 пмоль/л), ТТГ — 1,2 мЕд/л (норма 0,3—3,8 мЕд/л), ПТГ — 54,0 пг/мл (норма 8,0—76,0 пг/мл). Уровень базального кальцитонина 5 пмоль/л (норма до 10 пмоль/л).

При ЭКГ на фоне синусовой тахикардии до 130 в минуту отмечаются диффузные изменения миокарда гипертрофированного левого желудочка.

В ЭНЦ РАМН в течение 10 дней получал следующее лечение: кардура 6 мг/сут (начиная с дозы 2 мг), беталок 75 мг/сут. На фоне проводимого лечения отмечено улучшение самочувствия: исчезли потливость, ощущение внутренней дрожи, нивелированы ортостатические реакции. АД стабилизировалось в пределах 140/80 мм рт. ст. Больному 26.02.01 выполнена двусторонняя одномоментная адреналэктомия с опухолями. Доступ — поперечный боковой: справа — торакофренотомия, слева — люмботомия.

Во время второго этапа, левосторонней люмботомии, при ревизии обнаружена опухоль надпочеч-

ника диаметром 4 см, на ней распластан надпочечник, к которому подходит центральная вена. По объяснимым мотивам, учитывая техническую возможность, решено оставить участок коры надпочечника на сосудистой ножке. При выполнении гемостаза рядом с резидуальной тканью коры надпочечника обнаружено желтого цвета округлое образование диаметром 1—2 мм, напоминающее участок коркового слоя. Ответ срочного гистологического исследования — феохромоцитома (!). Объем оперативного лечения расширен до тотальной адреналэктомии.

Операция и послеоперационный период протекали без осложнений. Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности — по 50 мг солюкортефа 6 раз в сутки с постепенным переводом на кортинефф по 1/2 таблетки утром и кортеф по 10 мг 2 раза.

При гистологическом исследовании опухоли обоих надпочечников представлены мультицентрическими феохромоцитомами смешанного строения. В удовлетворительном состоянии пациент выписан по месту жительства.

Приведенное наблюдение наглядно демонстрирует опасность органосохраняющих операций у больных с двусторонним мультицентрическим поражением надпочечников.

У детей с семейными синдромами, которые могут проявляться феохромоцитомой, неизбежно развитие двусторонних опухолей, и при их проявлении показано одномоментное их удаление [3, 6]. Основным обсуждаемым вопросом является неизбежная инвалидизация пациентов, связанная с двусторонней адреналэктомией и пожизненной заместительной стероидной терапией. Из-за серьезных осложнений, таких как приступы острой надпочечниковой недостаточности, остеопороз, снижение либидо, некоторые клиницисты рекомендовали экономные операции для детей с двусторонними опухолями или при специфическом риске (т. е. диагностированном семейном варианте феохромоцитомы) метакронных контралатеральных опухолей [3, 15, 22]. Учитывая пожизненный риск рецидива и более высокую частоту проявления семейных форм феохромоцитомы у детей, по мнению этих авторов, органосохраняющие операции могут быть предприняты в педиатрической практике, когда это является технически выполнимым. Предлагается рассматривать возможность экономной операции у каждого больного с двусторонними опухолями или опухолью одной железы. Необходимо уточнить, что в приведенных исследованиях рассматриваются отдаленные результаты наблюдения, полученные на взрослых больных; максимальный срок наблюдения за больными с сохраненной корковой тканью не превышает 8 лет [3, 15, 21, 22].

Другие авторы отмечают необходимость долгосрочного наблюдения, потому что рецидив на месте операции при мультицентрическом поражении не является редкостью. Особенно характерным является рецидив для семейных синдромов, но может также отмечаться и у пациентов со спорадическими опухолями. Частота рецидивов варьирует в зависимости от групп пациентов и длительности наблюдения, однако является наибольшей у лиц, опери-

рованных в детском возрасте: метакронные опухоли выявляются у 1/3 пациентов, иногда больше чем через 10—12 лет после первичной операции [7, 11, 16, 21]. Существенный удельный вес очевидно доброкачественных опухолей, в течение длительного послеоперационного наблюдения проявившихся метастатической болезнью [11, 16, 21, 23]. По этим причинам авторы рекомендуют пожизненное наблюдение с ежегодным исследованием уровня катехоламинов [6, 8].

Какова же причина генетических нарушений, с большей частотой проявляющихся опухолями хромаффинной ткани у детей? В связи с приведенными данными о более позднем проявлении феохромоцитомы при синдромах МЭН-2 можно предположить, что характер вышеуказанных изменений с большей вероятностью связан с болезнью Хиппеля—Линдау.

Болезнь Хиппеля—Линдау — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Причиной изменений является мутация VHL-гена в хромосоме 3. Фенотипическими проявлениями заболевания могут быть гемангиомы сетчатки, гемангиобластомы и нейробластомы центральной нервной системы, кисты (поликистоз) почек, кисты поджелудочной железы, рак почки. Феохромоцитомы выявляются лишь у 10—20% пациентов [4, 5, 13]. Если при болезни Хиппеля—Линдау выявляется феохромоцитома, то у этих пациентов крайне редко можно выявить рак почки и/или панкреатические кисты. Достаточно часто у пациентов, носителей мутации VHL-гена, имеется феохромоцитома без иных проявлений болезни [13, 22]. Феохромоцитомы, встречающиеся у пациентов с болезнью Хиппеля—Линдау, часто мультицентричны. В отличие от синдромов МЭН-2 опухоли часто имеют вненадпочечниковую локализацию.

В литературе описаны 64 семьи, в которых у родственников прослеживались феохромоцитомы в качестве изолированного проявления наследственного заболевания либо отмечалось двустороннее мультицентрическое поражение надпочечников у 1 члена семьи. Однако впоследствии были опубликованы данные о генетическом обследовании членов этих семей. У подавляющего большинства членов этих семей выявлены мутации, характерные для болезни Хиппеля—Линдау. Отсутствие иных проявлений болезни было обусловлено их низкой фенотипической пенетрантностью [15, 24].

H. Neumann и соавт. [15] сообщили о результатах исследования, в котором проведено генетическое исследование в группе больных с феохромоцитомой независимо от семейного анамнеза. В этой группе 23% обследованных имели семейную форму заболевания (болезнь Хиппеля—Линдау у 19%, МЭН-2 у 4%). Среди носителей мутаций болезни Хиппеля—Линдау 38% пациентов имели феохромоцитому как единственное проявление заболевания. На основании проведенного исследования авторы рекомендовали, кроме тщательного изучения семейного анамнеза, оценки физических симптомов, генетического исследования, проводить у больных с феохромоцитомами исследование уровня кальцитонина после стимулирующих проб, паратгормона, ионизированного кальция,

офтальмоскопию, МРТ или КТ головного и спинного мозга, почек и поджелудочной железы. В случае болезни Хиппеля—Линдау характерные мутации могут быть обнаружены не у всех больных, чувствительность метода составляет около 80% [6].

К сожалению, генетические исследования с целью выявления изменений в VHL-гене хромосомы 3 нами не проводились. Учитывая архивный характер нашего исследования, семейный анамнез проявлений болезни Хиппеля—Линдау, не связанных с феохромоцитомой, нам проследить не удалось. Если учесть данные литературы о невысокой пенетрантности признаков заболевания, их изолированной встречаемости, выявить семейный характер заболевания на основании анамнеза крайне сложно, даже поставив перед собой такую цель. По этим причинам единственным надежным средством в диагностике наследственного характера заболевания является генетическое исследование.

Заключение

Учитывая различия эпидемиологических показателей между группами взрослых пациентов и детей с феохромоцитомами, можно отметить, что существует очевидная взаимосвязь между юным возрастом и генетической предрасположенностью возникновения хромаффинной опухоли. Этот вывод основывается на частой двусторонней локализации феохромоцитом, мультицентрическом характере поражения при двусторонней локализации опухолей. Дополнительным доводом, свидетельствующим о генетическом нарушении в закладке и дифференцировке клеток нейроэктодермы, является тот факт, что у детей нами выявлено гораздо более частое сочетание экстраадреналовой локализации хромаффином и опухолей мозгового слоя надпочечников.

С нашей точки зрения, патогенетической причиной рецидива феохромоцитом у больных с наследственными синдромами (сходные данные об истинном рецидиве получены нами при синдромах МЭН-2) является тотальное поражение мозгового слоя надпочечников. При мультицентрической феохромоцитоме надпочечника, даже если количество резидуального мозгового вещества надпочечников минимально, существует высокая вероятность рецидива. Неизбежность оставления ткани мозгового слоя надпочечника при органосохраняющих операциях обусловлена конгруэнтностью расположения мозгового и коркового вещества надпочечников. Принимая во внимание вышесказанные доводы, мы считаем необходимым в группе больных с повышенным риском рецидива выполнение радикального объема операции — адреналэктомии с опухолью.

У всех детей с феохромоцитомой должна рассматриваться вероятность семейного синдрома.

Выполнение генетического исследования для выявления болезни Хиппеля—Линдау мы считаем обоснованным, так как это улучшит диагностику заболевания в пределах пораженной семьи, позволит осуществить скрининг сопутствующих этой патологии заболеваний. Генетическое обследование и клинический скрининг необходимы при отягощенном семейном анамнезе, выявлении феохромоцитомы в первых двух декадах жизни, в случае множественных и/или мультицентрических опухолей. При генетически верифицированном диагнозе ежегодный скрининг уровня свободных метанефринов может быть рекомендован с 5—10-летнего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев О. В., Меньшиков В. В., Калинин А. П. и др. Феохромоцитома. — М., 1965.
2. Чачибая В. А. Рецидив хромаффиномы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — С. 145.
3. Abanese C. T., Wiener S. W. // J. Pediatr. Surg. — 1983. — Vol. 28. — P. 1248—1252.
4. Atuk N. O., Stolle C., Owen J. A. Jr. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 117.
5. Bar M., Friedman E., Jakobovitz O. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47. — P. 707—712.
6. Caty M. G., Coran A. G., Geagen M. et al. // Arch. Surg. — 1990. — Vol. 125. — P. 978—981.
7. Ein S. H., Shandling B., Wesson D. et al. // J. Pediatr. Surg. — 1990. — Vol. 25. — P. 1063—1065.
8. Ein S. H., Weitzman S., Thorner P. et al. // J. Pediatr. Surg. — 1994. — Vol. 29. — P. 1197—1201.
9. Fonseca V., Bouloux P. M.-P. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 7. — P. 509—544.
10. Kaufman B. H., Telander R. L., van Heerden J. A. et al. // J. Pediatr. Surg. — 1983. — Vol. 18. — P. 879—884.
11. Khafagi F. A., Shapiro B., Fischer M. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 1991. — Vol. 18. — P. 191—198.
12. Londe S. // Pediatr. Clin. N. Am. — 1978. — Vol. 25. — P. H55—H65.
13. Maher E. R., Kaelin W. G. // Medicine. — 1997. — Vol. 76, N 6. — P. 381—391.
14. Manger W. M., Gifford R. W. Jr. // Cleveland Clin. J. Med. — 1993. — Vol. 60. — P. 365—378.
15. Neumann H. P., Bender B. U., Januszewicz A. et al. // Adv. Nephrol. Necker Hosp. — 1997. — Vol. 27. — P. 361—376.
16. Perel Y., Schlumberger M., Marguerite G. et al. // Pediatr. Hematol. Oncol. — 1997. — Vol. 14. — P. 413—422.
17. Revillon Y., Daher P., Jan D. et al. // J. Pediatr. Surg. — 1992. — Vol. 27. — P. 910—911.
18. Ross J. H. // Urol. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 27, N 3. — P. 1—145.
19. Stackpole R. H., Melicow M. M., Uson A. C. // J. Pediatr. — 1963. — Vol. 63. — P. 315—327.
20. Turner M. C., Lieberman E., DeQuattro V. // Clin. Pediatr. — 1992. — Vol. 31. — P. 583—589.
21. Van Heerden J. A., Roland C. F., Carney J. A. et al. // Wld J. Surg. — 1990. — Vol. 14. — P. 325—329.
22. Walther M. M., Keiser H. R., Choyke P. L. et al. // J. Urol. (Baltimore). — 1999. — Vol. 161. — P. 395—398.
23. Whalen R. K., Althausen A. F., Daniels G. H. // J. Urol. (Baltimore). — 1992. — Vol. 147. — P. 1—10.
24. Woodward E. R., Eng C., McMahon R. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — N 6. — P. 1051—1056.

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-06:616-002.828]-036.1-08

А. В. Древаль, В. А. Губкина, Т. С. Камынина, В. А. Лосева, Е. В. Мельникова, В. Г. Зенгер, З. М. Ашуров, В. М. Исаев, А. И. Слоева, М. Ф. Макаренко, А. А. Рябцева, М. Ю. Лучков, Г. С. Крючкова

ТРИ СЛУЧАЯ МУКОРОМИКОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ)

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Мукоромикоз — это агрессивная грибковая инфекция, так называемый фитомикоз — общий термин для обозначения спектра заболеваний, вызываемых грибами класса *Mucorales* [2]. Мукоромикозы в Северной Европе встречаются редко (эпизодически завозятся из стран Средиземноморья или Америки), что нередко ведет к фатальным диагностическим ошибкам. В последнее десятилетие случаи мукоромикоза зарегистрированы в Московской области; наш опыт лечения этого заболевания может оказаться полезным эндокринологам.

Грибковую инфекцию могут вызвать следующие виды грибов: *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, которые встречаются чаще всего, а также штаммы *Mucor* и *Cunninghamella*. Несмотря на широкую распространенность этих видов грибов в природе, например в почве, удобном тесте, заплесневелом хлебе, а также в больничных помещениях, они редко провоцируют болезни [2].

Почти все ранее описанные в литературе больные мукоромикозом страдали сахарным диабетом и в типичных случаях находились в состоянии кетоацидоза. Это обусловлено тем, что грибы вида *Rhizopus* нуждаются для своего развития в свободном железе [5, 8], а ацидоз, нарушая способность трансферрина связывать железо, приводит к повышению уровня свободного железа в плазме крови. Кроме того, на модели человеческих макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов показано, что они в состоянии предотвратить развитие грибковой инфекции, в частности рост спор. Однако в условиях кетоацидоза эти их качества подавлены, что ведет к безудержному размножению спор [2].

Иницирующим моментом в развитии мукоромикоза является вдыхание или заглатывание спор, но описан и контактный путь их проникновения через загрязненную повязку. Выделяют риноцеребральную, легочную, кожную, гастроинтестинальную и диссеминированную формы заболевания [5]. При сахарном диабете чаще всего (в 80% случаев) встречается риноцеребральный мукоромикоз [2, 4].

