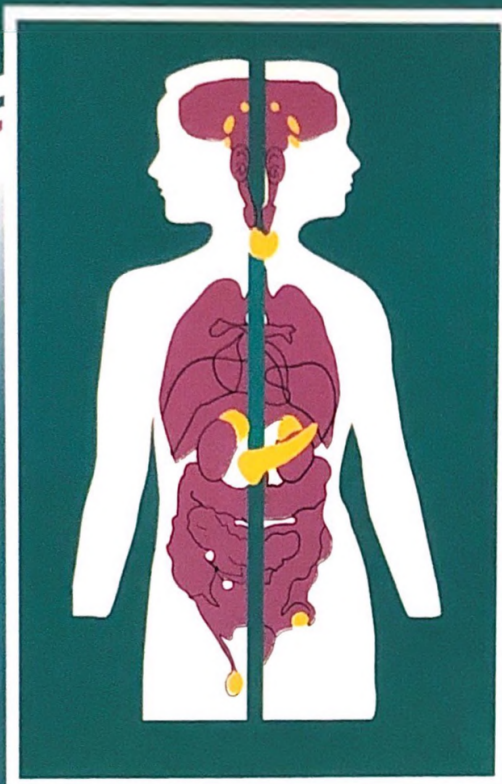


ISSN 0375-9660



ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5. 2005

Том 51

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 ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

119992 Москва, Б. Пироговская ул., 2,
строение 5

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Б. Пироговская ул., 2/6,
строение 18

Тел. (095) 248-72-46

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./факс (095) 248-33-24

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели

Редактор Н. К. Гришина
Переводчик Т. А. Четчина
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор Т. И. Луковская

Сдано в набор 03.06.2005.
Подписано в печать 18.07.2005.
Формат 60 × 88¹/₄.
Печать офсетная.
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 10,21.
Заказ 1413.

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. 51. 2005 № 5 1—56



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2005

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 51

сентябрь—октябрь

5 • 2005

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)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

ЭНЦ АМН

БИБЛИОТЕКА

СОДЕРЖАНИЕ

К 80-летию ГУ Эндокринологический научный центр РАМН

Бабичев В. Н., Юденич О. Н. Этапы развития ГУ Эндокринологический научный центр РАМН.

3

Акмаев И. Г. Морфологические исследования в структуре ГУ Эндокринологический научный центр РАМН.

6

Исламбеков Р. К. Вклад ученых Эндокринологического научного центра РАМН в изучение, профилактику и лечение йоддефицитных заболеваний.

7

Клиническая эндокринология

Зак К. П., Грузов М. А., Афанасьева В. В., Малиновская Т. Н., Попова В. В., Куликовская А. В., Семимонова Т. А., Захарченко Т. Ф. Ультраструктура и функция лимфоцитов крови у детей с впервые выявленным нелеченым сахарным диабетом 1-го типа.

8

Чебакова Ю. В., Суркова Е. В., Николаева В. В. Влияние психологических факторов на субъективную оценку гликемии больными сахарным диабетом 1-го типа.

14

Соколик В. В., Перцева Т. Г., Божко Г. Х. Дислипидемия, усиление липолиза и истощение системы гепарина при инсулинорезистентности.

18

Орлова Е. М., Букина А. М., Захарова Е. Ю., Кузнецова Э. С., Петеркова В. А. Клинический полиморфизм аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики.

22

Касаткина Э. П., Самсонова Л. Н., Ивахненко В. Н., Ибрагимова Г. В., Рябых А. В., Науменко Л. Л., Евдокимова Ю. А. Гестационная гипотироксинемия и когнитивные функции потомства.

27

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Петеркова В. А., Трошина Е. А., Абдулхабилова Ф. М., Мазурина Н. В., Платонова Н. М., Кавтарадзе С. Р., Полякова Е. Ю., Кичикова Ж. Д., Арбузова М. И., Жуков А. О., Соловьева С. И. Результаты эпидемиологических исследований йоддефицитных заболеваний в рамках проекта "Тиромобиль".

32

Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Галкина Н. В., Мартиросян И. Т. Структурные изменения щитовидной железы: результаты скринингового ультразвукового обследования населения Москвы.

36

В помощь практическому врачу

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Герасимов Г. А., Ветшев П. С., Гринева Е. Н., Кузнецов Н. С., Ванушко В. Э., Бельцевич Д. Г., Свириденко Н. Ю., Трошина Е. А., Петунина Н. А., Мазурина Н. В., Гарбузов П. И., Румянцев П. О., Ильин А. А., Артемова А. М. (составители). Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба.

40

Заметки из практики

Иловайская И. А., Молитвословова Н. Н., Воронцов А. В., Гончаров Н. П., Марова Е. И. Особенности течения акромегалии в пожилом возрасте и возможности лечения соматотропином.

43

Экспериментальная эндокринология

Камерницкий А. В., Левина И. С., Милованов А. П., Халанский А. С. Ближайшие метаболиты прогестерона (4,5-дигидропрогестероны) — возможные стимуляторы начала родов.

47

Гейн С. В., Баяева Т. А. Роль опиоидных пептидов в регуляции пролиферации лимфоцитов и изменении Th1/Th2-цитокинового профиля.

49

Обзор

Дедов И. И., Белая Ж. Е., Никонова Т. В., Смирнова О. М. Генетические синдромы, ассоциированные с сахарным диабетом: синдром Вольфрама.

52

CONTENTS

To the 80th anniversary of the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Babichev V. N., Yudenich O. N. Developmental stages of the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences.

3

Akmayev I. G. Morphological studies in the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences.

6

Islambekov R. K. The contribution of the scientists of the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, to the study, prevention, and treatment of iodine-deficiency diseases.

7

Clinical Endocrinology

Zak K. P., Gruzov M. A., Afanasyeva V. V., Malinovskaya T. N., Popova V. V., Kulikovskaya A. V., Semionova T. A., Zakharchenko T. F. The ultrastructure and function of lymphocytes in children with first detected untreated type 1 diabetes mellitus.

8

Chebakova Yu. V., Surkova Ye. V., Nikolayeva V. V. Influence of psychological factors on the subjective assessment of glycemia by patients with type 1 diabetes mellitus.

14

Sokolik V. V., Pertseva T. G., Bozhko G. Kh. Dyslipidemia, increased lipolysis, and depleted heparin system in insulin resistance.

18

Orlova Ye. M., Bukina A. M., Zakharova Ye. Yu., Kuznetsova E. S., Peterkova V. A. Clinical polymorphism of autoimmune polyglandular syndrome of type 1. Role of molecular genetic diagnosis.

22

Kasatkina E. P., Samsonova L. N., Ivakhnenko V. N., Ibragimova G. V., Ryabikh A. V., Naumenko L. L., Yevdokimova Yu. A. Gestational hypothyroxinemia and cognitive functions of offsprings.

27

Dedov I. I., Melnichenko G. A., Peterkova V. A., Troshina Ye. A., Abdulkhabirova F. M., Mazurina N. V., Platonova N. M., Kavatradze S. R., Polyakova Ye. Yu., Kichikova Zh. D., Arbuzyova M. I., Zhukov A. O., Solovyeva S. I. Results of epidemiological surveys for iodine-deficiency diseases within the framework of the Thyromobile project.

32

Troshina Ye. A., Mazurina N. V., Galkina N. V., Martirosyan I. T. Thyroid structural changes: results of a screening ultrasound study of a Moscow population.

36

Guidelines for the Practitioner

Dedov I. I., Melnichenko G. A., Fadееv V. V., Gerasimov G. A., Vetshev P. S., Grineva Ye. N., Kuznetsov N. S., Vanushko V. E., Beltsevich D. G., Sviridenko N. Yu., Troshina Ye. A., Petunina N. A., Mazurina N. V., Garbuzov P. I., Rumyantsev P. O., Ilyin A. A., Artemova A. M. (authors). Clinical guidelines developed by the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of nodular goiter.

40

Clinical Notes

Ilovaiskaya I. A., Molitvoslovova N. N., Vorontsov A. V., Goncharov N. P., Marova Ye. I. The specific features of the course of acromegaly in old age and possibilities of somatulin treatment.

43

Experimental Endocrinology

Kamernitsky A. V., Levina I. S., Milovanov A. P., Khalansky A. S. The closest progesterone metabolites (4,5-dihydroprogesterones) are possible stimulants of the onset of labor.

47

Gein S. V., Bayeva T. A. Role of opioid peptides in the regulation of lymphocytic proliferation and in the change of the Th1/Th2-cytokine profile.

49

Review

Dedov I. I., Belaya Zh. Ye., Nikonova T. V., Smirnova O. M. Diabetes mellitus-associated genetic syndromes: Wolfram's syndrome.

52

К 80-ЛЕТИЮ ГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

УДК 616.43:061.62

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР



В. Д. Шервинский (директор Государственного института экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР с 1925 по 1934 г.).



Н. А. Шерешевский (директор Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии Минздрава СССР с 1934 по 1952 г.).

В 1925 г. в соответствии с приказом наркома здравоохранения РСФСР Н. А. Семашко на базе Института органопрепаратов и органотерапии, существовавшего с 1922 г., был образован Государственный институт экспериментальной эндокринологии (ГИЭЭ) Наркомздрава РСФСР (Москва, Лавров пер., д. 6). Первым директором института был назначен В. Д. Шервинский. Перед институтом была поставлена задача по разработке и внедрению в промышленное производство таких препаратов, как адреналин, антиреокрин, овариокрин, маммокрин, орхикрин, панкреатин, паракрин, пантокрин и др. Была разработана оригинальная технология производства инсулина.

Российское научное общество эндокринологов было основано ранее, в 1924 г.; в этом же году под редакцией В. Д. Шервинского вышел первый номер журнала "Вестник эндокринологии". В 1933 г. в клиническом отделе ГИЭЭ начинают функционировать курсы подготовки врачей по эндокринологии, на базе которых впоследствии, в 1934 г., была организована кафедра эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей, работавшая на базе института до 1965 г.

В 1940 г. ГИЭЭ Наркомздрава РСФСР был передан в систему Наркомздрава СССР и переименован во Всесоюзный институт экспериментальной эндокринологии (ВИЭЭ) Минздрава СССР. Были созданы новые отделы и лаборатории: морфологии, биохимии, фармакологии и биологического контроля эндокринных препаратов, патологиче-

ской физиологии, организован клинический отдел с поликлиническим отделением.

Во время Великой Отечественной войны на базе института был развернут военный госпиталь. Возглавлял институт проф. Н. А. Шерешевский, назначенный на эту должность в 1934 г.

Работа института возобновилась после войны и в 1952 г. ВИЭЭ возглавила проф. Е. А. Васюкова. Под ее руководством была создана проблемная комиссия союзного значения "Физиология и патология эндокринной системы" и институт получил статус головного учреждения по этой проблеме.

В 1960 г. после переезда института в новый корпус (ул. Дм. Ульянова, д. 11) были проведены структурные преобразования и увеличено число коек.

В 1965 г. ВИЭЭ перевели из Минздрава СССР в систему АМН СССР. Директором института был избран акад. АМН СССР Н. А. Юдаев. Институт получил новое название — Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (ИЭЭ и ХГ АМН СССР).

Следует отметить, что в этот период в мире были сделаны крупные открытия в области клинической и особенно экспериментальной эндокринологии. Были открыты рилизинг-факторы, расшифрована их структура, определена их локализация в центральной нервной системе и за ее пределами (эти открытия впоследствии были отмечены Нобелевской премией — Р. Гиймен, Э. Шалли, Р. Ялоу, 1977 г.), обнаружены новые гормоны и биологически активные вещества, их аналоги, разработаны



Е. А. Васюкова (директор Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии Минздрава СССР с 1952 по 1965 г.).



Н. А. Юдаев (директор Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР с 1965 по 1983 г.).

новые методы определения пептидных и других гормонов в тканях и жидкостях тела. Это был расцвет нейроэндокринологии. Были расшифрованы основные механизмы центральной регуляции тропных функций гипофиза. Большая часть публикаций в ведущих журналах мира по эндокринологии была посвящена вопросам нейроэндокринологии и расшифровки структуры гормонов.

Это стало естественным стимулом переосмысления проблемных задач, стоящих перед современной эндокринологией. Институт в значительной степени переоснастил лабораторным оборудованием, была изменена научная тематика, укреплена клиническая база, созданы новые научные подразделения, пришли новые исследователи, прошедшие подготовку в лучших лабораториях мира.