Риноцеребральный мукоромикоз впервые был описан 57 лет тому назад. Входными воротами для грибов является носоглотка. Инвазия грибка сопровождается повреждением носа и близлежащих тканей [5]. Характерные симптомы — головная боль и боль в области лица, заторможенность, которые развиваются на фоне выраженной декомпенсации сахарного диабета с явлениями кетоаци-

доза. После коррекции метаболических нарушений симптомы могут сохраняться, если не проводится специфическое лечение [5, 6].

Головная боль и/или боль в области лица свидетельствуют о распространении процесса на область параназальных синусов и орбит глаз. Поражение последних может проявляться протрузией глазных яблок и снижением зрения. При осмотре видны кровянистые выделения из носа, целлюлит, характерные черные струпья на небе (проявление геморрагического некроза, обусловленного инвазией микроорганизмов в кровеносные сосуды, их окклюзией, развитием артериита).

Поздними осложнениями являются паралич лицевого нерва, судороги и гемиплегия. До внедрения комбинации радикальной хирургии и терапии амфотерицином В смертность превышала 90%, но в настоящее время она остается достаточно высокой, достигая, по некоторым данным, 50—85% [6].

Диагноз ставят на основании данных прямой микроскопии биоптата ткани (исследование выделений или мазков со слизистых оболочек носа неинформативно). Выявляются гифы грибов видов *Rhizopus*, *Mucor* или *Absidia* неравномерной толщины от 3 до 20 мкм. Угол разветвления нитей различен, но чаще тупой. Нити мицелия несептированные, с двухконтурной оболочкой и крупнозернистой цитоплазмой. Они окрашиваются гематоксилином и эозином нечетко, лучше всего выявляются при импрегнации серебром, особенно по методике Гомори—Грокотта [1] (рис. 1, 2).

Лечение следует назначать сразу при выявлении характерных клинических симптомов заболевания, не дожидаясь гистологического подтверждения диагноза, что существенно для благоприятного прогноза заболевания. Амфотерицин В остается средством выбора, причем характер чувствительности к нему *in vitro* не имеет значения. Рекомендуются начинать лечение с пробной дозы препарата (1 мг вводят внутривенно в течение 1 ч), а при отсутствии побочных эффектов дозу препарата ступенчато увеличивают до 5, 10, 20 и 40 мг (4—6-часовые инфузии, повторяющиеся через 6 ч). При достижении эффекта переходят к поддерживающей терапии из расчета 1 мг амфотерицина В на 1 кг массы тела в сутки. При нарушении функции почек используют минимальную дозу препарата. Если после назначения пробной дозы развивается аллергическая реакция, допустимо повторное назна-

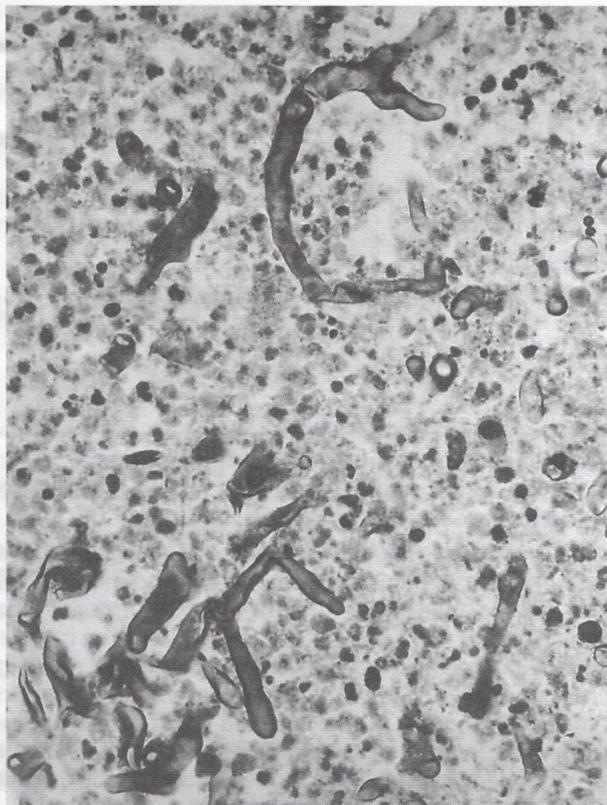


Рис. 1. Гифы мукоромикоза с характерным ветвлением и отдельные лейкоциты среди некротизированной ткани.

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

чение минимальной дозы амфотерицина В в условиях интенсивного наблюдения.

Лечение амфотерицином В сочетают с хирургическим удалением пораженных тканей. Значение быстрого, активного хирургического вмешательства и компенсации сахарного диабета нельзя недооценивать — при средней тяжести заболевания возможно излечение после устранения лишь одного кетоацидоза.

Использование гипербарической оксигенации, направленное на устранение тканевой гипоксии, ацидоза и дающее антифунгицидный эффект, улучшает перспективы излечения [3, 6]. В качестве симптоматического лечения применяют антигистаминные препараты.

Легочная форма мукоромикоза в типичном случае характеризуется клинической картиной инфаркта легкого, хотя возможны и другие клинические варианты. Рентгенологически выявляется пятнистая инфильтрация с тенденцией к слиянию инфильтратов и образованию полостей. Используется хирургическое лечение (лоботомия или сегментарная резекция пораженного участка легкого) на фоне терапии амфотерицином В.

Мы располагаем 3 наблюдениями мукоромикоза (риноцеребральная форма), развившегося у больных сахарным диабетом.

Больная А., 13 лет, проживавшая в Московской области, находилась в детском реанимационном отделении МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского с 23.08 до 02.10.95.

Клинический диагноз: сахарный диабет типа 1, тяжелая форма, декомпенсированный. Диабетический кетоацидоз. Глубокий микоз (мукоромикоз) левой половины носа, перегородки носа, основной пазухи. Микотический (мукорозный) сепсис. Абсцессы левой лобной и височной долей головного мозга. Очаговый гнойный менингит. ДВС-синдром, тромбоз левой внутренней яремной вены, тромбоз сигмовидного синуса слева. Острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Массивное желудочно-кишечное кровотечение. Постгеморрагическая анемия. Отек легких. Отек головного мозга.

Родилась от 1-й беременности. Мать (первородящая в возрасте 16 лет) умерла от портального цирроза печени. Отец неизвестен. По данным амбулаторной карты, в анамнезе — корь, в 2,5 года — термический ожог спины, в 10 лет — аппендэктомия.

Заболевание началось с повышения температуры тела до субфебрильных цифр, снижения аппетита, прогрессирующей общей слабости. В состоянии сопора 21.08.95 госпитализирована в реанимационное отделение по месту жительства. На основании данных клинико-рентгенологического исследования была диагностирована очаговая пневмония, тяжелая форма; дыхательная недостаточность II степени, сердечно-сосудистая недостаточность II степени. Выявленные гипергликемия (9,7—15,0 ммоль/л) и ацетонурия позволили поставить диагноз сахарного диабета в состоянии кетоацидоза.

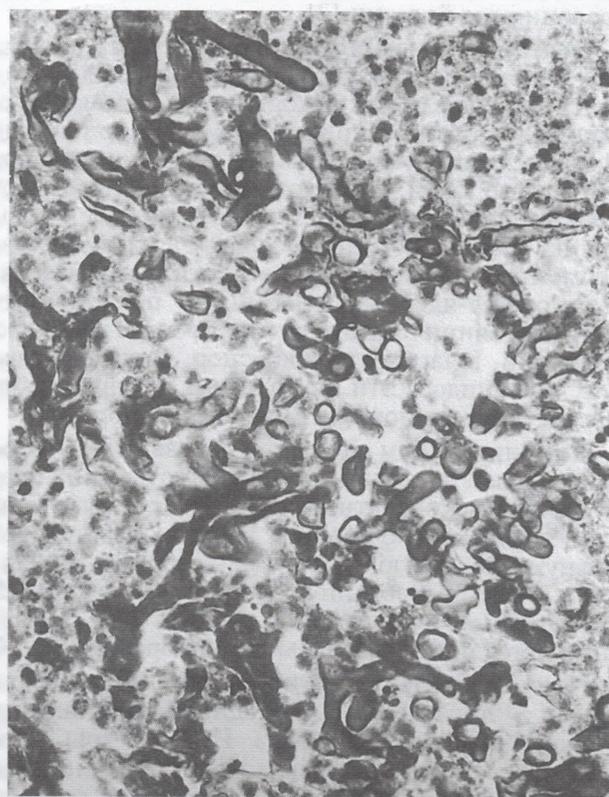


Рис. 2. Скопление нитей мицелия мукора с четкой двухконтурностью гифов среди некротизированных тканей и воспалительных инфильтратов.

Проведено обследование. Анализ крови — палочкоядерный сдвиг (п. 11%, с. 76%), СОЭ 3 мм/ч. Анализ мочи: относительная плотность 1020, белок 0,33%, лейкоциты 3—4 в поле зрения, эритроциты 35—40 в поле зрения, гиалиновые цилиндры 0—1 в поле зрения, сахар 2%, ацетон резко положительный. ЭКГ: изменения миокарда метаболического характера.

Проведены антибактериальная терапия (парентеральное введение гентамицина, оксациллина), инсулинотерапия (дробное введение быстродействующего инсулина под контролем показателей гликемии в суточной дозе 20—22 ЕД), симптоматическая терапия, направленная на коррекцию водно-электролитного обмена и кардиопульмонологических нарушений.

23.08.95 больная переведена в детское реанимационное отделение МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского в состоянии диабетической гипергликемической прекомы, осложненной развитием отека мозга. Температура субфебрильная. Неоднократно отмечались периоды ацетонурии. Проведены адекватная инсулинотерапия, коррекция водно-электролитных и метаболических нарушений, продолжена антибактериальная терапия, осуществлены гепаринотерапия, парентеральное введение дексаметазона. Неврологом диагностированы эндогенная энцефалопатия, отек вещества и оболочек головного мозга. Осмотр окулиста выявил сужение сосудов глазного дна.

24.08 интубирована через левую половину носа. Отмечены отечность и гиперемия слизистой оболочки носа справа.

26.08, несмотря на нормализацию температуры тела, отмечено ухудшение состояния: появились заторможенность, скандированная речь, запах ацетона изо рта (частота дыхания 32 в минуту, шумное дыхание, позывы на рвоту). Гликемия — 15,3 ммоль/л.

30.08 возникли острая потеря зрения на левый глаз, глазодвигательные нарушения и отечность левого глаза. Диагностированы частичный парез III нерва, полный парез VI нерва, токсический ретробульбарный неврит. На следующий день развился отек левой половины лица. Осмотрена ЛОР-врачом: слева слизистая оболочка носа умеренно гиперемирована, покрыта беловатым налетом. На твердом небе трудно снимающийся грязно-серый налет. Соскоб со слизистой оболочки носа и глотки направлен на цитологическое исследование. Рентгенография придаточных пазух: гайморит слева (при пункции отделяемое не получено). Соскоб со слизистой оболочки полости рта выявил в большом количестве элементы дрожжеподобного грибка на фоне воспалительной инфильтрации.

01.09. Глаз не открывается, появились гиперемия левой половины лица и экзофтальм. ЛОР-врач поставил диагноз гайморэпистоидосфеноидита. Усилена дегидратационная терапия, рекомендованы парентеральное введение эуфиллина, сернокислой магнезии, гепарина, анемизация носа. Инфекционистом назначен дифлюкан (50 мл).

02.09 выявлен большой некротический отек задней стенки глотки.

02.09 возникли боли в правой паховой области, затрудненное дыхание, остановка сердца. Произведена дефибриляция. Рентгенография легких без патологии, на ЭКГ перегрузка правых отделов сердца. Состояние расценено как тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Гликемия варьировала в пределах 21,2—13,3—18,1 ммоль/л, кетонурия (2+).

В связи с выявленным симптомокомплексом (торпидное течение, системный характер процесса с явлениями васкулита, язвенно-некротический процесс на слизистой оболочке глотки, отек левого века, изменения в мочевом осадке, повышение АД без отеков) проведен дифференциальный диагноз между гранулематозом Вегенера и системной красной волчанкой.

04.09 осмотрена невропатологом: кома I степени. Зрачки S > D, фотореакция их угнетена. Симптом Хвостека (+) слева. Мышечный тонус снижен. Сухожильные рефлексы с рук резко угнетены S > D, с ног, брюшные отсутствуют, симптом Бабинского (+) слева. Незначительная ригидность мышц шеи. Заключение: не исключается менингоэнцефалит на фоне диабетической энцефалопатии. Кома I степени, возможно, грибковой природы. Рекомендованы сосудистая терапия, произведена люмбальная пункция, подтвердившая менингоэнцефалит. В ликворе роста бактериальной флоры не выявлено.

05.09. Посев из зева: обнаружены Ent. Zymogenes, Ent. Faecium, грибы рода Candida. В ротоглотке обширный некроз с подрытыми краями. Заключение ЛОР-врача: грибковый сепсис, глубокий микоз левой половины носа и мягких тканей лица. Вскоре развился распространенный грибковый дерматит. Продолжали интенсивную инсулинотерапию, введение дифлюкана 200—400 мг ежедневно, амфотерицина В 125 мл внутривенно. 08.09 окулист выявил отечный экзофтальм слева, неполный синдром верхнеглазничной щели, начальные явления нисходящей атрофии диска зрительного нерва справа.

12.09 обнаружены некротические изменения перегородки носа, приведшие к выпадению ее куска, вдавливанию спинки носа. Взята биопсия.

13.09 развилось желудочно-кишечное кровотечение. По данным фиброгастроскопии диагностированы язва луковицы двенадцатиперстной кишки, эрозивный бульбит, тромб диаметром 1,7—2 см.

15.09 зарегистрировано повышение АД до 220/120 мм рт. ст.

Консультирована иммунологом. В дифференциально-диагностическом ряду обсуждались следующие заболевания: гранулематоз Вегенера, сепсис, грибково-бактериальная септицемия, опухоль мозга, туберкулез, саркоидоз. Продолжали инсулинотерапию, антибиотико- и противогрибковую терапию. К лечению добавлены метипред (20 мг/кг/сут), цитостатики (циклофосфан 1000 мг/м²). Несмотря на проводимую терапию, состояние прогрессивно ухудшалось.

27.09 на теле появилась петехиальная геморрагическая сыпь.

28.09. Результаты КТ головного мозга: разрушение стенок левой гайморовой пазухи в задних от-

делах, клеток решетчатой кости, передних отделов основной кости и ее левых крыльев. В этих местах определяются плотное (гноино-некротическое) содержимое и пузырьки газа. Эти же изменения визуализируются в мягких тканях подвисочной области слева. В ткани головного мозга очаги повышенной (геморрагической) плотности в подкорковых зонах с обеих сторон и резкое расширение ликворной системы мозга на всем протяжении.

29.09 по данным гистологического исследования биоптата перегородки носа поставлен диагноз мукоромикоза.

01.10 в 20 ч — повторное желудочно-кишечное кровотечение.

02.10 в 11 ч 30 мин констатирована смерть. На секции подтвержден клинический диагноз.

Больной Б., 42 лет. 20.09.02 переведен в ЛОР-клинику МОНКИ им. М. Ф. Владимирского из Пушкинской ЦРБ с диагнозом: острый правосторонний гнойный гемисинусит. Флегмона правой орбиты. Susp. VL верхней челюсти. Слепота правого глаза. Сепсис? Сахарный диабет типа 2 средней степени тяжести в фазе декомпенсации.

При поступлении предъявлял жалобы на затруднение носового дыхания, отсутствие зрения на правый глаз, ограничение движения глазного яблока, невозможность открыть правый глаз, онемение мягкого неба и правой половины лица, снижение обоняния и вкуса, общую слабость, температуру до 37°C.

Сахарный диабет диагностирован весной 2002 г. на основании гипергликемии. Компенсация достигалась диетой № 9.

11.09.02 госпитализирован в хирургическое отделение Пушкинской ЦРБ с острым панкреатитом. Выявлена высокая гипергликемия (до 22 ммоль/л), ацетонурия (4+). Проводили инсулинотерапию (дробно вводили инсулин короткого действия в суточной дозе 18 ЕД), детоксикационную, антибактериальную терапию.

16.09 возникли экзофтальм, птоз, исчезло зрение на правый глаз.

19.09 по данным РКТ головного мозга диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения (в правой лобной области участки пониженной плотности размером 33,5 × 21 × 20 мм), в связи с чем 20.09 экстренно переведен в ЛОР-отделение МОНКИ им. М. Ф. Владимирского, где произведена пункция правой гайморовой пазухи. Получено гноино-кровянистое отделяемое.

Объективный статус: состояние тяжелое. В сознании, контактен, адинамичен. Кожные покровы бледные. Со стороны легких, сердца, желудочно-кишечного тракта патологии не выявлено. ЧСС 73 в минуту. АД 130/90 мм рт. ст. Клинический анализ крови: Hb 136 г/л, эр. $4,5 \cdot 10^{12}/л$, л. $8,2 \cdot 10^9/л$; СОЭ 55 мм/ч; сахар крови 13,5 ммоль/л.

ЛОР-статус: в задних отделах нижних носовых раковин выражен отек, больше справа, перегородка искривлена. Данные фибриноскопии: в полости носа справа — слизисто-кровянистое отделяемое; левая полость свободна. Задняя риноскопия выявила отек слизистой оболочки левой хоаны, фибриновый налет на заднем конце правой нижней носовой раковины.

Осмотр окулиста: правосторонний экзофтальм, выраженная гиперемия и отек верхнего века правого глаза. Глазная щель закрыта. Хемоза нет. Зрачок на свет не реагирует. Зрение на правый глаз отсутствует. Правое глазное яблоко неподвижно. Снижена чувствительность верхней трети щеки и правой половины лба.

На основании вышеописанного был поставлен диагноз: сахарный диабет типа 2 средней степени тяжести, декомпенсированный; правосторонний гнойный гемисинусит, экзофтальм, полная офтальмоплегия, птоз, амвроз экстрабульбарного генеза справа. Не исключались VL верхней челюсти и объемное образование лобной доли справа.

Продолжена антибиотикотерапия: тиенам 500 мг 4 раза в сутки внутривенно, детоксикация — реополиглюкин 400,0 мл внутривенно, анальгин 2,0 г, димедрол, лазикс внутримышечно.

23.09 отмечено повышение температуры до 38°C. Гликемия 15—17 ммоль/л. Офтальмологический статус — без изменений. ЛОР-статус: отечность слизистой оболочки, геморрагические корки и фибриновые налеты на слизистой оболочке правого носового хода. На слизистой оболочке твердого неба — участки изъязвлений округлой формы желтоватого цвета, небольшая асимметрия неба. Рентгенологически определялось затемнение клеток решетчатого лабиринта справа. Произведены пункция правой гайморовой пазухи (получено 3—4 мл мутного жидкого гноевидного отделяемого) и биопсия слизистой оболочки твердого неба справа (в области изъязвлений и на границе со здоровой тканью, материал направлен на гистологию и цитологию). Выявлена полость размером 1,5 × 0,7 см, ограниченная костью твердого неба, с возможным некротическим детритом.

24.09 отмечено прогрессирующее ухудшение (больной в сопоре, появились слабость в левой руке, асимметрия лица, девиация языка влево). Невропатолог не исключал объемное образование правой лобной доли. Окулист диагностировал тотальную офтальмоплегию OD, левосторонний гемипарез.

25.09 на РКТ головного мозга обнаружены зоны пониженной плотности в лобной доле и затылочной области справа, воспалительные изменения придаточных пазух носа, изменения в медиальных отделах правой орбиты. Произведена фронтоэтомидогайморотомия справа (из полости носа удалены фрагменты тканей черного цвета). Выявлено частичное разрушение медиальной костной стенки орбиты.

С целью дифференциального диагноза между воспалительным, паранеопластическим процессом в веществе головного мозга и острым нарушением мозгового кровообращения произведена люмбальная пункция. Получена прозрачная жидкость: цитоз 64/3, белок 0,79 г/л, положительная реакция Панди, лимфоциты 26, нейтрофилы 36, макрофаги 1, полибласты 1. Диагностирован вторичный менингоэнцефалит.

30.09 при цитологическом исследовании соскоба твердого неба и материала, полученного из полости носа и гайморовой пазухи, обнаружены нити мукорозных грибов. Заключение: мукороз. Диагноз

мукомикоза придаточных пазух носа (риноцеребральный вариант) подтвержден в Центре глубоких микозов. Рекомендовано лечение: амфотерицин В, ламизил по 1 таблетке 3 раза перорально, инфузии гемодеза, реополиглукина. На фоне интенсифицированной инсулинотерапии поддерживался удовлетворительный уровень компенсации углеводного обмена (уровень гликемии 6,5–7,1 ммоль/л).

22.10 данными КТ головного мозга подтвержден диагноз абсцесса правой лобной доли (мукомикоз) с выраженным перифокальным отеком.

25.10 в нейрохирургическом отделении МОНКИ им. М. Ф. Владимирского произведена операция: удален мукомикозный абсцесс правой лобной доли.

27.10 начался регресс левостороннего гемипареза: появились движения в левой кисти, ноге. Продолжали терапию амфотерицином В.

31.10 при РКТ головного мозга и орбит выявлена новообразованная патологическая ткань, исходящая из решетчатого лабиринта, распространяющаяся в правую орбиту — по медиальной стенке орбиты к ее вершине. С целью предотвращения грибковой инвазии за пределы орбиты решено произвести экзентерацию правой орбиты. В связи с гепато- и нефротоксичным эффектом амфотерицина В назначен орунгал (по 1 капсуле 3 раза в сутки 2 нед, далее 2 раза в сутки).

13.11 эндоскопически из задних ячеек решетчатой кости удален массив некротизированных тканей. При цито- и гистологическом исследовании обнаружен мицелий мукомикоза. Рекомендовано местное использование амфотерицина В.

22.11 при контрольном КТ-исследовании выявлена положительная динамика: дислокация регрессировала, но сохранялись очаги мукомикоза в решетчатой кости и орбите справа. ЛОР-врач подтвердил наличие на задних концах носовых раковин корок зеленоватого цвета, похожих на мукомикоз.

04.12 в офтальмологическом отделении МОНКИ им. М. Ф. Владимирского произведены экзентерация правой орбиты и правосторонняя гайморотомия по Денкеру. Гистологически мукомикоз обнаружен в зрительном нерве, мягких тканях и костных фрагментах орбиты, в слизистой оболочке придаточных пазух носа.

На фоне введения амфотерицина В (50 000/сут), ципрофлоксацина (20 мг 2 раза в сутки) состояние стабилизировалось. Контрольная КТ подтвердила регрессию энцефалита.

19.12 переведен в ЛОР-отделение ЦРБ г. Пушкино для продолжения курса специфической консервативной терапии: рекомендован прием орунгала 100 мг по 1 капсуле 3 раза в сутки 2 мес, инъекции актинолизата по 3 мл внутримышечно 2 раза в неделю (25 инъекций), туалет полости орбиты и придаточных пазух носа.

Больная М., 60 лет, жительница Московской области, поступила в ЛОР-отделение МОНКИ им. М. Ф. Владимирского 10.09.01 с диагнозом: опухоль правой гайморовой пазухи. Сахарный диабет типа 2 средней степени тяжести, субкомпенсированный.

Предъявляла жалобы на общую слабость, головную боль, головокружение, отечность правой половины лица, снижение слуха, боль в заушной области, нарушение глотания, поперхивание.

Заболевание манифестировало появлением слизисто-гнойного отделяемого из носа, головной боли. Диагностирован гайморит, проведена пункция верхнечелюстной пазухи (получено гноное отделяемое), начата антибиотикотерапия (клафоран, гентамицин) — без эффекта: прогрессивно нарастал отек правой половины лица, развился парез лицевого нерва, возникло затрудненное глотание и поперхивание при приеме пищи. Отмечено повышение температуры до фебрильных цифр. Консультирована в областном онкодиагностическом диспансере, заподозрено новообразование правой гайморовой пазухи. Сахарный диабет типа 2 в течение 12 лет. Получала пероральные сахароснижающие препараты, с 1999 г. переведена на инсулинотерапию.

История жизни — без особенностей.

Осмотрена отоларингологом МОНКИ им. М. Ф. Владимирского: выявлен выраженный плотный отек правой половины лица, распространяющийся на верхнее и нижнее веко, область проекции верхнечелюстной пазухи, скуловую дугу. В правом носовом ходу определялось слизисто-гноное отделяемое.

Неврологический осмотр: парез лицевого нерва. Бульбарный синдром. Диабетическая полинейропатия. Для исключения прорастания новообразования из верхнечелюстной пазухи в полость черепа рекомендовано проведение КТ головного мозга.

Заключение челюстно-лицевого хирурга: опухоль гайморовой пазухи справа.

11.09 под местной анестезией проведена пункция правой гайморовой пазухи (получено умеренное количество гноного отделяемого). Антибактериальная терапия (внутримышечно гентамицин, кефзол, внутривенно капельно метрогил) без эффекта. Отмечена неадекватность поведения больной, спутанность сознания, в связи с чем повторно осмотрена невропатологом. Заключение: бульбарный синдром, невropатия лицевого нерва центрального генеза, нарушение со стороны высших корковых функций, вероятно, обусловленное интоксикацией. К проводимой терапии добавлен диакarb, аспаркам. Рекомендовано проведение КТ головного мозга в динамике.

12.09 проведена ревизия задних отделов носовой полости. Обнаружено плотное "инородное тело" черного цвета длиной 4 см. Полученный материал отправлен на гистологическое исследование, выявившее полный некроз всех слизистых структур носовой раковины с признаками гноной инфильтрации. В последующие дни неоднократно пунктировали верхнечелюстную пазуху с получением от 3 до 5 мл гноя.

17.09 выявлен некроз слизистой оболочки в области переднего края нижней носовой раковины. Уровень гликемии варьировал от 7,4 до 15,0 ммоль/л. Повторно осмотрена эндокринологом, заподозрен мукомикоз. К лечению рекомендовано добавить дифлюкан.

17.09 КТ головы: образование из правой гайморовой пазухи распространяется в ретробульбарное пространство правой орбиты. Разрушение передней, верхней и медиальной стенок правой верхнечелюстной пазухи.

04.10 на консилиуме с участием радиолога, невропатолога, терапевта, эндокринолога, гематолога, окулиста обоснована необходимость проведения дифференциального диагноза между банальным воспалительным процессом (остеомиелит верхней челюсти), специфическим процессом (глубокий микоз), болезнью Вегенера и неопластическим процессом (саркома, плазмоцитом).

05.10 дерматологом рекомендовано исключить лепру, Lues III.

ЛОР-статус: обширная язвенно-некротическая поверхность, начинающаяся от преддверия носа справа, распространяющаяся по дну носа на латеральную стенку правой половины носа (нижнюю носовую раковину). В полости носа слизисто-гнойное отделяемое (взята биопсия полости носа).

Учитывая распространенность патологического процесса, подтвержденную данными КТ-исследования, и малоинформативность биопсии из полости носа (дважды неинформативную), принято решение о проведении правосторонней гайморотомии с расширенной биопсией, которая выполнена 24.09. По данным гистологического исследования нельзя исключить гранулематоз Вегенера, сифилис. Осмотрена сифидологом — данных, указывающих на сифилис, нет.

На основании бактериологического анализа скоба из полости носа диагноз лепры снят.

15.10 отмечено нарастание уровня гликемии до 15—18 ммоль/л. Эндокринологом проведена коррекция суточной дозы инсулина с учетом получаемых глюкокортикоидных препаратов.

17.10 получены результаты гистологического исследования ткани из правой щечной области — среди некротического детрита и гноя обнаружен мицелий гриба рода мукор (мукомикоз). По рекомендации химиотерапевта к проводимой терапии добавлен дифлюкан.

30.10 состояние стабилизировалось. Уровень гликемии от 5,2 до 11,0 ммоль/л. Отмечена положительная динамика: уменьшение степени выраженности периорбитального отека, восстановление чувствительности мягких тканей. Начато парентеральное введение амфотерицина В, но в связи с алергической реакцией (тремор, жар) больная переведена на орунгал (по 1 капсуле 2 раза в день). На фоне комплексной противогрибковой, антибактериальной терапии, а также местной санации полости носа состояние пациентки улучшилось и с целью долечивания она переведена в стационар по месту жительства.

Таким образом, мукомикоз во всех случаях развился у больных сахарным диабетом. В 1-м наблюдении сахарный диабет был тяжелого течения с кетоацидозом, который не удалось устранить, несмотря на активную инсулинотерапию и другую проводимую специальную терапию. Во 2-м и 3-м случаях сахарный диабет был средней степени тяжести и протекал более благоприятно. Во всех слу-

чаях манифестация мукомикоза сопровождалась декомпенсацией сахарного диабета, что в свою очередь утяжеляло течение мукомикоза и затрудняло проведение адекватного оперативного лечения, требующего иссечения пораженных тканей в пределах здоровых.

Как видно из 2 первых наблюдений, поздняя диагностика мукомикоза и связанное с этим позднее начало противогрибковой терапии амфотерицином В привели не только к распространению глубокого микоза на близлежащие ткани лица при риноцеребральной форме заболевания, но и к отсеву грибка через кровяное русло, формированию абсцессов мозга. Исходя из этого, следует подчеркнуть необходимость раннего начала специфического противогрибкового лечения при обнаружении очагов некроза на слизистых оболочках носа и глотки, т. е. уже при подозрении на мукомикоз, не дожидаясь гистологического подтверждения диагноза.