Была поставлена задача развития более тесных связей между экспериментальными и клиническими подразделениями, совершенствования планирования и координации научных исследований, развития и расширения эндокринологической службы в стране, повышения доступности и качества специализированной эндокринологической помощи. В 1970 г. экспериментальные научные подразделения ИЭЭ и ХГ АМН СССР получили отдельный корпус по ул. Москворечье, д. 1.

В 1976 г. на базе ИЭЭ и ХГ АМН СССР был создан Научный совет по эндокринологии АМН СССР (председатель — акад. АМН СССР Н. А. Юдаев), в его состав вошли видные ученые-эндокринологи страны, которые определяли стратегию развития фундаментальной и клинической эндокринологии, осуществляли планирование и координацию научных исследований в СССР. Активно работало Эндокринологическое общество СССР, возглавляемое акад. АМН СССР В. Г. Барановым — ведущим клиницистом-эндокринологом страны.

На всем протяжении существования института в нем велась систематическая работа по воспитанию

научных кадров и врачей-эндокринологов, которой руководили ведущие ученые-экспериментаторы и клиницисты — заслуженные деятели науки Г. П. Сахаров, С. М. Павленко, О. В. Николаев, Б. Н. Могильницкий, С. М. Лейтес, Б. В. Алешин, В. И. Скворцов, профессора А. В. Румянцев, К. Д. Серегин, О. А. Степпун, Л. И. Карлик, Я. М. Кабак, Е. И. Тараканов, И. А. Эскин, Д. Д. Соколов, А. П. Преображенский, И. В. Голубева, Л. М. Гольбер, В. Р. Клячко, В. Б. Розен, Е. З. Гинчерман, К. Н. Казеев, Е. А. Колли, Е. А. Васюкова, М. А. Жуковский, И. Б. Хавин и др.

В 1983 г., после смерти Н. А. Юдаева институт возглавил акад. РАМН Ю. А. Папков.

В 1988 г. на базе ИЭЭ и ХГ АМН СССР был организован Всесоюзный эндокринологический научный центр АМН СССР (с 1992 г. — Эндокринологический научный центр РАМН, с 2002 г. — Государственное учреждение Эндокринологический научный центр РАМН). Директором центра на конкурсной основе был избран акад. РАН и РАМН И. И. Дедов.

Начался качественно новый этап развития ЭНЦ РАМН, соответствующий требованию времени. Был создан научно-клинический комплекс с целью внедрения научных достижений, полученных в центре и в мировой науке, в клиническую практику. В структуру центра вошли Институт клинической эндокринологии, Институт диабета, Институт детской эндокринологии, Институт экспериментальной эндокринологии; ряд межинститутских подразделений — консультативно-диагностическое, отделение функциональной диагностики, отделение патоморфологии, отдел иммуногенетики, отдел лучевой диагностики, отдел информатики, биостатистики и телемедицины, лаборатория гормонального анализа, лаборатория клинической биохимии, научно-организационный отдел, группа международных научных связей, кафедра диабето-



Ю. А. Панков (директор Института эндокринологии и химии гормонов АМН СССР с 1983 по 1988 г.).



И. И. Дедов (директор Эндокринологического научного центра РАМН с 1988 г. по настоящее время).

логии и эндокринологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, лицензированный учебно-методический центр по подготовке высококвалифицированных специалистов для практического здравоохранения России.

В подразделениях ЭНЦ РАМН работают высококвалифицированные специалисты: клиницисты-терапевты, хирурги, гинекологи, педиатры, невропатологи, офтальмологи, кардиологи, нефрологи, гастроэнтерологи, андрологи, радиологи, эпидемиологи, экспериментаторы-генетики, иммунологи, биохимики, морфологи, физиологи, химики. Среди сотрудников центра 1 академик РАН, 3 академика и 2 члена-корреспондента РАМН, 5 заслуженных деятелей науки РФ, 19 профессоров, 37 докторов наук, 88 кандидатов наук.

На базе ЭНЦ РАМН организованы центры МЗ и СР РФ — Диабетологический и Центр по йоддефицитным заболеваниям.

Богатый научный потенциал центра позволяет разрабатывать приоритетные направления современной эндокринологии, как фундаментальные, так и клинические, направленные на раскрытие новых патогенетических механизмов эндокринопатий и создание новейших технологий их диагностики, лечения и профилактики. Это патогенез, диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета и его сосудистых осложнений; этиология, патогенез, новые средства диагностики, лечения и профилактики болезней гипоталамо-гипофизарной системы, включая опухоли гипофиза; патогенез, оптимизация методов и средств диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы, включая радиационно-индуцированные; йоддефицитные заболевания; функциональная система, регулирующая половые функции у мужчин и женщин, включая репродуктивную систему; патогенез, оптимизация методов и средств диагностики, лечения и профилактики эндокринопатий детского возраста; патогенез, оптимизация методов

и средств диагностики, профилактики и лечения гормонально-активных опухолей эндокринных желез; генетика и иммунология эндокринных заболеваний; гормоны и соматические болезни, эндокринная система и проблемы геронтологии; изучение молекулярно-генетических основ биосинтеза и механизма действия гормонов, организация и функционирование нейроэндокринной системы, разработка новых гормонально-активных соединений.

Для решения этих проблем созданы новые коллективы высококвалифицированных специалистов, центр оснащен современным лабораторным оборудованием. Многие научные и клинические исследования проводятся совместно со смежными подразделениями системы РАМН и МЗ и СР РФ, а также с академическими институтами РАН.

Такие организационные мероприятия позволили сотрудникам ЭНЦ РАМН работать с очень высокой отдачей — ежегодно в центре получают квалифицированную помощь около 60 тыс. больных с патологией эндокринной системы, стационарное лечение проходят около 6 тыс. больных с тяжелой эндокринной патологией.

ЭНЦ РАМН сотрудничает с ведущими учреждениями 15 стран мира по проблемам сахарного диабета, нейроэндокринологии, детской эндокринологии, йоддефицитных состояний и др. На базе центра функционирует Сотрудничающий центр ВОЗ по сахарному диабету.

За последние 12 лет сотрудниками центра опубликовано более 950 научных работ, изданы 42 монографии, а также учебники, руководства, атласы, свыше 160 методических рекомендаций и пособий для врачей по актуальным проблемам клинической эндокринологии. Защищены 24 докторские и 106 кандидатских диссертаций.

Рабочим органом центра является Ученый совет, состоящий из ведущих ученых центра, который рассматривает приоритетные направления на-

учной и научно-практической деятельности, вопросы организации и планирования научных проектов и другие научно-практические вопросы. Председатель Ученого совета — директор ГУ ЭНЦ РАМН акад. РАН и РАМН И. И. Дедов.

На базе центра работает Специализированный ученый совет по защите докторских и кандидатских диссертаций.

Центр является головным учреждением Межведомственного научного совета по эндокринологии РАМН и МЗ и СР РФ, в состав которого входит более 50 научно-исследовательских учреждений РФ, разрабатывающих фундаментальные и прикладные проблемы эндокринологии.

В центре проходят подготовку аспиранты и ординаторы, функционирует лицензионный Учебно-методический центр по повышению квалификации врачей. Ежегодно на рабочих местах проходят подготовку свыше 150 врачей-эндокринологов, врачей смежных специальностей, научных работников.

В 1991 г. была создана Российская ассоциация эндокринологов, президентом которой избран акад. РАН и РАМН И. И. Дедов.

ЭНЦ РАМН является базой для испытания всех эндокринных препаратов по заданиям Фармакологического комитета МЗ и СР РФ.

Заслуженный деятель науки
проф. В. Н. Баби́чев,
канд. мед. наук О. Н. Юденич

УДК 616.43:001.8

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СТРУКТУРЕ ГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Лаборатория экспериментальной морфологии была основана в 1925 г., когда родоначальником нынешнего Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН было учреждение, именуемое Государственным институтом экспериментальной эндокринологии. В числе руководителей этой лаборатории были член-корр. АМН СССР Б. И. Лаврентьев, профессора В. И. Кедровский, А. В. Румянцев, Б. В. Алешин, Я. М. Кабак, Е. М. Вермель, Е. И. Тараканов. За прошедшие годы постоянно менялись структура и научные интересы лаборатории, определяемые пристрастиями ее руководителей. С 1969 г. по настоящее время лабораторию возглавляет И. Г. Акмаев, научные интересы которого твердо определились в процессе его стажировки у выдающегося нейроэндокринолога Я. Сентаготаи в Будапештском университете. Продолжая традиции этого ученого, И. Г. Акмаев ориентировал работу лаборатории на экспериментальные исследования, проливающие свет на малоизученные механизмы гипоталамической нервной регуляции эндокринных функций. Особое внимание было уделено механизмам гипоталамической регуляции секреции инсулина. В итоге многолетних поисковых исследований было показано существование не известного ранее нервно-проводникового пути, который берет начало в мелкоклеточных нейронах паравентрикулярных ядер гипоталамуса, переключается в продолговатом мозге на центры вагуса и с помощью последнего регулирует секрецию инсулина. Особенностью этого пути, названного паравентрикуловагусным, оказалось то, что в его рамках осуществляются тесные взаимодействия медиаторов нейроэндокринной системы с медиаторами иммунной системы, в частности с интерлейкином-1 β (ИЛ-1 β).

Этими исследованиями было положено начало изучению взаимодействия основных регулирующих систем — нейроэндокринной и иммунной — в

контроле эндокринных функций. Они были продолжены в совместных исследованиях с отделом эндокринологии Института национального здоровья США (Бетесда), в которых на модели острого и хронического стресса, индуцируемого введением липополисахарида (антигена эндотоксина), изучали взаимодействия интерлейкинов (в частности, ИЛ-1) и медиаторов нейроэндокринной системы. Было показано, что взаимодействия этих медиаторов настолько тесные, что при остром стрессе ИЛ-1 β (секреция которого резко повышается после введения липополисахарида) способен компенсировать снижение активности основного стимулятора стресса — кортикотропин-рилизинг-гормона, продуцируемого мелкоклеточными нейронами паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Итоги проведенных исследований являются существенным вкладом в развивающуюся на рубеже XX и XXI столетий новую интегративную медико-биологическую дисциплину — нейроиммуноэндокринологию.

Указанные исследования совпали по времени с периодом изменений в организационной структуре ЭНЦ РАМН (преобразование Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР в ЭНЦ РАМН) и бурным прогрессом клинических исследований в институтах ЭНЦ РАМН, в методическом оснащении которых были использованы современные иммуногенетические методы, ранее являвшиеся прерогативой фундаментальных исследований. Таким образом, за полтора десятилетия стерлись границы, резко разделившие прежде фундаментальные и клинические исследования. Приятно сознавать, что посильную лепту в этот процесс внесли морфологические исследования, проводившиеся в ЭНЦ РАМН.

Акад. РАМН И. Г. Акмаев

УДК 616-008.921.5-008.64:001.8

ВКЛАД УЧЕНЫХ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РАМН В ИЗУЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С периода организации в 1925 г. Государственного института экспериментальной эндокринологии при Наркомздраве РСФСР, основателем и первым директором которого был проф. В. Д. Шервинский, уделялось серьезное внимание проблеме эндемического зоба.

Особенно большое внимание уделяли изучению данной проблемы после передачи этого института в систему Минздрава СССР, учитывая ее важную медико-социальную значимость для всего Советского Союза.

Это было связано с тем, что во многих регионах страны имелись очаги эндемического зоба. Значительное распространение зоба отмечалось на Южном Урале, Центральном и Северном Кавказе, Западной Украине, в республиках Средней Азии.

В некоторых районах, где заболеваемость достигала высокого уровня, зоб нередко сопровождался кретинизмом и вырождением.

В Ферганской долине Узбекистана, в Кабардино-Балкарии более 50% населения страдало эндемическим зобом. В Коканде заболеваемость зобом достигала 90%.

Большой вклад в изучение этиологии, профилактики и лечения эндемического зоба внес проф. О. В. Николаев.

Он возглавил несколько противозобных экспедиций сотрудников Института экспериментальной эндокринологии Минздрава СССР в Кабардино-Балкарию и Узбекистан. В этих регионах проводили работу по изучению распространения зоба и оценке результатов профилактики и лечения больных с зобом йодированной солью и микродозами йода в комплексе с другими противозобными мероприятиями.

Монография проф. О. В. Николаева, изданная еще в 1955 г., до сих пор остается одним из ценных пособий по профилактике и лечению йоддефицитных заболеваний.

В изучение проблемы профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний большой вклад внесли член-корр. АМН СССР проф. А. А. Войткевич и заслуженный деятель науки УССР проф. Б. В. Алешин. Они своими исследованиями расширили представления о патогенезе эндемического и спорадического зоба. А. А. Войткевич внес много нового в изучение физиологии и патологии гипоталамуса и связи гипоталамо-гипофизарной системы со щитовидной железой в норме и при патологических состояниях.

Очень большой вклад в изучение физиологии и патологии щитовидной железы внес акад. РАН и РАМН проф. И. И. Дедов, который руководит Эндокринологическим научным центром РАМН. Он обогатил ценными данными клиническую тиреологию, особенно по вопросам аутоиммунных, опухолевых и йоддефицитных заболеваний.

По его инициативе был создан центр по изучению и профилактике йоддефицитных заболеваний.

Прогресс в изучении, профилактике и лечении йоддефицитных заболеваний связан с успешным применением современных методов исследований с помощью радиоактивного йода, радиоиммунных методов определения уровня гормонов, ультразвуковой диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

За выдающиеся достижения в исследовании щитовидной железы в норме и при тиреоидной патологии и радиойодтерапии проф. Р. К. Исламбеков (совместно с Я. Х. Туракуловым) в 1964 г. был удостоен Ленинской премии.

При изучении йоддефицитных заболеваний ученые ЭНЦ РАМН сотрудничают с учеными научно-исследовательских медицинских учреждений стран СНГ, ВОЗ, ЮНИСЕФ, а также с эндокринологами научных центров США, Италии, Дании, Германии, Венгрии и других стран. Они обмениваются опытом с ведущими учеными мира, принимают активное участие в работе международных конференций и симпозиумов по проблеме йоддефицитных заболеваний.

Так, по инициативе Болгарской академии наук в 1961 г. в Софии состоялась международная конференция по вопросам эндемического зоба.

В ней участвовали крупнейшие эндокринологи мира — акад. Румынской академии наук директор Института эндокринологии Штефан Милку, акад. Чехословацкой академии наук Иосиф Харват, акад. Болгарской академии наук Иван Пенчев, профессор из Медицинского центра Алабамы (США) Джемс Питтман и другие зарубежные ученые.

В составе делегации ученых СССР, которую возглавляла директор Института эндокринологии Всесоюзного института эндокринологии проф. Е. А. Васюкова, были ведущие ученые-эндокринологи СССР: член-корр. АМН СССР А. А. Войткевич, заслуженный деятель науки УССР Б. В. Алешин, профессора О. В. Николаев, Р. К. Исламбеков, которые поделились опытом противозобной борьбы в Советском Союзе и достижениями в области изучения патологии и физиологии щитовидной железы.

Ведущие научные сотрудники Всесоюзного института эндокринологии принимали активное участие и в работе Международного симпозиума по эндемическому зобу и сопровождающим его болезням, состоявшегося в 1965 г. в Праге. Здесь получили высокую оценку труды наших ученых по профилактике йоддефицитных заболеваний.

По инициативе ЭНЦ РАМН и при содействии Минздрава Узбекистана, ВОЗ и ЮНИСЕФ в 1991 г. в Ташкенте состоялся симпозиум по проблеме "Ликвидация болезней, связанных с дефицитом йода". В нем участвовали крупные ученые-эндокринологи мира — проф. Д. Станбери (США), Б. Хетцел (Австралия), Ф. Деланж (Бельгия), Р. Гутекунст (Германия), которые поделились опытом борьбы с йоддефицитными заболеваниями.

На этом симпозиуме были заслушаны и доклады научных сотрудников ЭНЦ РАМН — акад. РАМН И. И. Дедова, члена-корр. РАМН Р. К. Исламбекова, доктора мед. наук Г. Герасимова, а также ученых Института эндокринологии Узбекистана.

Доклады зарубежных ученых и ученых нашей страны вызвали большой интерес к данной проблеме и способствовали укреплению связей между эндокринологами разных стран мира по устранению йоддефицитных заболеваний.

В последние годы ЭНЦ РАМН регулярно организует международные, общероссийские и региональные конгрессы, съезды и симпозиумы, посвященные вопросам тиреоидологии, на которых широко обсуждаются проблемы йоддефицитных заболеваний.

С 2003 г. ЭНЦ РАМН издает научно-практический журнал "Клиническая тиреоидология" (главный редактор — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко).

Следует отметить, что в настоящее время ликвидация дефицита йода среди населения становится одной из приоритетных задач органов здравоохранения многих стран мира.

Введение обязательного йодирования пищевой поваренной соли и выполнение постановления Правительства Российской Федерации № 1119 от 05.10.91 "О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода" будет, несомненно, способствовать уменьшению количества больных с йоддефицитными заболеваниями.

Учитывая большую медико-социальную значимость йоддефицитных заболеваний, нельзя ослаблять внимание органов здравоохранения и санитарного надзора к этой проблеме, а наоборот, следует усилить борьбу с этими заболеваниями, привлекая к ним внимание и общественности с помощью средств массовой информации — прессы, радио и телевидения.

Член-корр. РАМН, лауреат Ленинской премии
Р. К. Исламбеков

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-053.2-07:616.155.32

К. П. Зак, М. А. Грузов, В. В. Афанасьева, Т. Н. Малиновская, В. В. Попова, А. В. Куликовская, Т. А. Семионова, Т. Ф. Захарченко

УЛЬТРАСТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ НЕЛЕЧЕНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, Киев

Методом проточной цитометрии (FACS-анализ), световой и электронной микроскопии, а также проведения цитотоксического теста исследовали лейкоцитарный состав, содержание, ультраструктуру и функцию различных популяций лимфоцитов (CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD20⁺- и CD56⁺-клеток) в крови 90 детей с нелеченым впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа в возрасте 8–15 лет. Контрольная группа состояла из практически здоровых детей (n = 45). Установлено, что у больных детей отмечается небольшое, но статистически достоверное снижение в крови относительного и абсолютного содержания CD3⁺, CD4⁺, CD56⁺-клеток, индекса CD4/CD8 и особенно больших гранулосодержащих лимфоцитов (морфологического гомолога естественных клеток-киллеров). Ультраструктурно в CD4⁺-клетках (лимфоцитах, содержащих тельца Голла) выявляются признаки повышенной функциональной активности, в то время как в ЕК-клетках (больших гранулосодержащих лимфоцитах) — снижение, что подтверждается ослаблением цитотоксической активности этих клеток, определенных *in vitro*. Трехмесячная инсулинотерапия, приводящая к восстановлению содержания глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, не вызывает нормализации выявленных изменений показателей Т- и ЕК-клеточного иммунитета.

Ключевые слова: лимфоциты, дети, впервые выявленный сахарный диабет 1-го типа.

Flow cytometry (FACS-analysis), light and electron microscopy, and cytotoxic test were used to study the leukocytic composition, content, ultrastructure, and function of different lymphocytic populations (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, and CD56⁺ cells) in the blood of 90 children aged 8 to 15 years who had untreated new-onset type 1 diabetes mellitus. A control group consisted of 45 apparently healthy normoglycemic children. The sick children were observed to have a slight, but statistically significant reduction in the relative and absolute blood content of CD3⁺, CD4⁺, and CD56⁺ cells, CD4/CD8 index and particularly large granule-containing lymphocytes (the morphological homologue of natural killer (NK) cells). Ultrastructurally, CD20⁺ 4 cells (lymphocytes containing Goll's bodies) showed the signs of a high functional activity while NK cells (large granule-containing lymphocytes) exhibited a low one, which was confirmed by the decreased cytotoxic activity of these cells determined *in vitro*. Three-month insulin therapy leading to the restoration of the blood content of glucose and glycosylated hemoglobin fails to normalize the detected changes in the parameters of T- and NK-cell immunity.

Key words: lymphocytes, children, new-onset type 1 diabetes mellitus.

В настоящее время установлено, что сахарный диабет 1-го типа (СД1) является аутоиммунным заболеванием, при котором происходит селективная деструкция инсулинпродуцирующих β-клеток под-

желудочной железы [3, 4, 9]. В результате этого развивается гипoinsулинизм и нарушается гомеостаз глюкозы, т. е. возникает аутоиммунный инсулинзависимый сахарный диабет. Вместе с тем мно-

где иммунные механизмы этиопатогенеза СД1 остаются недостаточно изученными. Как известно, большую роль в механизмах разрушения островков Лангерганса играют различные иммунорегуляторные клетки [7, 11]. Имеется значительное количество работ, преимущественно экспериментального характера, в которых приводятся данные о содержании и функции различных субпопуляций лимфоцитов при СД1 [3, 7]. Однако что касается развития СД1 у человека, то по этому вопросу пока нет единого мнения. В определенной мере это объясняется тем, что разные авторы обследовали неидентичные группы больных. Например, к группе пациентов с впервые выявленным СД1 одни авторы относили пациентов, у которых иммунологические показатели определяли непосредственно после установления диагноза, другие — через 3—6 мес после выявления заболевания на фоне инсулинотерапии. При этом вид используемого препарата и курс лечения инсулином были также неодинаковыми. К сожалению, еще и сейчас публикуются работы, в которых иммунофенотип лимфоцитов при СД1 определяют с помощью розеткообразования. Работы, в которых изучали иммунофенотип и функцию лимфоцитов впервые выявленных больных детей до инсулинотерапии с помощью современных методов исследования, единичны и противоречивы [2, 3, 11]. Почти отсутствуют публикации, посвященные субмикроскопическому строению лимфоцитов при СД1, дающие информацию о функции их определенных видов.

В связи с вышеизложенным задачей настоящего исследования явилось изучение количества, ультраструктуры и функции различных популяций лимфоцитов у детей с впервые выявленным СД1, которые до первого взятия крови никогда не получали инсулин или какие-либо другие сахароснижающие средства. Подбор таких больных составлял определенную сложность, так как во многих случаях дети поступают в реанимацию уже в критическом состоянии, нередко даже в коме, и им немедленно вводят инсулин.

Материалы и методы

Обследовано 90 детей обоего пола (42 мальчика и 48 девочек) в возрасте от 8 до 15 лет. Диагноз СД1 у этих детей впервые был поставлен при профилактических осмотрах или при направлении на консультацию к врачам других специальностей согласно классификации и требованиям Комитета экспертов ВОЗ (1999). Все пациенты до определения иммунологических показателей не получали инсулин или другие сахароснижающие препараты. В группу обследуемых были включены только тщательно отобранные больные, у которых отсутствовали какие-либо воспалительные заболевания и не было выраженных сосудистых или других осложнений.

Контрольная группа состояла из 45 практически здоровых детей обоего пола и сопоставимого с больными детьми возраста, у которых уровень глюкозы натощак и после нагрузки был в пределах нормы.

Содержание глюкозы и гликозилированного гемоглобина (Hb A_{1c}) в крови определяли общепринятым методом, концентрацию С-пептида в сыворотке крови — радиоиммунологическим методом, используя стандартные наборы "Cis bio-International" (Франция).

Общее число лейкоцитов подсчитывали традиционным способом. Лейкоцитарную формулу определяли в мазках крови на 200 клеток, окрашенных по Паппенгейму, используя фосфатный буферный раствор (рН 6,85), выделяя в отдельную группу большие гранулосодержащие лимфоциты (БГЛ), являющиеся морфологическим гомологом естественных клеток-киллеров (ЕК-клеток).

Определение содержания и распределения лимфоцитов различного иммунологического фенотипа проводили методом проточной цитометрии с использованием лазерного цитофлюориметра "FACS tag plus" фирмы "Becton Dickinson" (США). Мононуклеары выделяли методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности фиколла—урографаста и инкубировали в пластиковых чашках в СО₂-инкубаторе в течение 1 ч для устранения моноцитов. Поверхностные антигены лимфоцитов метили моноклональными антителами, маркированными флюоресцеина изотиоцианатом или фикоэритрином. Использовали моноклональные антитела фирм "Becton Dickinson" (США) и "Сорбент" (Россия) к поверхностным антигенам: CD3⁺ (все Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-индукторы/хелперы), CD8⁺ (Т-супрессоры/киллеры), CD20⁺ (В-лимфоциты) и CD56⁺ (ЕК-клетки).

Для электронно-микроскопического исследования выделенную лейкоцитарную пленку фиксировали 2,5% глутаральдегидом на 0,1 М какодилатном буфере фирмы "Fluka" (Германия) с 2% сахарозой, постфиксировали 1% тетраокисью осмия на том же буфере, проводили через спирты и безводный ацетон, заключали в аралдит фирмы "Fluka". Ультратонкие срезы готовили на микротоме LKB-8800 (Швеция) и исследовали под электронным микроскопом фирмы JEM-100С (Япония).