Лечение мукомикоза амфотерицином В необходимо продолжать даже при плохой переносимости препарата, так как прекращение терапии может привести к смерти больного. При легких формах заболевания в некоторых случаях допускается продолжение терапии орунгалом, дифлюканом, использование местных аппликаций и промываний амфотерицином В, как во 2-м и 3-м наблюдениях.

Учитывая схожесть клинической картины риноцеребральной формы мукомикоза со срединной гранулемой лица, системным васкулитом — гранулематозом Вегенера, опухолевым поражением носоглотки, при возникновении подозрения на одно из перечисленных заболеваний необходимо включать мукомикоз в дифференциальный ряд и проводить биопсию пораженной ткани, так как только она позволяет верифицировать мукомикоз. В 1-м случае длительное исследование мазков и скобов со слизистой оболочки полости рта, а также уникальность мукомикоза для Московской области привели к позднему установлению диагноза.

Итак, мукомикоз, ранее считавшийся редким для России заболеванием, теперь относительно часто встречается в Московской области, чему, вероятно, способствует широкое внедрение антибиотиков в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хмельницкий О. К. // Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов. — Л., 1973. — С. 96—103.
2. Ennis D. M. // *Endocrinologist*. — 1996. — Vol. 6, N 2. — P. 95—97.
3. Ferguson B. J., Mitchell T. G., Moon R. et al. // *Rev. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 10. — P. 551—559.
4. Marchevsky A. M., Bottone E. J., Geller S. A. et al. // *Hum. Pathol.* — 1980. — Vol. 11. — P. 457—464.
5. Pickup J. // *Textbook of Diabetes* / Eds J. Pickup, G. Williams. — Oxford, 1991. — Vol. 2. — P. 813—819.
6. Pillsbury H. C., Fisher N. D. // *Arch. Otolaryngol.* — 1977. — Vol. 103. — P. 600—604.
7. Robb S. M. // *J. Gen. Microbiol.* — 1966. — Vol. 45. — P. 17—29.
8. Sentochnik D. E., Eliopoulos G. M. // *Joslin's Diabetes Mellitus* / Eds C. R. Kahn, G. C. Weir. — Philadelphia, 1994. — P. 871.

Поступила 19.03.04

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 612.173.1.06:612.018.1.08

Л. Е. Панин, В. Ф. Максимов, А. Р. Колпаков, И. М. Коростышевская

ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА И КОРТИКОСТЕРОНА НА ЗАХВАТ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АТЕРОГЕННЫХ И АНТИАТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ В МИОКАРДЕ¹

ГУ НИИ биохимии (дир. — акад. РАМН Л. Е. Панин) Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

В модели перфузируемого по Лангендорфу сокращающегося сердца крыс с использованием методов электронной микроскопии показано влияние адреналина, кортикостерона, ЛПВП и ЛПНП на миокард, а также выявлена роль гормонов в захвате и межклеточном распределении меченных коллоидным золотом липопротеинов. Адреналин усиливал растворение ЛПНП на поверхности эндотелия, замедлял их проникновение в миокард, но не влиял на проникновение и распределение меченых ЛПВП, которые не покидали стенки капилляров. Кортикостерон резко увеличивал рецепторопосредованное поглощение ЛПВП эндотелием капилляров и обеспечивал их проникновение в интерстициальные макрофаги, но не оказывал влияния на проникновение меченых ЛПНП в миокард. Кортикостерон во всех опытах вызывал снижение содержания гликогена в мышечных клетках сердца, секвестрацию в саркоплазме его остатков и выделение их в интерстиций. Адреналин и кортикостерон по-разному влияют на проникновение и распределение в миокарде атерогенных и антиатерогенных липопротеинов. В условиях стресса это обеспечивает мобилизацию разных метаболических путей для энергообеспечения миокарда.

Ключевые слова: адреналин, кортикостерон, липопротеины, атерогенность, миокард.

An electron microscopic study of a model of the rat contracting heart perfused by the Langendorf procedure has indicated the myocardial effects of epinephrine, corticosterone, high density lipoproteins (HDL), and low density lipoproteins (LDL) and revealed a role of hormones in the uptake and intercellular distribution of colloidal gold-labeled lipoproteins. Epinephrine enhanced LDL dissolution onto the endothelial surface, by slowing down their myocardial penetration, but failed to affect the penetration and distribution of labeled HDL that did not leave the capillary walls. Corticosterone drastically increased receptor-mediated absorption of HDL by the capillary endothelium and ensured their penetration into the interstitial macrophages, but it did not affect the myocardial penetration of labeled LDL. In all experiments, corticosterone caused the lowered content of glycogen in the myocardial cells, sarcoplasmic sequestration of its residues and their interstitial release. Epinephrine and corticosterone differently affect the myocardial penetration and distribution of atherogenic and antiatherogenic lipoproteins. Under stress, it ensures mobilization of different metabolic pathways for myocardial energy supply.

Key words: epinephrine, corticosterone, lipoproteins, atherogenicity, myocardium.

Роль липопротеинов (ЛП) в развитии сердечно-сосудистой патологии в литературе обсуждается в разных аспектах: в связи с влиянием гормонов стресса и активацией лизосомального аппарата клеток [6], с развитием аутоиммунных процессов [1], нарушением обмена насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [10] и др. Однако влияние катехоламинов, глюкокортикоидов и ЛП крови (атерогенных и антиатерогенных) непосредственно на миокард в литературе практически не раскрыто. Это особенно справедливо по отношению к ЛП, которые являются важнейшим поставщиком жирных кислот как энергетического материала во многие ткани, в том числе в сердце. В условиях стресса регуляторное влияние катехоламинов и глюкокортикоидов на энергетику миокарда дополняется регуляторными свойствами отдельных аполипипропротеинов (апо-ЛП). Например, апоСII повышает активность липопротеинлипазы [14], апоAI — активность ЛХАТ [15]. Можно говорить и о других регуляторных свойствах апо-ЛП. Нами впервые было показано, что апоAI присутствует также в ядрах многих клеток, в том числе в сердце [7]. Оказалось, что в комплексе с восстановленными формами сте-

роидных гормонов (тетрагидросоединениями) они участвуют в регуляции экспрессии генов [7, 8].

В данной работе мы попытались оценить влияние адреналина, кортикостерона, ЛП высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности на миокард в модели перфузируемого сокращающегося сердца крыс, а также показать роль гормонов в захвате и межклеточном распределении атерогенных и антиатерогенных ЛП.

Материалы и методы

В опытах с перфузией сердца по Лангендорфу использовали крыс линии Вистар массой около 300 г. Перфузатом служил буферный раствор Кребса—Хензелята [3]. В перфузионный раствор добавляли меченные коллоидным золотом сывороточные ЛПНП (1,006—1,063 г/мл, 15—20 мг%) или ЛПВП (1,063—1,21 г/мл, 200—250 мг%) (6 опытов). В других сериях в перфузат добавляли ЛП совместно с адреналином в концентрации 1 мг/л (6 опытов) или кортикостероном 2 мг/л (8 опытов). Контролем служили 5 опытов с перфузией сердца раствором Кребса—Хензелята и 7 опытов с добавлением гормонов без ЛП.

Скорость гликогенолиза в сердце определяли у крыс линии Вистар массой 180—200 г. Животных забивали под легким эфирным наркозом, сердце извлекали и отмывали от крови в охлажденном

¹Работа выполнена при поддержке Регионального общественного фонда содействия отечественной медицине.

трис-НСI-буфере рН 7,4. После гомогенизации и центрифугирования при 50 000 g в течение 30 мин получали надосадок, в котором гликогенолиз изучали в реконструированной системе, содержащей все необходимые для этого кофакторы и субстраты. Состав среды инкубации: 20 мМ трис-НСI-буфера рН 7,4, 7 мМ фосфатного буфера рН 7,4, 5 мМ MgCl₂, 0,2 мМ НАД, 1 мМ АТФ, 5 мМ никотинамида, 2 мМ цистеина и 0,1% раствор гликогена. Содержание лактата определяли по НАДФ при длине волны 340 нм и выражали в наномолях в минуту на 1 мг белка.

Для электронно-микроскопического исследования миокард левого желудочка после 30 мин перфузии фиксировали в 2,5% растворе глutarальдегида и 2% растворе параформальдегида, дофиксировали в 1,5% растворе OsO₄, заливали в смесь эпон с аралдитом. Ультратонкие срезы контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца, просматривали в электронном микроскопе JEM 100SX при увеличении от 5 до 20 тыс. раз. Оценивали распределение метки (в процентах от общего количества), подсчитывая гранулы золота в эндотелиоцитах, макрофагах и интерстициальном пространстве на площади среза 0,01 мкм². Определяли распределение метки в инвагинациях, эндосомах, лизосомах и свободно в цитоплазме эндотелиоцитов (в процентах от количества гранул в эндотелии). Проводили качественный анализ структур кардиомиоцитов и интерстициальных макрофагов.

Статистическую обработку данных проводили в пакете Statgraphics 4.0. Различия оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни при 5% уровне значимости.

Результаты и их обсуждение

В проведенных экспериментах в режиме рециркуляции раствором Кребса—Хензеляйта сердце могло работать достаточно стабильно, поддерживая частоту и амплитуду сокращений, а также величину коронарного потока постоянными не менее 2 ч.

Влияние адреналина и кортикостерона на биохимические и структурные характеристики миокарда

Добавление в перфузионную среду адреналина вызывало увеличение коронарного потока, амплитуды и частоты сокращений в среднем в 1,5 раза. Морфологически при этом микроциркуляторное русло было расширено, а в кардиомиоцитах выявлены пересокращения миофибрилл, расширения каналов саркоплазматической сети и плотные осадки в митохондриях, что соответствует ультраструктурным признакам легкой кальциевой перегрузки по В. Г. Шарову [11]. В цитоплазме некоторых кардиомиоцитов на месте гликогена располагалась пылевидная зернистость.

Известно, что увеличение сократительной активности миокарда под влиянием адреналина связано не только с повышением коронарного кровотока и обеспечением сердца кислородом, но и с активацией гликогенолиза. Возможно, последний

механизм является определяющим. Он связан с возрастанием концентрации цАМФ в ткани и активности фосфорилазы под влиянием адреналина [19]. Оказалось, что цАМФ в концентрации 10⁻⁴—10⁻³ М значительно повышал скорость гликогенолиза как в сердце, так и в мышцах (табл. 1). Этот процесс был выражен в еще большей степени под влиянием АМФ — специфического активатора фосфорилазы В. Полученные биохимические результаты хорошо согласуются с картинами распада гликогена в кардиомиоцитах под влиянием адреналина, выявленного с помощью электронной микроскопии.

Добавление кортикостерона в перфузат не оказывало существенного влияния на сердечную деятельность, не уменьшало перфузионные изменения в миокарде, выявленные в контрольных опытах с раствором Кребса—Хензеляйта [2], что подтверждает отсутствие прямого влияния кортикостероидов на работу сердца [4]. Однако при этом снижалось содержание гликогена в мышечных клетках сердца, наблюдались его секвестрация в саркоплазме и выделение остатков в интерстиций. Механизм повышенного распада гликогена под влиянием кортикостерона аналогичен вышеописанному. Он связан с возможностью действия гормона через β-адренорецепторы как в случае с адреналином [6], т. е. с повышением активности фосфорилазы под влиянием цАМФ.

Влияние ЛПВП и ЛПНП на ультраструктуру миокарда

Добавление в перфузат нативных ЛПНП не отражалось на сократительной способности миокарда, а ЛПВП в тех же условиях увеличивали частоту и амплитуду сокращений. Повышение работоспособности сердца под влиянием ЛПВП мы связываем с активацией гликолиза. Ранее нами было показано, что под влиянием ЛПВП происходит повышение скорости гликолиза в печени [5], однако механизм этого явления остался нераскрытым. Электронно-микроскопические исследования показали, что за 30 мин меченые ЛП обоих классов взаимодействовали с эндотелиоцитами (табл. 2). Более активно рецепторопосредованным путем захватывались ЛПВП и располагались в опущенных пузырьках, не покидая стенки капилляров. ЛПНП проникали в интерстиций быстрее и накапливались в лизосомах активированных макрофагов

Таблица 1

Влияние цАМФ в различных концентрациях и АМФ на гликогенолиз в сердечной и скелетной мышцах крыс

Ткань	Без добавок (контроль)	цАМФ		АМФ
		10 ⁻⁴ М	10 ⁻³ М	10 ⁻³ М
Сердце	61 ± 8,6	74 ± 10,0*	73 ± 9,7*	94 ± 8,0*
Мышца	93 ± 10,4	113 ± 15,0*	121 ± 13,7*	163 ± 18,0*

Примечание. Скорость гликогенолиза дана в наномолях лактата в минуту на 1 мг белка ($M \pm m$). В каждой группе было по 7 животных. * — статистически значимые различия с контролем при $p < 0,05$.

Таблица 2

Число (М, min—max) и распределение метки внутри эндотелиальных клеток (в %) при перфузии изолированного сердца крыс мечеными ЛП и гормонами

Условия опыта	Число метки в 0,01 мм ²	Расположение, %		
		контакт	эндосомы	свободно
ЛПНП	21 (8—42)	45	47	8
Ад + ЛПНП	70 (51—90)	84	14	—
Кс + ЛПНП	13 (10—18)	77	23	—
ЛПВП	153 (146—163)	56	38	6
Ад + ЛПВП	125 (96—151)	72	28	—
Кс + ЛПВП	651 (509—787)	30	68	2

Примечание. Ад — адреналин, Кс — кортикостерон.

(рис. 1). Качественный и морфометрический анализ доказал, что ЛП предохраняют ультраструктуру капилляров и кардиомиоцитов от перфузионных повреждений [3].

Влияние адреналина и кортикостерона на связывание и распределение ЛП в миокарде

Совместное добавление адреналина и меченых ЛПВП в перфузат не влияло на проникновение и распределение последних в миокарде. Метки на срезах было достаточно много, но она, как и в опытах без адреналина, не выявлялась за пределами сосудистого русла (см. рис. 1). При этом почти 3/4 метки находилось на люминарной поверхности эндотелиоцитов и в опущенных инвагинациях, остальная часть — в опущенных пузырьках (см. табл. 2). В этих опытах эндотелиоциты и макрофаги приобретали ультраструктурные признаки активного функционирования. Кардиомиоциты содержали активированные ядра с минимальным количеством гетерохроматина, многочисленными порами в оболочке и очень крупными ядрышками нуклеонного строения. В саркоплазме встречались умеренные обратимые повреждения, характерные для функционального перенапряжения органоидов. Известно, что ЛПВП являются активным участником липолитических процессов, обеспечивающих ткани свободными жирными кислотами [10].