У части больных ($n = 7$) и здоровых детей ($n = 10$) определяли цитотоксическую активность ЕК-клеток с помощью разработанного нами 4-часового теста. Выделенные из периферической крови (ПК) лимфоциты, очищенные от моноцитов клетки-эффекторы смешивают с клетками-мишенями культуры K562, меченными FITC — йодидом пропидия. Количество лизированных клеток-мишеней определяли с помощью проточного цитофлюориметра "FACS tag plus" фирмы "Becton Dickinson" (США).

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, у детей с впервые выявленным СД1 до назначения им лечения не было обнаружено достоверных изменений со стороны общего количества лейкоцитов, нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) и базофилов в ПК по сравнению с детьми контрольной группы. Наблюдались умеренная лимфоцитопения, в основном за счет значительного снижения количеств

ва БГЛ. Относительное и абсолютное содержание эозинофилов и моноцитов в ПК было несколько повышено ($p < 0,05$).

Для обследуемой группы больных детей было характерно небольшое, но статистически достоверное снижение относительного и абсолютного содержания общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺-клеток) и одной из их важнейших регуляторных субпопуляций — CD4⁺-клеток. Как известно, популяция CD4⁺-клеток является функционально неоднородной. Она состоит из нескольких субклассов (Th1 и Th2; CD4⁺-, CD25⁺- и CD4⁺-, CD25⁺-клетки), соотношение которых может изменяться неоднозначно в зависимости от влияния

различных факторов. Можно предположить, что выявленное снижение количества CD25⁺-клеток обусловлено миграцией из циркуляции субпопуляций CD4⁺-клеток, экспрессирующих рецептор к ИЛ-2 (CD4⁺-, CD25⁺-клеток), что недавно было описано при первичном СД1 [7, 8].

Среднее относительное и абсолютное содержание другой субпопуляции Т-лимфоцитов — CD8⁺-клеток, как видно из табл. 1, почти не отличалось от такового у здоровых детей. Ввиду этого индекс CD4/CD8 у большинства пациентов был ниже контрольных величин. Процентное содержание В-лимфоцитов (CD20⁺-клеток) в ПК больных детей не было изменено, но абсолютное их количество было достоверно снижено.

У детей с первые выявленным СД1 отмечалось статистически значимое снижение относительного и абсолютного количества CD56⁺-клеток, т. е. экспрессирующих мембранный антиген, наиболее характерный для ЕК-клеток. Подтверждением того, что для многих больных детей с начальной формой СД1 характерно более низкое количество ЕК-клеток в ПК, является также тот факт, что у этих же пациентов отмечалось, как уже указывалось выше, и снижение содержания БГЛ в ПК. Однако снижение количества БГЛ было более выраженным, чем CD56⁺-клеток. Не у всех больных имелась коррекция между изменением числа БГЛ и CD56⁺-клеток, что, по-видимому, объясняется тем, что (как сейчас показано) не все БГЛ являются ЕК-клетками и, наоборот, не все CD56⁺-клетки содержат в цитоплазме азурофильные гранулы, которые являются одним из морфологических признаков БГЛ.

В предыдущих наших исследованиях [3] было показано, что у детей с впервые выявленным СД1 с особенно низким содержанием CD56⁺-клеток и БГЛ и у их родителей первой линии также наблюдалось значительное снижение количества ЕК-клеток в ПК. Полученные данные позволяют высказать предположение о том, что такие больные с постоянным низким уровнем ЕК-клеток в ПК принадлежат к особому подтипу больных СД1, в этиопатогенезе которого имеется генетически детерминированный дефект ЕК-клеток, возможно, дефект генов, участвующих в иммунорегуляции, существующий до проявления заболевания и являющийся фактором, способствующим возникновению СД1.

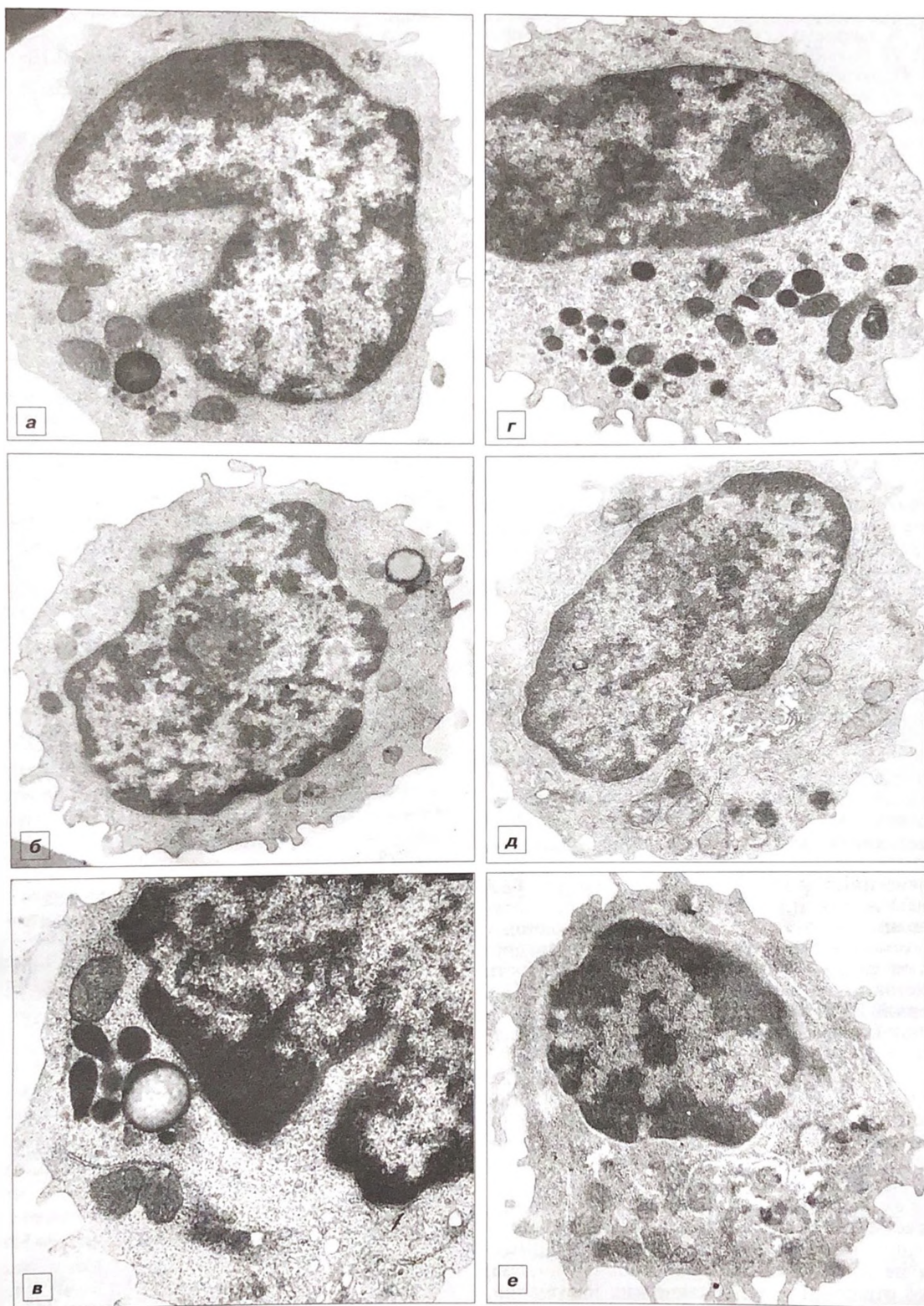
При электронно-микроскопическом исследовании лейкоцитов ПК у детей с впервые выявленным СД1 были обнаружены значительные изменения субмикроскопической организации лимфоцитов, содержащих в цитоплазме особые образования — тельца Голла (ТГ), которые считают морфологическим маркером CD4⁺-клеток или одной из их популяций [1]. ТГ представляют собой гранулоподобные образования округлой, эллипсоидной, гантелеподобной или неправильной формы с электронно-светлым центром и электронно-плотной периферией. Соотношение этих двух разных по электронной плотности частей варьирует. Возле ТГ нередко определяется кластер электронно-плотных гранул разного размера.

Таблица 1

Лейкоцитарный состав и иммунофенотип лимфоцитов крови у здоровых детей ($n = 55$) и детей с впервые выявленным нелеченым СД1 ($n = 90$) ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые дети	Больные дети
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	5,73 $\pm$ 0,17	6,03 $\pm$ 0,17
Палочкоядерные нейтрофилы:		
%	2,03 $\pm$ 0,17	2,28 $\pm$ 0,16
$\cdot 10^9/\text{л}$	0,11 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01
Сегментоядерные нейтрофилы:		
%	51,76 $\pm$ 1,18	51,40 $\pm$ 1,26
$\cdot 10^9/\text{л}$	2,98 $\pm$ 0,12	3,11 $\pm$ 0,13
Базофилы:		
%	0,30 $\pm$ 0,07	0,53 $\pm$ 0,09
$\cdot 10^9/\text{л}$	0,018 $\pm$ 0,004	0,03 $\pm$ 0,006
Эозинофилы:		
%	2,90 $\pm$ 0,22	3,71 $\pm$ 0,34
$\cdot 10^9/\text{л}$	0,16 $\pm$ 0,01	0,22 $\pm$ 0,02
Моноциты:		
%	5,63 $\pm$ 0,24	7,21 $\pm$ 0,34*
$\cdot 10^9/\text{л}$	0,32 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,02*
Лимфоциты:		
%	34,81 $\pm$ 1,11	33,40 $\pm$ 1,25
$\cdot 10^9/\text{л}$	1,98 $\pm$ 0,08	2,00 $\pm$ 0,09
БГЛ:		
%	2,74 $\pm$ 0,18	1,47 $\pm$ 0,19*
$\cdot 10^9/\text{л}$	0,16 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,01*
Лимфоциты + БГЛ:		
%	37,50 $\pm$ 1,10	34,87 $\pm$ 1,09*
$\cdot 10^9/\text{л}$	2,12 $\pm$ 0,08	2,09 $\pm$ 0,09
CD3 ⁺ -клетки:		
%	65,57 $\pm$ 1,72	56,33 $\pm$ 1,47*
$\cdot 10^9/\text{л}$	1,39 $\pm$ 0,09	1,07 $\pm$ 0,06*
CD4 ⁺ -клетки:		
%	42,13 $\pm$ 1,30	37,03 $\pm$ 1,04*
$\cdot 10^9/\text{л}$	0,98 $\pm$ 0,04	0,70 $\pm$ 0,04*
CD8 ⁺ -клетки:		
%	22,03 $\pm$ 1,00	21,23 $\pm$ 0,90
$\cdot 10^9/\text{л}$	0,48 $\pm$ 0,04	0,41 $\pm$ 0,03
CD20 ⁺ -клетки:		
%	10,06 $\pm$ 0,65	9,65 $\pm$ 0,62
$\cdot 10^9/\text{л}$	0,25 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,01*
CD56 ⁺ -клетки:		
%	14,03 $\pm$ 0,88	9,92 $\pm$ 0,68*
$\cdot 10^9/\text{л}$	0,29 $\pm$ 0,02	0,20 $\pm$ 0,02*
Индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,98 $\pm$ 0,10	1,70 $\pm$ 0,06*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми детьми



Ультраструктура лимфоцитов крови, содержащих ТГ (а—в) и БГЛ (г—е).

а, г — здоровые дети; б, в, д, е — больные дети. а — ув. 10 000; б — ув. 8500; в — ув. 12 000; г — ув. 8000; д — ув. 9000; е — ув. 9000.

По сравнению с лимфоцитами, содержащими ТГ, в ПК здоровых детей (см. рисунок, а), лимфоциты с ТГ больных детей (см. рисунок, б, в) имели более высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, более диспергированный хроматин в ядре и большое ядрышко с хорошо выраженным фибриллярным центром и обширной ячеистой периферией, что характерно для клеток с повышенной активностью. Кластер гранул вокруг ТГ в цитоплазме таких клеток состоял из значительно большего количества гранул, которые были гетерогенны как по размеру, так и по электронной плотности. Полученные нами данные согласуются с результатами работы [10], в которой показано, что у больных с начальной формой СД1 наряду со снижением количества CD4⁺-клеток отмечается значительное повышение количества активированных форм этой субпопуляции (CD4⁺ HLA-DR).

Значительные изменения ультраструктуры были выявлены также в ЕК-клетках ПК больных. Как уже указывалось, морфологически большинство ЕК-клеток выглядит как БГЛ, т. е. являются клетками, содержащими в обильной цитоплазме азурофильные гранулы (см. рисунок, г). На ультраструктурном уровне в цитоплазме этих клеток выявляются также специфические субмикроскопические образования, получившие название параллельно-трубчатых структур (ПТС), которые в световом микроскопе не видны. У нелеченых больных с только что диагностированным СД1 (см. рисунок, д, е) снижены количество и размер ПТС и азурофильных гранул. Последние являются основной органеллой БГЛ, секретирующих перфорин, цитолизин, цитокины, разрыхление их электронно-плотного в норме матрикса, а также значительное расширение каналов гранулярного эндоплазматического ретикулума, структурных компонентов комплекса Гольджи и набухание митохондрий, что можно считать достоверными признаками ослабления цитолитической и секреторной функций ЕК-клеток [3].

Выявленные изменения ультраструктуры БГЛ подтверждаются проведенными нами исследованиями цитотоксической активности ЕК-клеток у обследуемых больных, у них было обнаружено достоверное снижение цитолитической способности ЕК-клеток к клеткам-мишеням культуры К-562 в пропорции 20:1 ($28,67 \pm 5,8\%$ против $47,50 \pm 6,4\%$, $p < 0,05$). При этом наблюдалась хорошая корреляция между снижением числа БГЛ и процентом цитотоксичности. Полученные данные согласуются с работами других авторов [5], в которых у впервые выявленных больных СД1 также было обнаружено ослабление цитолитической активности ЕК-клеток при их определении с помощью цитотоксического теста с радиоактивным хромом.

При анализе полученных данных, естественно, возникает вопрос, не являются ли обнаруженные изменения показателей Т- и ЕК-клеточного иммунитета не столько следствием гипoinsулинизма, сколько отражением метаболических нарушений, возникающих в результате недостатка инсулина или каких-либо других причин. В связи с этим у части пациентов (37 человек), у которых через 3 мес после адекватной интенсивной терапии высо-

кокачественными препаратами человеческого инсулина (фирм "Novo Nordisk или "Eli Lilly") отмечалась нормализация уровня глюкозы и Hb A_{1c}, определенных натошак (табл. 2), были повторно определены все исследуемые показатели. При контроле качества лечения мы придерживались основных показателей, предложенных Европейской установочной группой по СД1 [16].

Как видно из табл. 2, у больных СД1 детей с хорошо контролируемым уровнем углеводного обмена не произошло ожидаемого полного достоверного восстановления показателей иммунитета, не-

Таблица 2

Содержание глюкозы, Hb A_{1c}, С-пептида, лейкоцитарный состав и иммунофенотип лимфоцитов в ПК детей с впервые выявленным СД1 натошак до и после инсулинотерапии в течение 3 мес

Показатель	До инсулинотерапии	После инсулинотерапии
Глюкоза, ммоль/л	$12,8 \pm 0,32$	$5,9 \pm 0,19^*$
Hb A _{1c} , %	$9,31 \pm 0,33$	$6,27 \pm 0,14^*$
С-пептид, нг/л	$0,36 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,03$
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$5,55 \pm 0,28$	$5,0 \pm 0,23$
Палочкоядерные нейтрофилы:		
%	$2,6 \pm 0,45$	$1,80 \pm 0,3$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,15 \pm 0,002$	$0,09 \pm 0,02$
Сегментоядерные нейтрофилы:		
%	$50,2 \pm 1,8$	$48,3 \pm 3,0$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$2,82 \pm 0,18$	$2,37 \pm 0,19$
Базофилы:		
%	$0,50 \pm 0,12$	$0,60 \pm 0,2$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,02 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$
Эозинофилы:		
%	$3,62 \pm 0,32$	$5,50 \pm 0,8$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,25 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,04$
Моноциты:		
%	$6,70 \pm 0,36$	$6,20 \pm 0,5$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,40 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,03$
Лимфоциты:		
%	$33,85 \pm 1,38$	$35,20 \pm 2,5$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$1,58 \pm 1,70$	$1,76 \pm 0,15$
БГЛ:		
%	$1,55 \pm 0,21$	$2,70 \pm 0,5$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,07 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,03$
CD3 ⁺ -клетки:		
%	$57,29 \pm 1,7$	$52,86 \pm 2,41$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$1,11 \pm 0,08$	$1,94 \pm 0,09$
CD4 ⁺ -клетки:		
%	$34,02 \pm 1,66$	$34,35 \pm 1,81$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,61 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,06$
CD8 ⁺ -клетки:		
%	$21,11 \pm 1,16$	$18,58 \pm 0,86^*$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,41 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,03$
CD20 ⁺ -клетки:		
%	$8,76 \pm 0,86$	$8,06 \pm 0,24$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,18 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,02$
CD56 ⁺ -клетки:		
%	$9,26 \pm 0,65$	$10,51 \pm 0,71$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,18 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$
Индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$1,64 \pm 0,14$	$1,80 \pm 0,08$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до инсулинотерапии.

смотря на лечение, а относительное содержание CD8⁺-клеток еще больше снизилось.

Для больных детей до лечения было также характерно низкое содержание С-пептида в ПК ($0,36 \pm 0,02$ нг/л против $0,98 \pm 0,02$ нг/л в норме; $p < 0,05$). После инсулинотерапии, как видно из табл. 2, не отмечено достоверного изменения среднего содержания С-пептида, так как у части больных его уровень оставался прежним, в то время как у другой, меньшей части он даже повышался. Это согласуется с известными данными [3], указывающими на то, что на самых начальных этапах заболевания после инсулинотерапии возможно повышение образования С-пептида в ПК вследствие устранения тормозящего влияния гипергликемии на еще оставшиеся, способные к функционированию островки Лангерганса.

При электронно-микроскопическом исследовании лимфоцитов ПК у детей, находившихся на заместительной терапии в течение 3 мес, сохранялись те же изменения ультраструктуры лимфоцитов, что и до лечения. Следует также отметить, что, как показали наши предыдущие наблюдения, у детей, болеющих СД1 более длительный срок (2–5 лет), отмечаются подобные, но еще более выраженные изменения Т- и ЕК-клеточного иммунитета [3].

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с впервые выявленным СД1 после 3-месячной заместительной инсулинотерапии, приводящей к существенной нормализации углеводного обмена, сохраняются низкие показатели Т- и ЕК-клеточного иммунитета, подобные таковым до лечения. Очевидно, что при компенсации недостаточного экзогенного инсулина удается устранить нарушения метаболизма и сохранить жизнь больных на многие годы, но не нормализовать иммунные нарушения. В связи с этим можно высказать несколько предположений. Во-первых, экзогенный человеческий инсулин все же не совсем идентичен эндогенному, так как при инсулинотерапии не удается полностью моделировать естественные циркадные колебания концентрации гормона в организме. Во-вторых, возможно также, что после разрушения β-клеток прекращается образование не только инсулина, но и каких-то других биологически активных соединений, которые совместно с инсулином или самостоятельно принимают участие в регуляции иммунитета, в частности пептида амилина, который также секретируется β-клетками и оказывает действие, синергичное с инсулином. Недостаточна информация и об участии в аутоиммунных процессах контринсулярных факторов — глюкагона и лептина. Не исключено, что у больных СД1 могут быть и нарушения внепанкреатических факторов, имеющих отношение к имму-

нитету, в частности со стороны генов, контролирующих Т- и ЕК-клеточный иммунитет, что может предшествовать развитию этого заболевания. Можно предположить, что у детей с ослаблением системы Т- и особенно ЕК-клеток, т. е. главной естественной противовирусной системы защиты, различные вирусные заболевания протекают острее, поражая многие жизненно важные органы, в том числе островки Лангерганса поджелудочной железы.

Заключение

У детей с впервые выявленным нелеченым СД1 отмечается небольшое, но статистически достоверное снижение в ПК относительного и абсолютного количества CD3⁺-, CD4⁺-, CD56⁺-клеток, индекса CD4/CD8 и особенно БГЛ (морфологического гомолога ЕК-клеток). Ультраструктурно в CD4⁺-клетках (лимфоцитах, содержащих ТГ) выявляются признаки повышенной функциональной активности, в то время как в ЕК-клетках (БГЛ) — ее снижение. Трехмесячная инсулинотерапия, приводящая к восстановлению содержания глюкозы и Hb A_{1c} в ПК, не вызывает нормализации выявленных изменений показателей Т- и ЕК-клеточного иммунитета. Это дает повод предположить, что либо введение экзогенного инсулина не полностью идентично эндогенно секретируемому инсулину с его циркадными колебаниями, либо обнаруженные изменения обусловлены не только гипоинсулинизмом, но и другими факторами, связанными с нарушениями иммунного статуса, в частности генетическими и вирусными, которые могут предшествовать развитию заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева В. В., Зак К. П., Бутенко А. К. // Цитология и генетика. — 2003. — Т. 37, № 1. — С. 56–60.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003.
3. Зак К. П., Малиновская Т. Н., Тронько Н. Д. Иммунология у детей, больных сахарным диабетом. — Киев, 2002.
4. Atkinson M. A., Eisenbarth G. S. // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 221–229.
5. Baxter A. G., Smyth M. J. // Autoimmunity. — 2002. — Vol. 35, N 1. — P. 1–14.
6. European IDDM Policy Group // Cell. Immunol. — 2000. — Vol. 199. — P. 15–24.
7. Kukreja A., Cost G., Marker J. et al. // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 109, N 1. — P. 131–140.
8. Lee P. T., Putnam A., Benlagha K. et al. // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110, N 6. — P. 793–800.
9. Lernmark A. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342, N 5. — P. 344–345.
10. Peakman M., Warnock T., Vats A. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 2. — P. 155–165.
11. Roep B. E. // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46, N 3. — P. 305–321.

Поступила 12.07.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-07:616.153.45

Ю. В. Чебакова¹, Е. В. Суркова², В. В. Николаева¹**ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СУБЪЕКТИВНУЮ ОЦЕНКУ ГЛИКЕМИИ БОЛЬНЫМИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА**¹Кафедра нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М. В. Ломоносова,²ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

С целью изучения психологических факторов, опосредующих субъективную оценку уровня гликемии, обследовано 40 пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, среди них 18 мужчин и 22 женщины в возрасте от 21 года до 52 лет со средней длительностью заболевания $16,3 \pm 7,6$ года. В ходе исследования применяли структурированную клинко-психологическую беседу; психосемантические методики изучения организации телесного опыта, методику многостороннего исследования личности (ММИЛ, адаптация теста ММПИ Ф. Б. Березиным). Установлено, что больные с высокой дифференцированностью телесного опыта точнее субъективно оценивают собственный уровень гликемии, чем больные с низкой дифференцированностью телесного опыта, и характеризуются лучшими показателями гликемического контроля ($p \leq 0,01$). Психологическая диагностика "телесной внимательности" больных СД 1-го типа позволила описать 2 различные стратегии принятия решений в отношении субъективной оценки уровня гликемии: "рациональную" и "чувственную". Одним из направлений повышения эффективности обучения больных СД может быть включения в обучающие программы специальных тренингов, ориентированных на улучшение распознавания симптомов гипо- и гипергликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дифференцированность телесного опыта, неустойчивость телесных ощущений, телесная внимательность.

To study the psychological factors determining the subjective assessment of the level of glycemia, the authors examined 40 patients with type 1 diabetes mellitus (DM), including 18 males and 22 females aged 21 to 52 years, in whom the history of the disease averaged 16.3 ± 7.6 years. The study used a structured clinicopsychological interview; psychosemantic procedures for examining the organization of a bodily test; and a procedure for a comprehensive personality study (the MMPI test adapted by F. B. Berezin). The patients having high bodily test scores were established to make a more precise subjective assessment of their own level of glycemia than those having low scores and they were found to have better glycemic control parameters ($p \leq 0.01$). Psychological diagnosis of the "bodily attention" in patients with type 1 DM permitted description of 2 different strategies (rational and sensitive) for making a decision as to the subjective assessment of the level of glycemia. Inclusion of special trainings aimed at improving the recognition of the symptoms of hypo- and hyperglycemia.

Key words: type 1 diabetes mellitus, differentiation of a bodily test, instability of bodily sensations, bodily attention.

Самоконтроль гликемии при сахарном диабете (СД) приобретает все большую значимость с учетом современных жестких требований к компенсации заболевания [3, 6]. Большую роль играет, в частности, определение актуального уровня гликемии при СД 1-го типа, так как именно этот показатель служит основанием для принятия больным тех или иных клинических решений и действий терапевтического характера. Так, на основании результата измерения гликемии больной принимает легкоусвояемые углеводы с целью купирования гипогликемии, вводит дополнительную дозу инсулина при гипергликемии, приступает к физическим упражнениям и т. д. Неверные действия, предпринимаемые без учета уровня гликемии, могут быть опасны, в том числе для жизни больного. Главным условием объективности и надежности самоконтроля гликемии является ориентация больных СД на показания глюкометра. Однако в периоды между плановыми аппаратными измерениями большее значение приобретает учет больными субъективных ощущений для предупреждения гипер- и гипогликемических состояний и реагирования на них [10–21], в том числе в связи с влиянием эмоциональных факторов на уровень гликемии [4]. На практике в силу различных причин (например, ограниченных финансовых возможностей [12], чрезмерной занятости, полного доверия к собственным телесным ощущениям — ТО) [14] больные часто полагаются на субъективные ощущения, чтобы предпринять какие-либо действия. В связи с этим вопрос как самой возможности, так и точности

оценки больными уровня гипо- и гипергликемии по субъективным симптомам приобретает существенное практическое значение.