При совместном добавлении адреналина и ЛПНП количество метки, связанной с эндотелием, возрастало в 3 раза, а ее распределение свидетельствовало о более медленном проникновении в ткани по сравнению с ЛПНП без адреналина (см. рис. 1, табл. 2). Абсолютное большинство метки (см. табл. 2) располагалось в контакте с люминарной поверхностью эндотелиоцитов (прилипание и инвагинации). За 30 мин перфузии с адреналином в макрофаги проникало только 11% метки, при этом она концентрировалась исключительно в эндосомах (рис. 2, см. на вклейке), в то время как без адреналина метки в макрофагах фиксировались в 4 раза больше (см. рис. 1), и почти половина ее располагалась уже в лизосомах. В этих опытах были выявлены некоторые особенности проникновения в миокард меченых ЛПНП, которые не поглощались целиком, а претерпевали частичное разрушение (лизис) на поверхности эндотелиоцитов. Это

хорошо согласуется с данными о том, что липопротеинлипаза способна связываться с мембранами эндотелиальных клеток через глюкозаминогликаны и одновременно взаимодействовать с ЛП [1]. В этом случае количество фермента определяет число ЛП частиц, которое он удерживает на поверхности клеток [13]. Таким образом, регулируется поступление главного энергетического материала — жирных кислот в миокард. Есть данные о том, что кардиотоксическое действие катехоламинов обусловлено увеличением образования свободных радикалов [17]. Способность ЛП связывать свободные радикалы может лежать в основе их кардиопротекторного эффекта [12, 16].

При совместной перфузии сердца кортикостероном и ЛП обоих классов отмечены уменьшение содержания гликогена в клетках, секвестрация его внутри кардиомиоцитов, отделение участков цитоплазмы с остатками гликогена (клазматоз) в интерстиции и капиллярное русло. Данный эффект, вероятно, связан с относительным избытком гормона по отношению к ЛП.

Добавление кортикостерона вызывало увеличение числа связанной с эндотелием метки почти в 5 раз по сравнению со всеми другими опытами с ЛПВП (см. рис. 1). Резкое усиление рецепторопосредованного эндоцитоза (рис. 3, см. на вклейке) в эндотелии проявлялось в том, что метка накапливалась преимущественно в опущенных пузырьках (см. табл. 2). К концу эксперимента много метки располагалось около базальной поверхности эндотелия, где зафиксированы многочисленные картины открытия эндосом. Иногда скопления гранул располагались вблизи расширенных межклеточных контактов, что не исключало их выход, минуя эндотелиоциты. Принципиальное отличие опытов с кортикостероном и ЛПВП заключалось в том, что метка была обнаружена в интерстиции и макрофагах, хотя и в небольшом количестве (см. рис. 1). Неожиданной находкой явилось обнаружение ме-

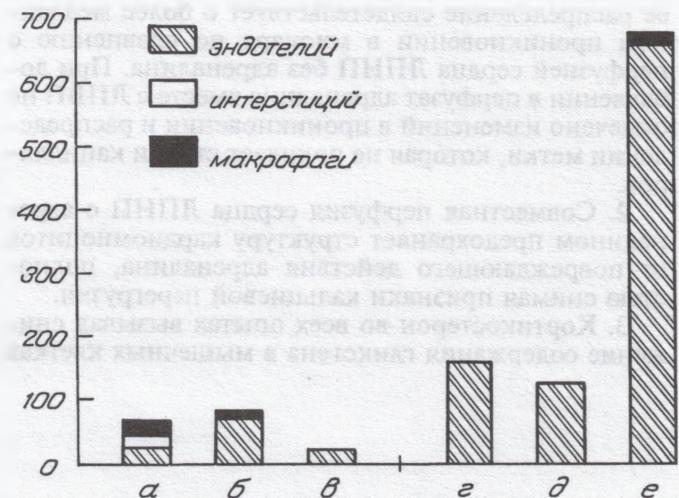


Рис. 1. Влияние гормонов стресса на количество и распределение меченных коллоидным золотом ЛП в миокарде через 30 мин перфузии сердца *in vitro*.

Ад — адреналин, Кс — кортикостерон.
По оси ординат — число метки в 0,01 мм².
а — ЛПНП; б — Ад + ЛПНП; в — Кс + ЛПНП; г — ЛПВП; д — Ад + ЛПВП; е — Кс + ЛПВП.

ченных комплексов не только в эндотелии и интерстиции, но и в просветах лимфатических сосудов, которые располагались в тесном сплетении с кровеносными капиллярами (в подсчетах эту метку не учитывали).

Известно, что ЛПВП связывают и переносят широкий набор глюкокортикоидов [9]. В данном случае коллоидным золотом визуализируется сложный комплекс ЛП с кортикостероном. Можно предположить, что этот комплекс поглощается значительно активнее, чем просто ЛПВП. Возможно, в сердце, как и в печени, срабатывает кооперативный эффект ЛПВП и глюкокортикоидов, направленный на активацию генома и усиление биосинтеза белка в клетках [2, 18]. Это свидетельствует о том, что ЛП крови могут не только принимать участие в транспорте различных лигандов (гормонов), но вместе с ними оказывать регуляторное влияние на геном клеток.

При совместном введении ЛПНП и кортикостерона убедительно показано их стимулирующее влияние на функциональные показатели сердца. Большая часть кардиомиоцитов находилась в состоянии мягкого пересокращения, лишь некоторые из них имели признаки умеренного миоцитолитизиса. Просветы большинства капилляров были расширены, иногда очень сильно. Метки, связанной с эндотелием (см. рис. 1), было очень мало (13 на 0,01 мм²), в основном она находилась в связи с ЛП на люминарной поверхности и в инвагинациях, и лишь единичные гранулы располагались в опущенных пузырьках (см. табл. 2). Это можно объяснить активно протекающим процессом липолиза на поверхности эндотелия, обеспечивающим миокард свободными жирными кислотами.

Выводы

1. Адреналин усиливает растворение меченных коллоидным золотом ЛПНП на поверхности эндотелия, общее число связанной метки возрастает, а ее распределение свидетельствует о более медленном проникновении в миокард по сравнению с перфузией сердца ЛПНП без адреналина. При добавлении в перфузат адреналина вместе с ЛПВП не отмечено изменений в проникновении и распределении метки, которая не покидает стенки капилляров.

2. Совместная перфузия сердца ЛПНП с адреналином предохраняет структуру кардиомиоцитов от повреждающего действия адреналина, полностью снимая признаки кальциевой перегрузки.

3. Кортикостерон во всех опытах вызывал снижение содержания гликогена в мышечных клетках

сердца, секвестрацию в саркоплазме его остатков и выделение их в интерстиций.

4. Добавление в перфузат ЛПВП совместно с кортикостероном в 5 раз усиливало их рецепторопосредованное поглощение эндотелием капилляров и обеспечивало их проникновение в интерстициальные макрофаги. Кортикостерон затруднял проникновение меченых ЛПНП в миокард при их совместном добавлении в перфузат по сравнению с аналогичными опытами без гормона.

5. Адреналин и кортикостерон по-разному влияют на проникновение и распределение в миокарде ЛПНП и ЛПВП. В условиях стресса это обеспечивает мобилизацию разных метаболических путей для энергообеспечения миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А. Н., Никольцева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. — СПб., 1999.
2. Максимов В. Ф., Коростышевская И. М. // Бюл. СО РАМН. — 1998. — Т. 89, № 3. — С. 47—51.
3. Максимов В. Ф., Колпаков А. Р., Коростышевская И. М. и др. // Цитология. — 2002. — Т. 44, № 1. — С. 40—47.
4. Опи Л. Х. // Физиология и патофизиология сердца / Под ред. Н. Сперелакиса: Пер. с англ. — М., 1990. — Т. 2. — С. 7—63.
5. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск, 1983.
6. Панин Л. Е., Маянская Н. Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. — Новосибирск, 1987.
7. Панин Л. Е., Русских Г. С., Поляков Л. М. // Биохимия. — 2000. — Т. 65, № 12. — С. 1684—1689.
8. Панин Л. Е., Клейменова Е. Ю. // Иммунология. — 2002. — № 4. — С. 206—208.
9. Поляков Л. М., Панин Л. Е. // Успехи соврем. биол. — 2000. — Т. 120, № 3. — С. 275—282.
10. Титов В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза. — М., 2002.
11. Шаров В. Г., Игравшев Ш. Б., Маеводи Д. И., Могилевский Г. М. // Ультраструктура сердца. — Ташкент, 1988. — С. 53—65.
12. Ahoiupa M., Ruutu M., Mantyla E. // Clin. Biochem. — 1996. — Vol. 29, N 2. — P. 139—144.
13. Amies D., Greten H. // Esterases, Lipases, and Phospholipases: From Structure to Clinical Significance. — 1994. — P. 121—128.
14. Baggio G., Manzato E., Gabelli C. et al. // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 77. — P. 520—527.
15. Jones A. // J. Lipid Res. — 1986. — Vol. 27. — P. 689—698.
16. Matsumoto F., Mitchell A., Kurata H. et al. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272, N 27. — P. 16778—16789.
17. Noronha-Dutra F. F., Steen-Dutra E. M., Woolf N. // Br. Heart J. — 1991. — Vol. 65, N 6. — P. 322—325.
18. Panin L. E., Usynin I. F., Kharkovski A. V. et al. // Cells of the Hepatic Sinusoid. — 1997. — Vol. 6. — P. 156—157.
19. Sutherland E. W., Rall T. W. // Pharmacol. Rev. — 1960. — Vol. 42. — P. 265.

Поступила 28.02.03

◆ ОБЗОР

© В. Н. БАБИЧЕВ, 2004

УДК 616.432-006-092:612.018.2:577.175.6

В. Н. Бабичев

РЕЦЕПТОРЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ГИПОФИЗАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Процесс рецепции внеклеточных регуляторов занимает особое место в сложной системе механизмов биологического узнавания. По современным представлениям, гормоны оказывают свое регулирующее действие на компетентные клетки благодаря наличию в составе последних особых рецепторных белков, выполняющих 2 функции: дискриминированного приема поступающего сигнала и инициации соответствующих ответов клетки [7].

Известно 2 типа рецепторов, различающихся по своей локализации: рецепторы полипептидных гормонов, простагландинов и нейромедиаторов фиксированы на плазматической мембране, что определяет необходимость участия в их действии внутриклеточных посредников — цАМФ, Ca^{2+} , цГМФ; рецепторы стероидных гормонов, а также гормонов щитовидной железы локализованы внутриклеточно, в связи с чем гормон-рецепторные комплексы могут принимать непосредственное участие в контроле активности определенных генов (на уровне клеточного ядра). Благодаря этому возникают особое разнообразие и разнонаправленность индуцируемых ими эффектов в клетках разных тканей, т. е. имеет место селективность гормонального действия [7].

Стероидные гормоны контролируют широкий спектр физиологических процессов в организме. Степень их влияния на клетку определяется следующими условиями: наличием специфических внутриклеточных рецепторов для связи гормона; достаточно высоким содержанием стероидных гормонов для связи с рецептором; в геноме клетки должен быть гормонрецептивный ген, который осуществляет регуляцию развития гормон-рецепторного комплекса. Когда этот комплекс образуется, он транслоцируется в ядро клетки. Активированный комплекс взаимодействует с ядерным хроматином, стимулируя синтез белка и деление клеток [51].

Такая биологическая последовательность является важным фактором в диагностике и лечении гормонально-зависимых опухолей. Например, при исследовании опухоли молочных желез была установлена четкая корреляция между количеством рецепторов и ответом на гормональное воздействие, приводящее к возникновению опухоли [48, 59].

Эстрогены как стероидные гормоны оказывают влияние на различные гипофизарные функции, включая регуляцию синтеза и секреции многих тропных гормонов, в частности пролактина и гонадотропинов, а также пролиферацию некоторых ти-

пов гипофизарных клеток. Изучение большинства биологических эффектов проведено на изолированных гипофизарных клетках, а также на клетках опухолей гипофиза. Влияние эстрогенов осуществляется через эстрогенные рецепторы (ЭР) в ядре клетки. Рецепторы действуют как димер, модулируя транскрипцию гена, и содержат специфические функциональные домены, закодированные в различных экзонах.

Показана роль эстрогенов в медиации позитивных или негативных влияний на экспрессию генов в β -субъединице ФСГ и ЛГ и на секрецию гонадотропинов [58].

Имеются доказательства непосредственного взаимодействия классических рецепторов эстрогенов с участками гена β -субъединицы ЛГ [64]. Клинические наблюдения подтверждают эту концепцию, особенно при таких патологиях, как пролактиномы гипофиза у женщин и гонадотропинпродуцирующие опухоли у мужчин [67].

Существует 2 типа ЭР: ЭР- α и ЭР- β , которые экспрессируются в различных тканях и типах клеток. ЭР состоят из доменов, которые имеют связь с центральной ДНК. С-терминалы гормонсвязывающей области стимулируют транскрипцию гена, локализованного как на N-, так и на С-терминальных областях [52].

Кроме того, обнаружены другие изоформы ЭР в некоторых тканях и показана их роль в генезе опухолей или в модуляции ответов на эстрогены [64]. В исследованиях М. Shupnik и соавт. [64] показано, что чистые пролактиномы содержат ЭР- α и частично ЭР- β . В опухолях, экспрессирующих пролактин и гормон роста, чаще выявляются ЭР- β . Аналогичные результаты наблюдали и в "молчащих" опухолях гипофиза, а также в опухолях, синтезирующих гонадотропины. Экспрессию двух форм рецепторов в опухолях наблюдали значительно чаще, чем одной из них. Как правило, интактные гипофизы содержат модифицированные ЭР- α с отсутствием экзона в положениях 4, 5 и 7. Очень редко отсутствует экзон в положении 2. Сочетанные варианты мРНК ЭР- α были отмечены среди различных типов опухолей. Большая часть ЭР-позитивных пролактином экспрессирует ЭР- α варианты с потерей экзона 2, 4 или 5, тогда как опухоли, секретирующие гонадотропины, экспрессируют по большей части вариант ЭР- α с потерей экзона 7. Вариант мРНК ЭР- α , связанный с экзоном 2, наблюдали в большинстве всех ЭР- β -позитивных опухолей.

Иммуноблоттинг белков ЭР- α и ЭР- β подтверждает результаты определения специфических мРНК. Поскольку ЭР- α и ЭР- β по-разному реагируют на различные модуляторы экспрессии ЭР, стертые формы эстрадиолрецептивности имеют биологические ответы, отличающиеся от ответов опухолей с полноценным набором рецептивности. Экспрессия этих изоформ может оказывать влияние на биологические свойства опухолей и определять специфичность реакции на эстрогенную или антиэстрогенную терапию.