В зарубежной литературе данная проблема активно обсуждается [10–21]. Условно можно выделить 3 направления исследований: поиск адекватных методов и процедуры исследования субъективной оценки уровня гликемии [10–12, 19], изучение точности оценки уровня гликемии больными и выявление факторов, на нее влияющих [13, 14, 16–21], а также исследование возможностей обучения в плане улучшения субъективной оценки уровня гликемии больными [12, 15, 17].

Методы исследования субъективной оценки больными уровня гликемии представлены как трудоемкими процедурами (например, клэмп-метод [19, 20] или индуцирование гипогликемии введением инсулина в клинических условиях [18]), так и максимально приближенными к ситуации повседневного самоконтроля [12, 14–17, 21]. Исследование D. Сох и соавт. [10] показало, что при экспериментальном индуцировании гипогликемии больные СД менее точно оценивают уровень гликемии по субъективным симптомам, чем в обычных условиях, так как у них отсутствует возможность учета дополнительной внешней информации (характер питания, доза инсулина, уровень физической нагрузки). Сходные результаты были получены и в других исследованиях [12, 18–20].

Среди факторов, влияющих на восприятие симптомов гипо- и гипергликемии и точность их оценки, можно выделить демографические [14, 16, 17,

19], клинические [13, 18–20] и психологические [18, 19, 21]. Исследования демографических факторов показали значимость пола и возраста в оценке уровня гликемии: женщины и взрослые лица точнее оценивают гликемию, чем мужчины и дети (подростки) [14, 16, 19]. Среди клинических факторов, влияющих на способность распознавания пониженного уровня гликемии, можно перечислить неоднократные тяжелые гипогликемии, автономную нейропатию, а также нарушения в системе гормональной противорегуляции [13, 18–20]. Выраженная продолжительная декомпенсация диабета приводит к изменению порогов чувствительности как к высокому, так и к низкому уровню гликемии [3, 13, 16].

В ряде исследований [18, 19, 21] отмечается высокая значимость психологических факторов в субъективной оценке уровня гликемии, однако сами эти факторы остаются недостаточно изученными. Обсуждается возможное позитивное влияние повышенного уровня тревожности на точность оценки уровня гликемии [19, 21]. В качестве объяснения приводятся рассуждения о том, что повышенный уровень тревоги обуславливает более внимательное отношение к собственным ТО, в частности к симптомам приближающейся гипогликемии. Отмечают также значимость субъективных ожиданий, которые в ситуации плацебо-эксперимента влияли на восприятие симптомов гипогликемии [18]. Имеется опыт применения специальных тренинговых программ по обучению распознаванию симптомов гипо- и гипергликемии, которые повышают точность оценки уровня глюкозы крови у больных СД 1-го типа [12, 15, 17].

Восприятие и субъективная оценка собственных ТО являются важными составляющими феномена "внутренняя картина болезни", который можно определить как основной комплекс вторичных, психологических по своей природе симптомов заболевания, влияющих на его течение и исход [5, 7–9]. Исследования внутренней картины болезни имеют большое значение для повышения эффективности лечения хронических заболеваний, а также социальной адаптации больных. Чувственный состав разнообразных ТО, в том числе болезненных, является первичным уровнем внутренней картины болезни и формируется в начале развития заболевания. Затем возникают эмоциональные реакции как на отдельные симптомы, так и на заболевание в целом и его последствия. Третий уровень — интеллектуальный — основан на знаниях больного о своем заболевании, размышлениях о его причинах и возможных последствиях [5, 7]. Он формируется под влиянием определенных представлений об устройстве человеческого организма, механизмах работы внутренних органов, происхождении человека, принятых в той или иной культуре [8, 9]. Высший уровень — мотивационный, или смысловой — связан с формированием определенного отношения больного к своему заболеванию (личностный смысл болезни) с изменением поведения и образа жизни в соответствии с требованиями ситуации болезни [5, 7].

Процессы накопления и сохранения телесного опыта при СД, безусловно, влияют на возможность распознавания уровня гликемии и, следовательно, на особенности поведения больных, направленного на контроль за своим состоянием. Соответственно представляет интерес изучение особенностей телесного опыта при СД и выявление психологических факторов, опосредующих субъективную оценку уровня гликемии.

Материалы и методы

Обследовали больных СД 1-го типа, наблюдавшихся в стационаре ГУ ЭНЦ РАМН. В исследование не включали больных с терминальными стадиями осложнений СД, клинически явными признаками автономной нейропатии (синусовая тахикардия в состоянии покоя, ортостатическая гипотензия, симптомы гастропареза, энтеропатии и т. д.), тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Выборку составили 40 больных (18 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 21 года до 52 лет со средней продолжительностью заболевания $16,3 \pm 7,6$ года (в том числе менее 5 лет — 12%, 5–16 лет — 48%, более 16 лет — 40%). Средний уровень гликозилированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) у обследованных составил $8,2 \pm 1,1$ ммоль/л. Более чем 1 эпизод тяжелого диабетического кетоацидоза (потребовавшего госпитализации) в анамнезе отмечали 15%, гипогликемические комы — 12,5%, частые легкие гипогликемии (более 2 раз в неделю) — 30% больных. Диабетическая ретинопатия (непролиферативная, препролиферативная) диагностирована у 65%, диабетическая нефропатия (стадии микроальбуминурии, протеинурии с сохраненной фильтрационной функцией почек) — у 35%, дистальная нейропатия — у 65% больных.

Было проведено исследование соответствия субъективной оценки уровня гликемии объективным показателям глюкометра. Больным предлагали по субъективным ощущениям оценить у себя уровень гликемии непосредственно перед его измерением с помощью глюкометра; оба результата регистрировали. Использовали глюкометр "Сателлит" (Элта); контроль точности работы прибора проводили в лаборатории клинической биохимии (зав. — доктор мед. наук А. В. Ильин) ГУ ЭНЦ РАМН гексокиназным методом на анализаторе "Hitachi 911" ("Roche"). Опыт повторяли 10 раз, пробы равномерно распределяли в течение 10-дневной госпитализации. Основным критерием точности оценки являлся средний показатель величины ошибки (как абсолютный, так и относительный по сравнению с показателем уровня гликемии). По окончании эксперимента у больных подробно выясняли, по каким критериям (внутренним симптомам, внешним условиям) [10] они осуществляли оценку уровня гликемии. Рассчитывали также среднесуточную гликемию как среднее значение из 4 определений за сутки (за все время госпитализации, кроме первых 3 дней).

В исследовании использовали следующие психологические методики: 1) структурированную клинико-психологическую беседу; 2) психосеман-

Таблица 1

Принцип деления больных на группы

Группа больных	ДТО	ТВ	"Неустойчивость" ТО
1-я:			
1А	Низкая	Низкая	-
1Б	Низкая	Низкая	+
2-я	Низкая	Высокая	-
3-я	Высокая	Низкая	-
4-я	Высокая	Высокая	-

тические¹ методики изучения организации телесного опыта²; 3) методику многостороннего исследования личности (ММИЛ; адаптация теста ММРП Ф. Б. Березиным [2]).

Психосемантический блок был представлен следующими методиками: "Классификация ощущений" (использовали бланки со списком различных ТО и состояний, в том числе болезненных симптомов, и карточки с наименованиями тех же ощущений для их свободной классификации по произвольным критериям в отдельные смысловые группы); "Лишнее ощущение (в каждом задании из 4 ощущений нужно было исключить лишнее таким образом, чтобы 3 других были объединены общим признаком).

В рамках клинических исследований предпринимали попытки изучения способности к распознаванию симптомов гипо- и гипергликемии методом балльной оценки выраженности каждого симптома в составленном заранее бланке симптомов [19, 20], что сходно по процедуре и смыслу с психосемантическими методиками. Следует отметить, что психосемантические методики включали в себя наименования ощущений, которые могут сопровождать пониженный или повышенный уровень гликемии (пот, дрожь, сердцебиение, голод, возбуждение, боль в желудке, нечеткость зрения, затруднения в мышлении, головокружение, сонливость, слабость, усталость) [3, 19, 20].

По результатам исследования организации телесного опыта психосемантическими методиками диагностировали степень его дифференцированности³. Низкую ДТО определяли в соответствии со следующими критериями: низкий "балл дифферен-

¹Психосемантические методики используют для исследования словаря и особенностей структуры тех или иных его понятий, в данном случае дескрипторов ТО. Правомочность применения психосемантических методик для исследования особенностей организации телесного опыта была доказана на моделях различных заболеваний и состояний, таких как головная боль [1], ипохондрические состояния у соматических больных [8], желчно-каменная болезнь, нейрогенные кардиалгический и абдоминалгический синдромы, опиоидная наркомания [8, 9].

²Телесный опыт можно определить как совокупность ощущений, в том числе болезненных, испытываемых человеком в течение жизни и определяемых в категориях телесного устройства (частей тела, внутренних органов, анализаторных систем и т. д.).

³Дифференцированность телесного опыта (ДТО) можно определить как его организацию в определенных категориях, устойчивых к изменению соматического состояния человека. Так, у здоровых лиц это могут быть категории ощущений от анализаторных систем (например, зрительные или тактильные), ощущений от внутренних органов, эмоционально-оценочных характеристик ощущений (например, "плохое" самочувствие, "пугающая" боль).

цированности"⁴, малый или большой (за пределами заданного интервала) объем словаря ТО, малое или большое количество классификационных групп, отсутствие устойчивых критериев классификации ТО, "неустойчивость" ТО⁵.

Методику ММИЛ использовали с узкой целью; она включала в себя 2 шкалы из оригинального варианта (коррекции и ипохондрии) [2]. В рамках настоящего исследования шкалу ипохондрии интерпретировали как шкалу "телесной внимательности" (ТВ). При этом низкий показатель (таковым считается показатель меньше 50 Т-баллов) по данной шкале расценивали как низкий уровень ТВ, т. е. слабую ориентацию на восприятие и оценку различных сигналов.

Для оценки статистической достоверности полученных результатов применяли метод оценки значимости различий с использованием U-критерия Манна-Уитни для порядковых шкал и метод корреляционного анализа с применением коэффициента Пирсона.

Результаты и их обсуждение

С целью анализа полученных данных всех больных разделили на 4 группы по показателям ДТО и ТВ. В 1-ю группу включали больных с низкими ДТО (критерии низкой дифференцированности см. выше) и ТВ, причем 1-ю группу разделили на подгруппы — 1А (отсутствие феномена "неустойчивости" ТО) и 1Б (присутствие данного феномена); во 2-ю — с низкой ДТО и высокой ТВ; в 3-ю — с высокой ДТО и низкой ТВ; в 4-ю — с высокими ДТО и ТВ (табл. 1).

Таблица 2

Результаты субъективной оценки уровня гликемии и показатели углеводного обмена в выделенных группах больных ($M \pm SE$)

Группа больных	Число больных	Величина ошибки оценки уровня гликемии		Hb A _{1c} , %	Среднесуточная гликемия	Разброс среднесуточных значений гликемии
		ммоль/л	%			ммоль/л
1-я:						
1А	6	3,7 ± 1,7	56 ± 19,0	8,4 ± 1,2	7,9 ± 2,9	5,8 ± 1,6
1Б	9			9,2 ± 1,8	8,6 ± 4,3	8,6 ± 2,3
2-я	6	4,8 ± 1,4	67 ± 13,0	8,2 ± 0,9	8,3 ± 2,1	4,2 ± 1,1
3-я	8	1,9 ± 0,8	32 ± 8,0	7,8 ± 0,6	7,4 ± 2,4	4,8 ± 1,3
4-я	11	1,3 ± 0,4	25 ± 9,0	7,5 ± 0,7	6,8 ± 1,8	3,6 ± 0,9

Примечание. Различия на уровне статистической значимости ($p < 0,05$) по показателю Hb A_{1c} получены между 1-й (1А, 1Б) и 4-й группой, подгруппой 1Б и 3-й группой; по показателю среднесуточной гликемии — между подгруппой 1Б и 3-4-й группой, 2-й и 4-й группой; по показателю разброса среднесуточной гликемии — между 1-й (1А, 1Б) и 4-й группой, подгруппой 1Б и 3-й группой, 2-й и 4-й группой.