С помощью различных методических подходов при изучении клеток различных аденом гипофиза было показано, что самый высокий уровень комплекса мРНК ЭР- α и рецепторного белка характерен для пролактином, тогда как в опухолях, вырабатывающих гонадотропины, их концентрация была значительно меньше [31, 33]. "Молчащие" опухоли, содержащие ЭР- α , встречались менее часто, а опухоли, секретирующие гормон роста, не содержали этих рецепторов. Эти результаты согласуются с данными, полученными на интактных гипофизарных клетках и свидетельствующими о том, что большая часть клеток, секретирующих пролактин и гонадотропины, имеет ЭР- α , а клетки, секретирующие гормон роста, их не содержат [24, 81, 82]. Эти исследования не могут объяснить включения радиоактивного эстрадиола в соматотрофы и их влияния на секрецию гормона роста, описанные некоторыми исследователями [25, 55]. Более современные методы исследования (изоэлектрическое фокусирование и гибридизация *in situ*) очень редко выявляют эстрадиол в соматотрофах и ЭР- α -позитивных клетках. Идентифицирование различных рецепторов эстрадиола, вырабатываемых в гормоночувствительных тканях, таких как опухоли молочных желез, весьма сложно.

Выключение отдельных экзонов путем альтернативного сплайсинга может оказывать стимулирующее влияние на рецепторную функцию и влиять на способность эстрогенного рецептора проявлять биологический эффект. Например, элиминация экзона 5 ЭР- α вызывает в оставшемся белке потерю многих гормонсвязывающих. В раковых клетках молочной железы это может влиять на рост клеток или возникновение антиэстрогенных устойчивых клеток [27, 76]. Другой вариант — потеря части DNA-связывающего домена в экзоне 3 (ЭР- α 3) или активация области в С-терминалях (ЭР- α 7) — оказывает преимущественно негативное влияние на действие рецептора в отношении транскрипции генов [17, 28]. Последние данные показывают, что удаление экзона 2 (вариант ЭР- α 2) может усилить способность рецептора стимулировать транскрипцию генов. Дополнительные изоформы ЭР, вызываемые ЭР- β , были клонированы из предстательной железы грызунов и человека, и мРНК этих белков была идентифицирована в некоторых тканях, включая гипофиз [43]. Физиологические лиганды взаимодействуют с ЭР- β так же, как с ЭР- α , но эти изоформы по-разному связываются и влияют на транскрипцию генов и по-разному реагируют на специфические антиэстрогены, отдельные эстрогенрецепторные модуляторы и сходные эстрогены [27, 75, 76]. Эти данные предполагают,

что экспрессия ЭР- β -изоформ может влиять на ответ специфических клеток или опухолей при воздействии сходных соединений, применяемых в клинике.

Данные М. Shupnik [63, 64] показали, что экспрессия мРНК изоформ ЭР и в той же степени соединение различных изоформ между собой возникает преимущественно в специфических типах гипофизарных клеток. Экспрессию мРНК ЭР наблюдали во всех пролактиномах, в большинстве гонадотропных опухолей, некоторых "молчащих" опухолях, но не в опухолях, секретирующих гормон роста. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, которые иными методами (в основном иммуногистохимическими) выявили в опухолях гипофиза экспрессию ЭР- α в лакотропных и гонадотропных клетках. Используя метод гибридизации *in situ*, L. Stefanescu и соавт. [69—72] показали, что почти все типы клеток содержат мРНК ЭР.

Показано, что мРНК ЭР- α локализована в больших количествах в пролактиномах по сравнению с гонадотропиномами или "молчащими" опухолями и что экспрессия этого белка отражает количество интактных гипофизарных клеток, вырабатывающих ЭР- α -белок [24, 25, 39].

Ткань интактного гипофиза содержит те же варианты мРНК ЭР- α , что и гипофизарные опухоли, хотя в опухолевых тканях, особенно в пролактиномах, потеря экзона 2 встречается намного чаще. Поскольку лакотрофы представляют большую часть клеток интактных гипофизов, наиболее вероятно, что эти различия отражают повышенную экспрессию в опухолевой ткани чаще, чем экспрессию в незначительной популяции клеток [38]. Нет сомнения в том, что потеря экзона мРНК наблюдается и в нормальных, и в опухолевых клетках. Отмечена спаренная потеря экзона 3/4 и 5/6 в гипофизах крыс.

Различные иммунопозитивные формы белка ЭР- α экспрессируются в нормальных и опухолевых тканях гипофиза, и эти белки могут модулировать физиологические ответы на эстрогены в клетках. Недостаточная информация о потенциальной роли таких ЭР-белков в гипофизе человека, но имеется много данных о них, полученных на опухолевых клетках молочных желез и трансформируемых клеточных линиях опухолей. Ввиду того что рецептор имеет доменную структуру, потеря мРНК в белках ЭР вызывает нестандартные функции. Потеря экзона 4 устраняет часть ДНК, ответственную за специфическое связывание в гормоночувствительных областях и приводит к значительной потере биологической активности или влияет на активность связывания неизмененного рецептора с эстрогенами. Эти изменения, экспрессируемые в различных тканях, могут и не оказывать влияния на эстрогенную активность. Белок ЭР- α 7 может связываться с ЭР-Е α на ДНК, но не может связывать гормон, тем самым блокируется функция цельного рецептора [27].

Наоборот, мРНК ЭР- α 5, пересаженный в усеченный белок, который связывает ДНК, не может связывать эстрогены и постоянно оказывает гормоннезависимое влияние на эстрогенрегулируе-

мую транскрипцию гена [18, 27]. мРНК и белок обнаружены в раковых клетках молочных желез и клеточных линиях опухолей и выявлено гормоннезависимое ЭР-опосредованное влияние на рост и экспрессию гена [40]. Вариант ЭР- $\alpha 5$ экспрессируется в значительной степени в некоторых ЭР-негативных, прогестеронрецепторных опухолях. Варианты экспрессии можно объяснить фенотипом, при котором различные белки могут связываться с ЭР-Еs и активировать рецепторы прогестерона без эстрогенов, т. е. создается возможность потери чувствительности к эстрогенам и антиэстрогенам [46].

В последних исследованиях [36] описано, когда вариант ЭР- $\alpha 2$ с ДНК, пересаженный в клетки остеосаркомы человека, имел низкую активность, но усиливал способность ЭР- α стимулировать *c-fos*-reporter-экспрессию гена. Механизмы этого эффекта неизвестны, так как этот белок не связывался с ДНК или с гормоном. Сложно перенести результаты, полученные на клеточных линиях опухолей, на гипофизарную ткань, в частности клеточно-специфические эффекты белков эстрадиоловых рецепторов и их изоформы на различные промоторы [50, 75]. Однако интересно, что постоянно активная форма ЭР- $\alpha 5$ или стимулирующаяся эстрадиолом ЭР- $\alpha 2$ -форма рецепторов главным образом экспрессируются в пролактиномах, тогда как ингибирующая форма ЭР7 главным образом экспрессируется в гонадотропных опухолях.

мРНК ЭР- $\beta 2$ -вариант экспрессировался в нормальных гипофизах и в многих типах опухолей, а также в укороченных белках, состоящих из 1 экзона. Биологическую активность этих белков, если она вообще имелась, трудно предсказать, но она могла соответствовать стимуляторной активности, описанной для варианта ЭР- $\alpha 2$. Некоторые варианты сплайсинга мРНК ЭР- β были охарактеризованы в тканях крыс, включая гипофиз [54, 78]. Один из них связан с потерей экзона 3 и тем самым может связывать DNA и вариант ЭР- $\beta 2$, который включает в себя 18 аминокислот между экзонами 5 и 6, изменяет в белке эстрогенсвязывающую способность [18, 54].

Ряд исследователей предполагают, что в гипофизах крыс ЭР- α экспрессируются в большей степени, чем ЭР- β [43, 54]. Данные о том, что гонадотрофы составляют малую часть гипофизарных клеток, могут объяснить низкую общую экспрессию ЭР- β .

Многие клетки экспрессируют обе изоформы ЭР, а поскольку ЭР- β и ЭР- α могут образовывать гетеродимер, то оба белка могут оказывать влияние на действие эстрогенов в этих клетках.

Таким образом, ЭР- β является основным медиатором действия эстрогенов в гонадотропиномах и этим можно объяснять некоторые косвенные действия эстрогенов на секрецию гормона роста. Ввиду того что 2 изоформы ЭР имеют различную связывающую способность для естественных и синтетических эстрогенов [26], различная или эксклюзивная экспрессия белков в различных типах клеток может иметь физиологическое или терапевтическое значение.

Нейроэпителиальные опухоли (анapластическая астроцитомы и глиобластома) также формируются за счет экспрессии рецепторов стероидных гормонов [28, 41, 46, 56, 57, 77, 80]. В работе P. Paoletti и соавт. [51] было доказано наличие рецепторов к эстрогенам, андрогенам, прогестерону и глюкокортикоидам в нейроэпителиальных опухолях.

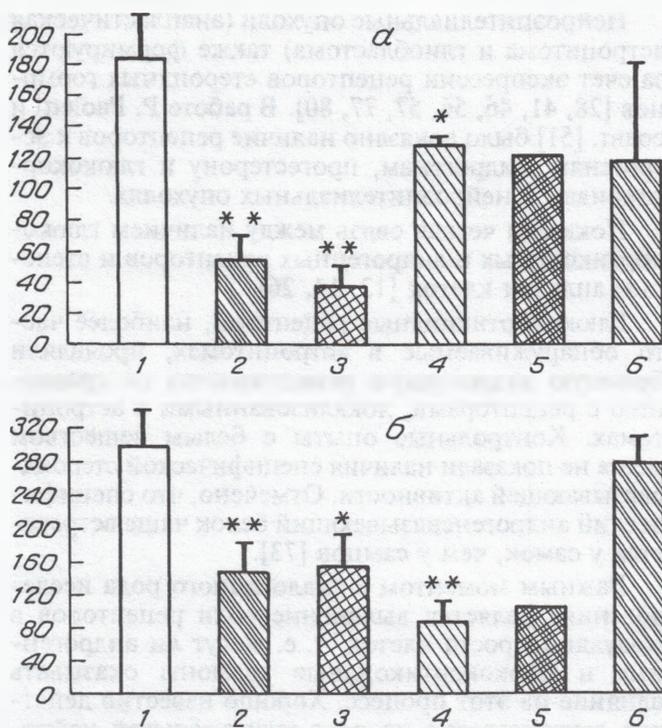
Показана четкая связь между наличием глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов и степенью аплазии клеток [12, 14, 26].

Глюкокортикоидные рецепторы, наиболее часто обнаруживаемые в астроцитах, проявляли большую андрогенную рецептивность по сравнению с рецепторами, локализованными в астроцитах. Контрольные опыты с белым веществом мозга не показали наличия специфической стероидсвязывающей активности. Отмечено, что специфический андрогенсвязывающий белок чаще встречается у самок, чем у самцов [73].

Важным моментом в аналогичного рода исследованиях является выяснение роли рецепторов в модуляции роста клеток, т. е. могут ли андрогенные и глюкокортикоидные гормоны оказывать влияние на этот процесс. Хорошо известно действие дексаметазона на рост культуральной нейроэпителиальной опухоли, но без всякой связи между модуляцией роста и наличием специфических рецепторов [30, 32]. Более того, использование высоких доз кортикостероидов (метилпреднизолона) после удаления опухоли и радиотерапии было неэффективным даже при сочетании с химиотерапией (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) [32].

Есть предположение о том, что торможение роста клеток происходит при одновременном применении высоких доз андрогенов и глюкокортикоидных гормонов. Этот факт, по всей видимости, не связан с рецепторной медиацией, а связан с другими механизмами, например с изменениями в клеточной мембране, как было показано в исследованиях G. Sica [65]. Низкие дозы дексаметазона стимулировали рост только глюкокортикоидно-позитивных опухолей, и эта стимуляция, по-видимому, была обусловлена наличием специфических рецепторов.

Отсутствие у этих гормонов способности активировать глюкокортикоидную рецепцию можно объяснить в значительной степени тем, что, как и в случае с опухолью молочных желез, наличие рецепторов является необходимым, но, вероятно, недостаточным фактором для модуляции роста. Важность наличия специфических рецепторов для модуляции роста подчеркивается отсутствием ответа в глюкокортикоидно-негативных случаях. Такое предположение подтверждается исследованиями с использованием тестостерона. Малые дозы этого гормона неэффективны во всех андрогенрецепторных негативных случаях. Эти исследования лишь раз показывают, что дексаметазон и тестостерон проявляют свое влияние на развитие культивируемых нейроэпителиальных опухолей при наличии специфических рецепторов. Изучение рецепции стероидных гормонов и реактивности к ним существенно расширяет наши представления о механизмах программирования и регуляции жизнедеятельности клеток в норме и при патологии.



Концентрация ядерных рецепторов эстрадиола (а) и тестостерона (б) в опухолевых тканях.

По осям ординат — концентрация ядерных рецепторов (в фмоль/мг ДНК), по осям абсцисс — структура опухолевой ткани.
 1 — пролактинсекретирующая аденома гипофиза (n = 17); 2 — менингиома (n = 9); 3 — астроцитиома (n = 3); 4 — невринома (n = 3); 5 — секрет эпендимомы (n = 1); 6 — соматотропинома (n = 2).
 * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с 1.

Это в полной мере относится к механизму возникновения аденом гипофиза.

Гормональная активность аденом гипофиза зависит от функционального состояния высших отделов ЦНС, а также от того гормонального фона, чаще гормонального дисбаланса, который возникает при различных патологиях.

В настоящее время считается устоявшимся положение, что процесс образования аденом проходит в 2 фазы: первая включает в себя появление в клетках гипофиза специальных или индуцированных мутаций; вторая — эндогенные и экзогенные активирующие факторы, вызывающие рост опухоли [2, 4]. К таким факторам следует отнести и половые гормоны, в частности эстрогены, которые являются важными регуляторами секреции пролактина и гонадотропинов [5, 6]. Это подтверждается как клиническими, так и экспериментальными данными, когда длительное введение больших доз эстрогенов может вызвать развитие пролактинсекретирующих опухолей гипофиза. Однако место действия и механизмы влияния эстрогенов в процессе возникновения опухолей до конца не известны. Еще менее изучена роль андрогенов.