⁴"Балл дифференцированности" определяли по методике "Лишнее ощущение" в результате сравнения с "ключом". Низким считали результат меньше 18 баллов (из 29 возможных).

⁵"Неустойчивость" ТО исследовали с помощью дублирующих инструкций и диагностировали при количественном расхождении в 20 и более дескрипторов ТО.

По полу, возрасту, длительности СД и распространенности осложнений больные всех 4 групп не различались. Результаты субъективности оценки уровня гликемии и показатели углеводного обмена представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, более высокая ДТО (3-я и 4-я группы) оказалась сопряжена с более точной субъективной оценкой уровня гликемии и лучшими показателями метаболического контроля. Показатели HbA_{1c} , среднесуточной гликемии и разброса среднесуточных значений гликемии отрицательно коррелировали с "баллом дифференцированности" и положительно — с величиной ошибки субъективной оценки уровня гликемии ($p \leq 0,01$). Связи показателей гликемии и точности их субъективной оценки с выраженностью осложнений СД не обнаружено.

Для больных 1-й группы оказались характерными следующие общие проявления низкой ДТО: низкий "балл дифференцированности", малый объем словаря ТО, малое количество классифицированных групп, отсутствие устойчивости критериев классификации (табл. 3). Наиболее часто ТО делили на "приятные", "неприятные" и "нейтральные" по критерию эмоционального отношения к ним. Феномен низкой ДТО в подгруппе 1Б проявился также в "неустойчивости" ТО, что оказалось связанным с большим разбросом среднесуточных показателей гликемии ($p \leq 0,05$). Как представляется, изменчивость и нестойкость ТО приводят к невозможности формирования четких групп симптомов, дифференцирующих различные состояния при диабете, и снижению возможностей самоконтроля состояния.

Во 2-й группе ДТО проявилась в низком "балле дифференцированности", большом объеме словаря ТО, большом количестве классификационных групп, отсутствии устойчивых критериев классификации (см. табл. 3). Основой классификации ТО являлись конкретно-ситуативные признаки различных болезненных состояний (например, гипо- и гипергликемии, высокого давления), причем эти признаки были разными у разных больных и не соответствовали типичным симптомам, описываемым

в медицинской литературе [19, 20]. В группы болезненных ощущений, ассоциирующихся с диабетом, часто включали мучительные, субъективно непереносимые чувства ("изнуряющий", "терзающий", "невымоту"), что, на наш взгляд, свидетельствует об ипохондрической фиксации больных 2-й группы на диабете. При выполнении методики "Лишнее ощущение" исключение часто производили не на основе объединения 3 слов по некоторому общему критерию, а по принципу ассоциации лишнего слова с некоторым болезненным состоянием или чувством (например, в задании "трепещущее, давящее, томительное, дрожащее" исключается слово "дрожащее", так как оно связано с гипогликемией).

Для больных 3-й и 4-й групп оказалось характерным выделение четких классификационных групп: "экстрацептивные ощущения" ("слуховые ощущения", "зрительные ощущения", "характеристики предмета" или тактильные ощущения), "внутренние ощущения", "чувства и эмоциональные состояния, сопровождающиеся ТО" (например, "тоска", "напряжение", "удовольствие"). Большой объем словаря ТО и большое количество классификационных групп в 4-й группе свидетельствует не о низкой ДТО, а о накоплении (независимо от длительности заболевания) и систематизации больными данной группы опыта болезни, что выражалось в выделении ими отдельной группы "болезненных ощущений", из которой часто выделяли категорию ощущений, "связанных с диабетом" и отражающих различные болезненные состояния (гипо- и гипергликемия, высокое давление и т. д.). При этом в отличие от больных 2-й группы больные 4-й группы обнаружили соответствие признаков характерных для СД болезненных состояний симптомам, описанным в медицинской литературе [19, 20].

ТВ положительно коррелировала с объемом словаря знакомых ТО и количеством классификационных групп ($p \leq 0,01$). Больные с низким уровнем ТВ (1-я и 3-я группы) при принятии решения относительно субъективной оценки уровня гликемии основывались на рациональном расчете, исходя из предшествующих объективных показателей, количества и качества потребленных продуктов, уровня физической активности; больные с высоким уровнем ТВ (2-я и 4-я группы) ориентировались больше на испытываемые ТО с поправкой на рациональный прогноз. Можно предположить, что эти 2 стратегии ("рациональную" и "чувственную") больные применяют и в обычной жизни в ситуациях, связанных с СД.

Таким образом, проведенное исследование показало, что точность субъективной оценки гликемии различается в группах больных с разными характеристиками телесности и коррелирует с показателями углеводного обмена. При этом больные с высокой степенью ДТО более точно субъективно оценивают собственный уровень гликемии и имеют лучшие показатели углеводного обмена, чем больные с недифференцированной его структурой. Положение о глобальной конструктивной роли повышенного уровня тревожности, проявлением которого является высокая ТВ, в оценке гликемии

Таблица 3
Встречаемость различных показателей феномена низкой ДТО в выделенных группах больных (в %)

Показатель	Группа больных				
	1-я		2-я	3-я	4-я
	1А	1Б			
Низкий "балл дифференцированности"	100	89	100	25	18
Малый объем словаря знакомых ТО	83	67	0	38	0
Большой объем словаря знакомых ТО	0	0	83	13	73
Малое количество классификационных групп	100	89	0	25	0
Большое количество классификационных групп	0	0	100	0	82
Отсутствие устойчивых критериев классификации	100	89	50	13	0
"Неустойчивость" знакомых ТО	0	100	17	0	9

[19, 21] в рамках настоящего исследования не нашло подтверждения. Высокая ТВ определяла более точную субъективную оценку уровня гликемии только в сочетании с высокой ДТО (4-я группа), способствуя накоплению опыта болезни и распознаванию телесных сигналов приближения потенциально опасных состояний при диабете [19].

В соответствии с данными ряда исследований, демонстрирующих положительный опыт применения специальных тренингов, ориентированных на обучение больных распознаванию симптомов гипо- и гипергликемии [12, 15, 17], одним из направлений повышения эффективности обучения больных СД может быть включение подобных фрагментов в обучающие программы. Безусловно, реализация таких мероприятий возможна лишь при непосредственном участии психологов в работе "школ больных диабетом". Диагностика свойственной конкретному больному стратегии субъективной оценки уровня гликемии ("рациональной" или "чувственной") может являться одним из компонентов построения индивидуального терапевтического подхода при СД.

Выводы

1. В результате проведенного исследования обнаружена статистически достоверная связь между степенью ДТО и величиной ошибки субъективной оценки уровня гликемии больными СД 1-го типа. Более высокий показатель ДТО связан с большей точностью субъективной оценки уровня гликемии и лучшими показателями гликемического контроля ($p \leq 0,01$).

2. Феномен "неустойчивости" ТО ассоциируется с большим разбросом среднесуточных значений показателей уровня гликемии ($p \leq 0,05$).

3. Психологическая диагностика ТВ у больных СД 1-го типа позволила описать 2 различные стратегии принятия решений в отношении субъектив-

ной оценки показателя уровня гликемии: "рациональную" и "чувственную".

ЛИТЕРАТУРА

1. Арина Г. А., Мотовилин О. Г. // Материалы 1-й Международной конференции памяти Б. В. Зейгарник. — М., 2001. — С. 25–26.
2. Березин Ф. Б., Мирошников М. П., Соколова Е. Д. Методика многостороннего исследования личности. — М., 1994.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М., 2003.
4. Кохен М. Сахарный диабет. Краткое руководство по лечению. — М., 1997.
5. Николаева В. В. Влияние хронической болезни на психику. — М., 1987.
6. Обучение больных сахарным диабетом / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р. и др. — М., 1999.
7. Соколова Е. Т., Николаева В. В. Особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях. — М., 1995.
8. Тхостов А. Ш. Интрацепция в структуре внутренней картины болезни: Дис. ... д-ра психол. наук. — М., 1991.
9. Тхостов А. Ш. Психология телесности. — М., 2002.
10. Cox D. J., Clarke W. L., Gonder-Frederick L. et al. // Diabetes Care. — 1985. — Vol. 8. — P. 529–536.
11. Cox D. J., Gonder-Frederick L., Antoun B. et al. // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16. — P. 519–527.
12. Cox D. J., Gonder-Frederick L., Polonsky W. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 637–642.
13. Cryer P. E., Davis S. N., Shamoon H. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1902–1912.
14. Gonder-Frederick L. A., Cox D. J., Bobbitt S. A., Pennebaker J. W. // Health Psychol. — 1986. — Vol. 5. — P. 327–341.
15. Gonder-Frederick L. A., Snyder A. L., Clarke W. L. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 565–570.
16. Meltzer L. J., Johnson S. B., Pappachan S., Silverstein J. // J. Pediatr. Psychol. — 2003. — Vol. 28, N 3. — P. 203–211.
17. Nurick M. A., Johnson S. B. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 1–7.
18. Pohl J., Frohnau G., Kerner W., Fehm-Wolfsdorf G. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 796–802.
19. Ryan C. M., Dulay D., Suprasongsin C., Becker D. J. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 5. — P. 852–858.
20. Weinger K., Jacobson A. M., Draeas M. T. et al. // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 98. — P. 22–31.
21. Wiebe D. J., Alderfer M. A., Palmer S. C. et al. // J. Consult. Clin. Psychol. — 1994. — Vol. 62. — P. 1204–1212.

Поступила 20.12.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64+616.12-008.331.1+616-008.9]-074

В. В. Соколик, Т. Г. Перцева, Г. Х. Божко

ДИСЛИПИДЕМИЯ, УСИЛЕНИЕ ЛИПОЛИЗА И ИСТОЩЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕПАРИНА ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Лаборатория биохимии (зав. Г. Х. Божко) Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

Целью исследования явилось комплексное изучение внутрисосудистого липолиза, в том числе внепеченочной липопротеинлипазной и печеночной триглицеридлипазной активности сыворотки крови, и реактивности системы гепарина в условиях инсулинорезистентности. У больных артериальной гипертензией (14 человек), сахарным диабетом 2-го типа (16) и метаболическим синдромом (10) выявлены повышение липолитической активности сыворотки крови, триглицеридемия, липидемия (при сахарном диабете 2-го типа и метаболическом синдроме) и гипергликемия (при сахарном диабете 2-го типа) по сравнению с контролем (10 здоровых доноров). Обсуждается обусловленное избыточной секрецией внутриклеточного резервного гепарина в кровь высвобождение внепеченочной липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы в сосудистое русло в качестве одной из предпосылок увеличения фонового уровня липолитической активности при инсулинорезистентной патологии. Действие гепарина (50 ЕД на 1 мл сыворотки крови) и инсулина (2 ЕД на 1 мл сыворотки) *in vitro* на общую липопротеинлипазную активность не выявлено. Предполагается, что усиление внеклеточного липолиза и истощение системы эндогенного гепарина является следствием инсулинорезистентного состояния организма.

Ключевые слова: липолиз, гепарин, внепеченочная липопротеинлипаза, печеночная триглицеридлипаза, инсулинорезистентность.

The purpose of this investigation was to make a comprehensive study of intravascular lipolysis, including extrahepatic lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in the serum, and the responsiveness of the heparin system in insulin resistance. Patients with arterial hypertension (n = 14), type 2 diabetes mellitus (n = 16), or metabolic syndrome (n = 10) were found to have higher serum lipolytic activity, triglyceridemia, lipidemia (in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome) and hyperglycemia (in type 2 diabetes mellitus) than controls (10 healthy donors). Excessive blood intracellular reserve heparin secretion-induced release of extrahepatic lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase into the vascular bed as a prerequisite for increasing the baseline level of lipolytic activity in insulin resistance pathology is discussed. The effects of heparin (50 U/ml of serum) and insulin (2 U/ml of serum) on total lipoprotein lipase activity were not revealed in vitro. It is suggested that enhanced extracellular lipolysis and depleted endogenous heparin system result in the body's insulin resistance.

Key words: lipolysis, heparin, extrahepatic lipoprotein lipase, hepatic triglyceride lipase, insulin resistance.