Проведенные нами исследования в некоторой степени компенсируют этот пробел [1]. Было проведено определение концентрации ядерных рецепторов эстрадиола и тестостерона в пролактинсекретирующих аденомах гипофиза. Опытный материал был получен после оперативного вмешательства у 19 больных с пролактинсекретирующей опухолью аденогипофиза (16 женщин и 3 мужчин), 9

больных с менингиомой у 3 — с астроцитомой у 3 — с невриномой, а также у 2 больных с соматотропиномой и у 1 — с эпендимомой. Ядерную фракцию клеток выделяли по методу Ghauveau в модификации В. М. Кедровой и Л. В. Орловой [3], основанной на различии в плотности ядер и остальных клеточных элементов. При определении количества мест специфически связанных с ядерной фракцией опухолевых тканей использовали метод J. Anderson и соавт. [8], основанный на обмене меченого гормона на немеченый. Количество связывающих мест в ядрах рассчитывали в фемтомолях на 1 мг ДНК, а содержание ДНК — по методу К. Burton [13].

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что концентрация ядерных рецепторов эстрадиола была максимальной в аденоматозных клетках пролактинсекретирующих опухолей гипофиза, составляя $179,7 \pm 25,7$ фмоль/мг ДНК (см. рисунок), и превышала концентрацию этих рецепторов в менингиоме и астроцитоме в 3,7 и 5 раз соответственно. Существенно была снижена и концентрация эстрадиолсвязывающих мест в невриноме, тогда как в клетках соматотропиномы число ядерных эстрадиолсвязывающих мест существенным образом не отличалось от концентрации рецепторов эстрадиола в клетках пролактинсекретирующих аденом гипофиза.

Аналогичную картину наблюдали и в изменении концентрации ядерных тестостеронсвязывающих аденом гипофиза. Так, число ядерных рецепторов тестостерона в опухолевых клетках, секретирующих пролактин и соматотропный гормон, было одинаково (см. рисунок). Однако по сравнению с пролактинсекретирующими опухолями в менингиоме и астроцитоме число тестостеронсвязывающих мест было снижено в 2 раза, а в невриноме — в 3,7 раза.

Полученные данные позволяют высказать предположение о существовании определенной связи между концентрациями рецепторов к эстрадиолу и тестостерону в тех опухолях гипофиза, клетки которых секретируют в избыточных количествах пролактин, т. е. в пролактиномах. Представляется, что нарушение рецепторного связывания в центральных нервных структурах, принимающих участие в регуляции гонадотропной функции гипофиза, а также пролактина, вызывает повреждение механизма обратной связи между гипоталамусом, гипофизом и гонадами. Это подтверждается клиническими симптомами: наличие пролактином сопровождается нарушением половой функции (у женщин в виде аменореи, галактореи и бесплодия, а у мужчин — снижения или отсутствия либидо, потенции и азооспермии). К настоящему времени уточнены некоторые вопросы этиологии, патогенеза, тактики обследования и лечения больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза [1, 4–6], однако роль половых гормонов в патогенезе пролактинсекретирующих опухолей остается не до конца выясненной. Две конкурирующие теории, одна из которых поддерживает ведущую роль нарушения гипоталамического контроля, другая — наличие первичного дефекта гипофизарных клеток на генетическом уровне, рассматриваются сегодня

как 2 последовательных этапа образования аденом гипофиза, т. е. этот процесс может быть разделен на 2 фазы: первая фаза включает в себя появление в клетках гипофиза спонтанных или индуцированных мутаций; во второй фазе имеет место влияние эндогенных и экзогенных активирующих факторов, одним из которых является различная степень связывания рецептора с половыми гормонами, что способствует росту опухоли.

Известно, что эстрогены являются важными регуляторами секреции пролактина из гипофиза: их введение вызывает увеличение уровня пролактина в крови [21, 44]. Этот стимулирующий эффект эстрогенов отмечают и в условиях *in vitro* в эксплантатах гипофиза [49], в опухолевых клетках аденогипофиза [35] и первичной культуре аденогипофиза интактных крыс [79]. Во время менструального цикла у женщин уровень пролактина меняется синхронно уровню эстрогенов с пиком обоих гормонов в середине цикла [6]. Показано, что длительное введение больших доз эстрогенов может вызвать развитие пролактинсекретирующих опухолей гипофиза как у крыс, так и у людей [29, 68]. Известно, что эстрогены стимулируют пролиферацию лактотрофов и вызывают развитие пролактинпродуцирующих опухолей гипофиза у некоторых инбредных линий крыс [68].

Эти данные указывают на то, что эстрогены являются стимуляторами или модуляторами секреции пролактина, однако место и механизм действия эстрогенов в пролактинсекретирующих клетках неизвестны. Еще менее известна роль андрогенов в регуляции секреции пролактина. У кастрированных крыс обоего пола введение тестостерона увеличивало уровень пролактина в крови [37, 62]. Полученные нами данные о способности андрогенов специфически связываться с опухолевыми клетками и различающаяся концентрация рецепторов тестостерона в зависимости от структуры опухоли и ее локализации также подтверждают это предположение. Более того, в перспективе можно предвидеть роль эндокринной терапии в диагностике и лечении различных пролактинсекретирующих опухолей гипофиза. В настоящее время фактор клинического применения половых гормонов в лечении пролактином продолжает интенсивно изучаться на разных уровнях, и наши данные вносят определенный вклад в анализ фундаментальной проблемы нейроэндокринной патологии.

В свете поставленной задачи важно проследить процесс дифференцировки аденогипофизарных клеток в гипофизе в ходе онтогенеза начиная с момента эмбрионального развития. У плода человека в отличие от грызунов этот процесс происходит при участии специфического активатора, который является общим для лактотрофов и гонадотрофов. У плода человека этот процесс начинается на 12-й неделе беременности [47, 49]. Предполагают, что ЭР могут участвовать в дифференцировке маммосоматотрофов/лактотрофов и гонадотрофов.

Показано, что ЭР находятся в клетках, содержащих пролактин или β -субъединицу гонадотропинов [82]. Анализ экспрессии ЭР выявил их наличие в 85% аденогипофизарных клеток [74]. Включение гормона было обнаружено в иммунореактивных

клетках, содержащих пролактин, гормон роста, β -ФСГ, β -ЛГ, β -ТТГ.

Биохимический анализ показал, что ЭР наиболее часто встречаются в пролактинпродуцирующих аденомах [81]. Была показана тесная связь между продукцией гормона и экспрессией ЭР [82]. Обнаружена также связь между мРНК ЭР и продукцией тропных гормонов, вырабатываемых некоторыми опухолевыми клетками [17]. Кортикотропные аденомы не экспрессируют ЭР. Соматотропные аденомы, которые не вырабатывают пролактин, также не экспрессируют ЭР. Это позволяет считать, что стимуляция секреции соматотропина под влиянием эстрогенов осуществляется другими механизмами или осуществляется через маммосоматотрофы.

Вышеприведенные данные убедительно показывают, что ЭР являются определяющим фактором, ответственным за экспрессию пролактина в соматотрофах, содержащих фактор Pit-1.

Этот фактор приобретает свою активность после экспрессии гормона роста в ходе беременности и, по-видимому, осуществляет торможение экспрессии гормона роста в маммосоматотрофах до начала созревания лактотрофов [22, 23]. Регуляцию экспрессии ЭР можно объяснить флюктуацией в аденогипофизарных клетках в ходе беременности, когда имеет место переход соматотрофов в маммосоматотрофы и лактотрофы [70]. Большинство исследователей предполагают, что экспрессия ЭР начинается в гипофизах плодов с 12-й недели беременности [9, 10]. Если это так, то легко можно объяснить начало секреции пролактина и дифференциацию гонадотрофов на этой стадии беременности.

У мышей с нарушением экспрессии ЭР формирование гонад идет по мужскому типу, и с увеличением выработки гонадотропинов содержание пролактина снижается [19, 45], однако отмечена дифференцировка лактотрофов [61]. Описаны случаи мутации ЭР у людей [66]. Эти данные предполагают, что наличие ЭР не является обязательным для дифференцировки лактотрофов или гонадотрофов.

Описание гена ЭР- β и анализ его распределения в тканях человека показывает его широкую распространенность [20]. Необходимы исследования для раздельного изучения генов обоих типов ЭР, чтобы определить роль ЭР в процессе дифференцировки клеток гипофиза. Пока же можно считать, что эстрогены являются фактором роста лактотрофов. Известно, что лактотрофы пролиферируют в ходе беременности [10, 23], и мелкие аденомы в ходе беременности могут расти [11]. Лечение эстрогенами способствует развитию лактотропной аденомы у транссексуалов [42]. До тех пор пока Pit-1 не был признан регулятором репликации ДНК и клеточной пролиферации [16], клеточно-специфическая экспрессия ЭР в аденомах гипофиза человека предполагала позитивную роль этого транскрипционного фактора не только в определении клеточного фенотипа и гормональной активности опухолей, но и в регуляции их роста.

Недостаточность функциональной активности гипофиза может возникать как в детском, так и в зрелом возрасте. У детей причиной нарушения секреции гормонов гипоталамо-гипофизарной систе-

мы чаще являются генетические нарушения. У взрослых гипопитуитаризм возникает в результате селлярных или параселлярных опухолей, воспалительных процессов различной этиологии, аутоиммунных деструкций как в гипоталамо-гипофизарной области, так и в области гипофизарного стебля.

Врожденный множественный дефицит гормонов аденогипофиза рассматривается в настоящее время как генетически гетерогенное заболевание. Мутация гена Pit-1, которая ведет к недостаточной продукции гормона роста, пролактина и тиреотропина, сопровождается полиморфизмом клинических проявлений. Мутация гена Prop-1 дополнительно к указанным гормонам приводит к дефициту гонадотропинов.

Эпидемиологические и клинические данные свидетельствуют о том, что наличие специфических стероидсвязывающих белков коррелирует с клиническим ответом на гормональную терапию в 70% случаев рака груди.

Настоящее сообщение показывает, что большая часть аденом гипофиза экспрессируют клеточные (цитоплазматические и ядерные) рецепторы половых гормонов, показывая роль этих гормонов в контроле гипофизарных опухолей и/или пролиферации. Данные литературы и наши данные показывают наличие рецепторов эстрадиола, прогестерона, а также андрогенов в исследованных опухолях. Особый интерес представляют доказательства наличия рецепторов к андрогенам в ядерной фракции, что было весьма спорным до настоящего времени.

Рецепторы в субклеточных фракциях могут быть рассмотрены в случае идентификации опухоли в клетках аденогипофиза. Особенно важно знать соотношение рецепторов к половым гормонам в цитоплазматической и ядерной фракции. Дискутабельным остается вопрос о зависимости этого показателя от концентрации половых гормонов в крови. До сих пор такая взаимозависимость четко не показана, особенно если учесть фактор отсутствия данных о наличии и распределении исследованных рецепторов в интактных гипофизах человека. В опытах на животных показано наличие 3 типов клеточных рецепторов в аденогипофизе (ЭР, прогестероновых и андрогенных рецепторов) и то, что их концентрация и распределение определяются содержанием соответствующих половых гормонов — эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Особенно это характерно для ядерных рецепторов [34]. Такая комплексная регуляция объясняет тот факт, что экспрессия клеточных рецепторов *in vivo* определяется полом, возрастом, стадией полового цикла, кастрацией или заместительной гормональной терапией и одновременно объясняет отсутствие четких коррелятивных связей между концентрацией половых гормонов в крови и наличием соответствующих им рецепторов в аденогипофизарных клетках при патологических состояниях. Показательно отсутствие андрогенных рецепторов в цитозольной фракции аденом гонадотропных клеток, тогда как в нормальных гонадотропных клетках эти рецепторы обнаружены. Этот факт можно объяснить тем, что у таких пациентов большая

часть андрогенных рецепторов локализована в ядерной фракции опухолей гонадотропных клеток.

Высокая концентрация клеточных рецепторов к половым гормонам в опухолевых клетках аденогипофиза подтверждает участие андрогенов и прогестерона наравне с эстрогенами в патогенезе и развитии опухолей гипофиза. Влияние гормонов может быть как прямым, так и опосредованным, например действие эстрогенов на кровоснабжение аденогипофиза [60], вызывающее геморрагии и некроз гипофизарных аденом при лечении эстрогенами [53]. Высокая экспрессия ЭР обнаружена при геморрагических опухолях, а также у женщин, оперированных в *post-partum-period*, с высоким содержанием эстрогенов, который отмечен в период беременности. Стероиды также могут модулировать клеточную пролиферацию на рецепторном уровне [15]. Отмечена повышенная митотическая активность эстрадиол-рецепторных опухолевых клеток [55].

Изложенные нами данные о чувствительности опухолевых клеток к половым гормонам важны как с физиологической, так и с терапевтической точки зрения. Можно предположить, что вторичный гипогонадизм, вызванный опухолью, может быть в некоторых случаях следствием стероидного окружения, которое становится благоприятным для развития опухоли. Так, у мужчин с опухолью гипофиза низкий уровень тестостерона может опосредованно способствовать клеточной пролиферации за счет повышенной экспрессии ЭР и поддерживать физиологически тормозное действие андрогенов на клеточную пролиферацию. С другой стороны, клиницисты должны настороженно относиться к возможным эффектам стероидов и антистероидных препаратов, применяемых для лечения опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А. и др. // Бюл. экпер. биол. — 2001. — Т. 131, № 4. — С. 369—372.
2. Дедов И. И., Вакс В. В. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии. — М., 2003. — С. 41—55.
3. Кедрова В. М., Орлова Л. В. // Современные методы в биохимии. — М., 1968. — С. 59—71.
4. Кушлинский Н. Е., Соловьев Ю. Н., Трапезников Н. Н. // 2-й Российский конгресс по патофизиологии. — М., 2000. — С. 165.
5. Марова Е. И. // Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности. — М., 2001. — С. 17—21.
6. Мельниченко Г. А., Иловайская И. А., Бутрова С. А. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии. — М., 2003. — С. 56—58.
7. Розен В. Б., Смирнов А. Н. Рецепторы и стероидные гормоны. — М., 1981. — С. 311.
8. Anderson J. N., Clark J. H., Peck E. J. // *Biochem. J.* — 1972. — Vol. 126. — P. 561—567.
9. Asa S. L., Ezzat S. // *Endocr. Rev.* — 1998. — Vol. 19. — P. 798—827.
10. Asa S. L., Penz G., Kovacs K., Ezrin C. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1982. — Vol. 106. — P. 360—363.
11. Blackwell R. E. // *Fertil. and Steril.* — 1985. — Vol. 43. — P. 5—16.
12. Brentani M. M., Lopes M. T., Martins V. R., Plese J. P. // *Clin. Neuropharmacol.* — 1984. — Vol. 7, N 4. — P. 347—350.
13. Burton K. // *Biochem. J.* — 1956. — Vol. 62. — P. 561—567.
14. de Canpos Gutierrez J. M., Duce F., Lopes G. et al. // *Rev. Esp. Oncol.* — 1984. — Vol. 31, N 2. — P. 289—297.
15. Caronti B., Palladini G., Bevilacqua M. G. // *Tumor Biol.* — 1993. — Vol. 14. — P. 59—68.

16. Casrillo J.-L., Theill L. E., Karin M. // Science. — 1991. — Vol. 253. — P. 197—199.
17. Chaidarun S. S., Klibanski A., Alexander J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1058—1065.
18. Chu S., Fuller P. // J. Mol. Cell. Endocrinol. — 1997. — Vol. 132. — P. 195—199.
19. Couse J. F., Curtis S. W., Washburn T. F. et al. // Biochem. Soc. Trans. — 1995. — Vol. 23. — P. 925—935.
20. Enmark E., Pelto-Huikko M., Grandien K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4258—4265.
21. Frantz A. G., Kleinberg D. L., Noel G. L. // Recent Progr. Horm. Res. — 1972. — Vol. 28. — P. 527—590.
22. Frawley L. S. // Trends Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 1. — P. 31—34.
23. Frawley L. S., Boockfor F. R., Hoefler J. P. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 116. — P. 734—737.
24. Friend K. E., Hartman M. L., Pezzoli S. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2250—2256.
25. Friend K. E., Chion Y. K., Lopes M. B. S. et al. // Endocr. Pathol. — 1997. — Vol. 8, N 2. — P. 91—108.
26. Fujimoto M., Yoshino E., Hirakawa K. et al. // Clin. Neuropharmacol. — 1984. — Vol. 7, N 4. — P. 357—362.
27. Fugua S. A. W., Fitzgerald S. D., Allred D. C. et al. // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 483—486.
28. Glick R. P., Molteni A., Fors E. M. // Neurosurgery. — 1983. — Vol. 13. — P. 513—519.
29. Gooren L. J., Assies H., Asscheman H. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 66. — P. 440—446.
30. Green S. P., Byer D. P., Walker M. D. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1983. — Vol. 67. — P. 121—137.
31. Grossman A., Besser G. M. // Br. Med. J. — 1985. — Vol. 290. — P. 182—184.
32. Guner M., Freshney R. J., Morgan D. et al. // Br. J. Cancer. — 1977. — Vol. 35. — P. 439—447.
33. Haas J. F., Janisch W., Staneczak W. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1986. — Vol. 49. — P. 874—880.
34. Handa R., Rodriguez E. W. // Neuroendocrinology. — 1991. — Vol. 53. — P. 12—19.
35. Hang E., Cautvit K. M. // Endocrinology. — 1976. — Vol. 99. — P. 1482—1499.
36. Jaffrain-Rea M. L., Petrangeli E., Ortalani F. et al. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 151. — P. 175—184.
37. Kalra P. S., Fawcett C. P., Krulich L., McCann S. M. // Endocrinology. — 1973. — Vol. 92. — P. 1256—1268.
38. Kaptani G. J., Simmons N. E., Alden T. D. et al. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 151, N 2. — P. 175—184.
39. Keefer D. A., Stumpf W. E., Petrusz P. // Cell Tissue Res. — 1976. — Vol. 166. — P. 25—35.
40. Klotz D. M., Castles C. G., Fugua S. A. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 210. — P. 609—615.
41. Knerich R., Scerrati M., Butti G. et al. // Brain Oncol. — Dordrecht, 1987. — P. 159—163.
42. Kovacs K., Stefaneanu L., Ezzat S., Smyth H. S. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1994. — Vol. 118. — P. 562—565.
43. Kuiper G. G., Carlsson B., Grandien K. et al. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 863—870.
44. de Lean A., Ferland L., Drouin J. et al. // Endocrinology. — 1977. — Vol. 100. — P. 1496—1504.
45. Lubahn D. B., Moyer J. S., Golding T. S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 11262—11266.
46. Markwalder T. M., Zava D. T., Markwalder R. V. // Surg. Neurol. — 1983. — Vol. 20. — P. 263.
47. Martinez R., Marcos M. L., Figueras A., Vaquero J. // Clin. Neuropharmacol. — 1984. — Vol. 7, N 4. — P. 338—342.
48. McGuire W. L., Carbone P. P., Sears M. E. et al. // Estrogen Receptors in Human Breast Cancer. — New York, 1975. — P. 1—7.
49. Nicoll C. S., Meites J. // Endocrinology. — 1962. — Vol. 70. — P. 272—276.
50. Paech K., Webb P., Kuiper G. G. J. M. et al. // Science. — 1997. — Vol. 277. — P. 1508—1510.
51. Paoletti P., Butti G., Zibera C. et al. // J. Neurosurg. — 1990. — Vol. 73, N 5. — P. 736—742.
52. Parker M. G., Arbuckle N., Dauvois S. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 684. — P. 119—126.
53. Peillon F., Vila-Porcile E., Oliver L., Racadot J. // Ann. Endocrinol. — 1970. — Vol. 31. — P. 259—270.
54. Petersen D. N., Tkalcevic G. T., Koza-Taylor P. H. et al. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 1082—1092.
55. Pinchon M. F., Bression D., Peillon F., Milgrom E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 897—902.
56. Poisson M., Pertuiset B. F., Yauw J. J. et al. // J. Neurooncol. — 1983. — Vol. 1. — P. 179—189.
57. Rengachary S. S., Tilzer L. L. // J. Surg. Res. — 1981. — Vol. 31. — P. 447—455.
58. Robustelli della Cuna G., Zibera C., Fortunati D. et al. // Minerva Med. — 1984. — Vol. 75, N 21. — P. 1287—1292.
59. Roelvink N. C., Kamphorst W., van Alphen H. A., Rao B. R. // Arch. Neurol. — 1987. — Vol. 44, N 2. — P. 209—215.
60. Schechter J., Ahmad N., Elias K., Weiner R. // Am. J. Anat. — 1987. — Vol. 179. — P. 315—323.
61. Scully K. M., Gliberman A. S., Lindzey J. et al. // Mol. Endocrinol. — 1997. — Vol. 11. — P. 674—681.
62. Shin S. H., Aiken R. B., Roberts R., Howitt C. // J. Endocrinol. — 1974. — Vol. 63. — P. 257.
63. Shupnik M. A., Weinmann C. M., Notides A. C., Chin W. W. // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 264. — P. 80—86.
64. Shupnik M. A., Pitt L. K., Soh A. Y. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3965—3972.
65. Sica G., Zibera C., Ranelletti F. O. et al. // J. Neurosurg. Sci. — 1989. — Vol. 33, N 1. — P. 71—75.
66. Smith E. R., Boyd J., Frank G. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1956—1961.
67. Snyder P. J. // Endocr. Rev. — 1985. — Vol. 6. — P. 1985.
68. Spady T. J., McComb R. D., Shull J. D. // The Endocrine Society: Program Abstracts. — New Orleans, 1998. — P. 126.
69. Stefaneanu L., Kovacs K. // Med. Sci. Res. — 1988. — Vol. 16. — P. 449—450.
70. Stefaneanu L., Kovacs K., Lloyd R. V. et al. // Virchows Arch. B. — 1992. — Vol. 62. — P. 291—296.
71. Stefaneanu L., Kovacs K., Horvath E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 83—88.
72. Stefaneanu L. // Pituitary. — 1999. — Vol. 1, N 2. — P. 91—98.
73. Stojkovic R., Jovancevic M., Santel D. J. et al. // Cancer. — 1990. — Vol. 65. — P. 1968—1970.
74. Stumpf W. E., Sar M. // Receptors and Mechanism of Action of Steroid Hormone / Ed. J. R. Pasqualini. — New York, 1976. — P. 41—84.
75. Tremblay G. B., Tremblay A., Copeland N. G. et al. // Mol. Endocrinol. — 1997. — Vol. 1. — P. 353—365.
76. Tremblay A., Tremblay G. M., Labrie C. et al. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 111—118.
77. Vaquero J., Marcos M. L., Matinez R. et al. // Surg. Neurol. — 1983. — Vol. 19. — P. 11—13.
78. Vladusic E. A., Hornby A. E., Guerravladusic F. K., Lupu R. // Cancer Res. — 1998. — Vol. 58. — P. 210—214.
79. West B., Dannies P. S. // Endocrinology. — 1980. — Vol. 106. — P. 1108—1113.
80. Whittle J. R., Hawkins R. A., Miller J. D. // Eur. J. Surg. Oncol. — 1987. — Vol. 13, N 4. — P. 303—307.
81. Zafar M., Ezzat S., Ramyar L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 6. — P. 1497—1504.
82. Zafar M., Ezzat S., Ramyar L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3621—3627.

К ст. *Крайновой С. И.* и соавт.

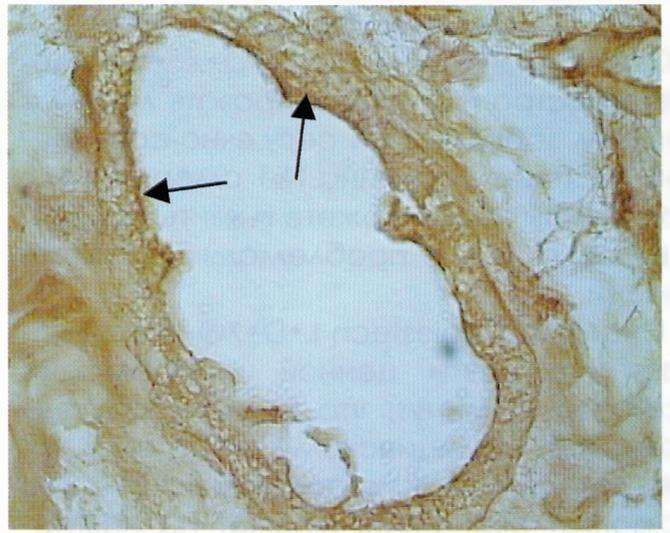
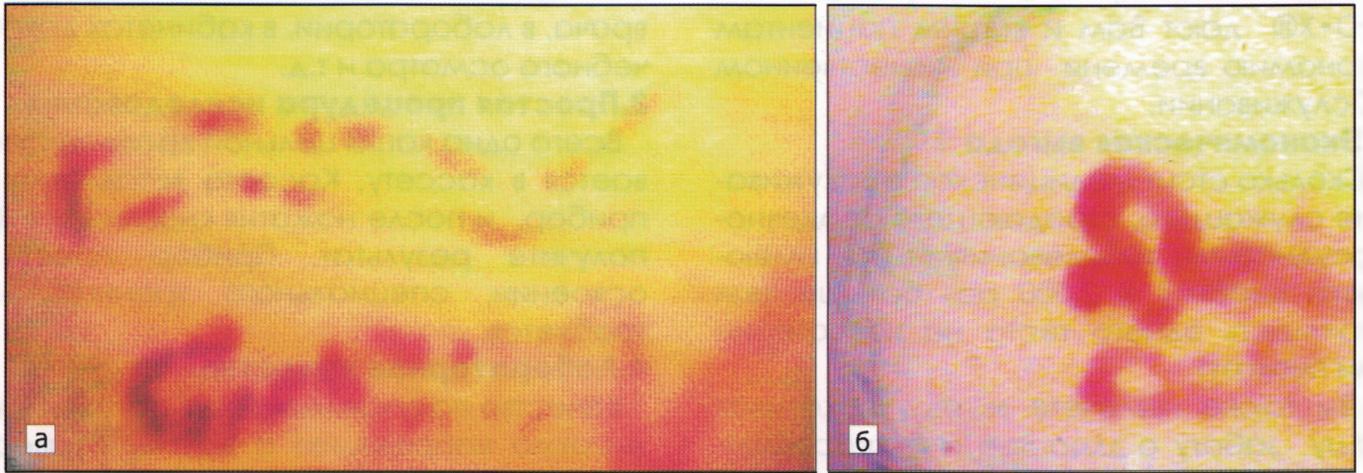


Рис. 2. Выраженная экспрессия FAS на поверхности тироцитов (стрелки) при ХЛТ.

Ув. 900. Иммунопероксидазная реакция.

К ст. *Строкова И. А.* и соавт.



Результаты компьютерной капилляроскопии.

а — эритроцитарные агрегаты (сладж-феномен); *б* — капилляры больного СД (извитость, расширение периваскулярной зоны).

К ст. *Панина Л. Е.* и соавт.

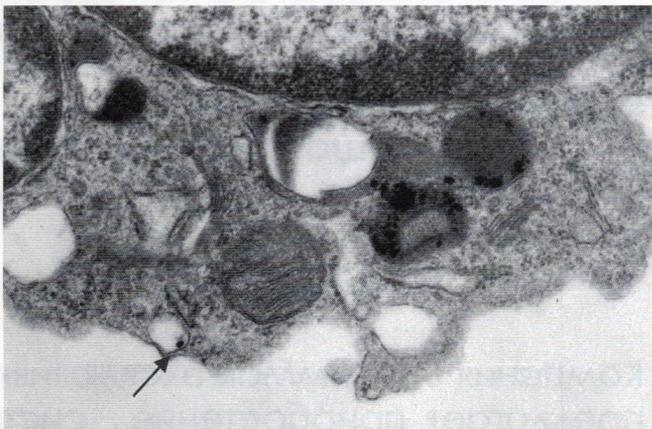


Рис. 2. Метка в эндосоме интерстициального макрофага миокарда. 30 мин перфузии изолированного сердца крысы раствором Кребса—Хензеляйта с добавлением адреналина и меченых коллоидным золотом ЛПВП. Ув. 50 000.

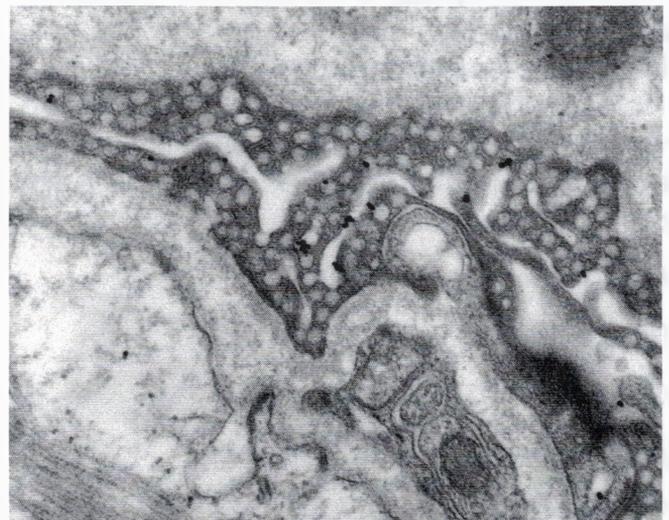


Рис. 3. Разные этапы рецепторопосредованного поглощения меченных коллоидным золотом ЛПВП эндотелиоцитами капилляров в миокарде. 30 мин перфузии изолированного сердца крысы раствором Кребса—Хензеляйта с добавлением кортикостерона и ЛПВП. Ув. 50 000.