Дислипидемия дифференцируют в составе таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД2) и метаболический синдром (МС) [3, 6]. Предполагается, что нарушения липидного обмена сопряжены с развитием инсулинорезистентности как системообразующего фактора данных патологий, поскольку инсулин в организме является общим регулятором обмена липидов и углеводов, особенно в постпрандиальном состоянии [12]. При нарушении биологической реакции инсулинзависимых тканей на инсулин отсутствует угнетающее действие этого гормона на высвобождение незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) из жировой ткани и липопротеинов очень низкой плотности из печени в постпрандиальном состоянии, формируется "липидная триада" (увеличение концентрации триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и преобладание мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности) в сыворотке крови натощак [8]. При этом изменения липидного спектра способствуют дальнейшему усилению инсулинорезистентности организма [2, 3]. В настоящее время нет однозначного мнения о влиянии гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на внутрисосудистый липолиз, поскольку авторы [6, 9, 15], пытаясь объяснить выявляемую "липидную триаду", рассуждают либо об угнетении, либо об усилении липопротеинлиполиза. Также наблюдаются противоречия при обсуждении гиполлипидемического влияния гликозаминогликанов, в частности нефракционированного гепарина и других его фармакологических форм, на уровень гипертриглицеридемии при СД2 [4, 19]. В то же время показано, что отдельные представители семейства гликозаминогликанов *in vivo* специфически взаимодействуют с липолитическими ферментами сыворотки крови: молекулы гепарансульфата играют роль мостиков между эндотелием капилляров и гепаринсвязывающими кластерами внепеченочной липопротеинлипазы (вЛПЛ) и печеночной триглицеридлипазы (пТГЛ), тогда как гепарин высвобождает эти энзимы в кровяное русло [18, 20].

Исследование посвящено изучению интенсивности внутрисосудистого липолиза (активности вЛПЛ и пТГЛ сыворотки крови) и реактивности системы эндогенного гепарина у больных АГ, СД2 и МС.

Материалы и методы

В исследование было включено 50 человек в возрасте 46–66 лет (средний возраст $56,3 \pm 5,5$ года). Сравнение метаболических показателей прово-

дили у здоровых лиц (контроль; 10 человек), пациентов с АГ (14), больных с АГ в сочетании с СД2 (16) и лиц с МС (10). В обследование включали только инсулинорезистентных больных, которым предварительно был поставлен диагноз в эндокринологических отделениях, с показателями индекса чувствительности к инсулину — QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) менее $0,331 \pm 0,011$ до назначения какой-либо терапии (гипотензивной, сахароснижающей или сосудистой); значение QUICKI у здоровых лиц составляло $0,382 \pm 0,008$, что соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину.

АГ диагностировали, если уровень систолического АД составлял 140 мм рт. ст. и выше, диастолического — 90 мм рт. ст. и выше у лиц, не получавших ранее гипотензивной терапии. Для оценки наличия ожирения рассчитывали индекс массы тела — ИМТ (в $\text{кг}/\text{м}^2$).

Состояние углеводного обмена оценивали по содержанию глюкозы в капиллярной крови натощак [14]. Для выявления нарушения толерантности к глюкозе применяли стандартный пероральный глюкозотолерантный тест. Нарушение толерантности к глюкозе обнаружили только у больных СД2: содержание глюкозы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы у них составляло $9,1 \pm 0,7$ ммоль/л; у больных других групп и здоровых лиц данный показатель был меньше 7,8 ммоль/л. Степень гликозилирования белков крови оценивали по содержанию гликозилированного гемоглобина (Hb A_{1c}) с помощью набора фирмы "Реагент" и выражали в микромолях фруктозы на 1 г Hb .

У больных с МС наблюдался целый комплекс нарушений: инсулинорезистентность, АГ, ожирение, дислипидемия, нарушения гемостаза.

В работе определяли содержание общего, свободного и внутриклеточного гепарина стандартным методом с тромбином [1].

Состояние липидного обмена характеризовали на основе определения в сыворотке крови содержания общих липидов с сульфопосфованилиновым реактивом [10], триглицеридов по цветной реакции с ацетилацетоном [10] и НЭЖК по цветной реакции с дифенилкарбазидом [13]. Общую липопротеинлипазную активность сыворотки крови определяли по методу R. Deckelbaum [17]. Для этого дополнительно получали постгепариновую сыворотку крови: стерильный раствор гепарина в дозе 50 ЕД на 1 кг массы тела вводили внутривенно и через 15 мин брали кровь, которая служила источником постгепариновой сыворотки. Образцы безгепариновой и постгепариновой сывороток крови замораживали и хранили при -20°C не более 10 сут до

использования. Активности липолитических ферментов (вЛПЛ и пТГЛ) определяли в безгепариновой (фоновый уровень, обусловленный свободной формой энзимов) и постгепариновой (постгепариновый уровень ферментативной активности, формирующийся в результате объединения свободной активности и связанной с эндотелием капилляров, но освобожденной в кровоток экзогенным гепарином, формами липолитических ферментов) сыворотках крови. Активность пТГЛ определяли в присутствии ингибитора вЛПЛ — 1 М NaCl (конечная концентрация в среде инкубации: 10% раствор альбумина на 0,7 М трис-HCl-буфере pH 8,2). По разности между величинами общей липопротеинлипазной активности и активности пТГЛ судили об активности вЛПЛ сыворотки крови. Значения общей липопротеинлипазной активности, а также активности пТГЛ и вЛПЛ выражали в наномолях НЭЖК, освободившихся из триглицеридов, за 1 с инкубации при 37°C в 1 л сыворотки крови: в нмоль/(с · л).

С целью выяснения действия гепарина и инсулина *in vitro* на общую липопротеинлипазную активность сыворотки крови гепарин вводили в безгепариновую сыворотку в минимальном объеме до конечной концентрации 50 ЕД на 1 мл сыворотки крови, инсулин — 2 ЕД на 1 мл сыворотки крови. Эффект гепарина и инсулина *in vitro* выражали в процентах по отношению к липолитической актив-

ности в присутствии физиологического раствора в объеме, эквивалентном объему исследуемых реагентов.

Полученные результаты обрабатывали статистически, достоверность различий между группами оценивали, используя *t*-критерий Фишера—Стьюдента, в отдельных случаях рассчитывали коэффициент *r*. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных больных избыточную массу тела ($131,6 \pm 17,3$ кг) имели больные с МС, тогда как в других группах (табл. 1) этот показатель значимо не отличался от такового в контроле ($81,1 \pm 8,1$ кг). Определение ИМТ дало возможность выявить тенденцию к развитию ожирения у больных АГ и СД2 и диагностировать ожирение у больных с МС (см. табл. 1). Биохимические проявления патологии липидного и углеводного обмена заключались в формировании липидемического состояния, триглицеридемии, повышении уровня Нб А_{1с} у больных СД2 и МС, а гипергликемией — только у больных СД2 (см. табл. 1). Обращает на себя внимание усиление отклонения от нормы показателей липидного и углеводного метаболизма в

Таблица 1

Антропометрические и метаболические показатели у здоровых лиц и больных АГ, СД2 и МС ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (<i>n</i> = 10) (1)	Больные			Достоверность различий
		АГ (<i>n</i> = 14) (2)	СД2 (<i>n</i> = 16) (3)	МС (<i>n</i> = 10) (4)	
Масса тела, кг	$81,1 \pm 8,06$	$80,1 \pm 8,73$	$80,1 \pm 8,33$	$131,6 \pm 17,28$	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,1$ $p_{1-4} = 0,03$
ИМТ, кг/м ²	$23,2 \pm 1,1$	$29,7 \pm 3,9$	$28,1 \pm 1,7$	$43,6 \pm 5,3$	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{1-4} = 0,02$
Глюкоза, ммоль/л	$4,7 \pm 0,42$	$4,6 \pm 0,24$	$9,0 \pm 0,68$	$5,8 \pm 0,45$	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,5$
Нб А _{1с} , мкмоль фруктозы на 1 г Нб	$5,3 \pm 0,88$	$3,9 \pm 0,62$	$7,6 \pm 0,25$	$13,7 \pm 0,55$	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{1-4} = 0,01$
Общие липиды, ммоль/л	$4,0 \pm 0,21$	$4,4 \pm 0,18$	$5,1 \pm 0,23$	$5,2 \pm 0,16$	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{1-4} = 0,03$
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,17$	$1,5 \pm 0,14$	$2,2 \pm 0,15$	$2,1 \pm 0,12$	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{1-4} = 0,03$
Общий гепарин, ЕД/мл	$0,61 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,04$	$p_{1-2} = 0,1$	$p_{1-3} = 0,03$ $p_{1-4} = 0,03$
Свободный гепарин, ЕД/мл	$0,34 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,1$ $p_{1-4} = 0,2$
Внутриклеточный резервный гепарин, ЕД/мл	$0,27 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,02$

Таблица 2

Липолитическая активность сыворотки крови (в нмоль/(с · л) при АГ, СД2 и МС ($M \pm m$))

Показатель	Уровень	Здоровые лица ($n = 10$) (1)	Больные			p
			АГ ($n = 14$) (2)	СД2 ($n = 16$) (3)	МС ($n = 10$) (4)	
Общая липопротеинлипазная активность	Фоновый	$3,8 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,3$	$9,4 \pm 0,3$	$p_{1-2,3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,001$
	Постгепариновый	$17,7 \pm 2,4$	$22,5 \pm 2,7$	$25,7 \pm 1,1$	$31,2 \pm 2,6$	$p_{1-2,3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,01$
Активность пТГЛ	Фоновый	$1,0 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,3$	$p_{1-2,3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,001$
	Постгепариновый	$6,6 \pm 0,3$	$10,9 \pm 1,3$	$10,8 \pm 1,4$	$18,8 \pm 1,3$	$p_{1-2,3} = 0,05$ $p_{1-4} = 0,03$
Активность вЛПЛ	Фоновый	$2,8 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,3$	$p_{1-2,3,4} = 0,01$
	Постгепариновый	$11,1 \pm 1,0$	$11,6 \pm 1,1$	$14,9 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,1$	$p_{1-2,3,4} = 0,1$

ряду АГ → СД2 → МС при сочетании 2 нарушений и более.

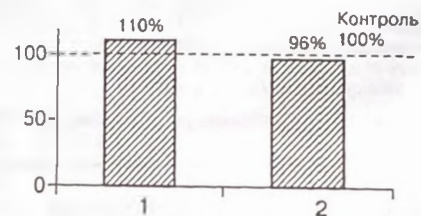
Изучение внутрисосудистого липолиза позволило выявить повышение фонового уровня общей липопротеинлипазной активности сыворотки крови у пациентов с указанными заболеваниями (табл. 2). Большой вклад в отмеченное увеличение вносит рост свободной формы липолитической активности пТГЛ по сравнению с вЛПЛ. Сопоставление фонового и постгепаринового уровней активности пТГЛ сыворотки крови у больных АГ, СД2 и ИМ позволяет предположить не только избыточное высвобождение данного фермента из связи с эндотелием капилляров, но и активацию молекул пТГЛ как в свободной, так и в связанной форме при этих патологиях. В работе Е. И. Соколова и Н. С. Перовой [15] есть указания на связь между развитием инсулинорезистентности и повышением именно активности пТГЛ сыворотки крови. Как видно из табл. 2, увеличение фонового уровня активности вЛПЛ обусловлено только перераспределением липолитической активности между свободной и связанной формами энзима без изменения общего, постгепаринового уровня.

Что же способствует избыточному высвобождению эндотелийсвязанных липолитических ферментов в сосудистое русло и активации внеклеточного липолиза у больных АГ, СД2 и МС? Установлено, что вЛПЛ и пТГЛ после внутриклеточного синтеза секретируются в просвет капилляров и с помощью гепарансульфатных мостиков электростатически удерживаются на эндотелии капилляров, где и реализуют каталитическую активность в отношении богатых триглицеридами липопротеинов [7]. Гепарин, обладая большим сродством к ферментам, чем гепарансульфат, высвобождает их в кровяное русло [5]. Предположили, что повышение фонового уровня липолитической активности сыворотки крови обусловлено избыточной секрецией гепарина и увеличением его содержания в крови больных АГ, СД2 и МС. Однако данные табл. 1, напротив, свидетельствуют о снижении в плазме крови содержания общего гепарина и отсутствии изменений в концентрации свободного гепарина при рассмотренных патологических состояниях по сравнению с контрольной группой.

Самой информативной в данном случае оказалась величина внутриклеточного резервного гепарина. Этот показатель коррелировал как с фоновым уровнем общей липопротеинлипазной активности сыворотки крови ($r = -0,95$; $p = 0,001$), так и со значением свободной формы активности пТГЛ ($r = -0,87$; $p = 0,001$) и вЛПЛ ($r = -0,97$; $p = 0,001$). Обнаруженное истощение внутриклеточных депо гепарина, видимо, обусловлено его избыточным выходом в кровяное русло и активным использованием в интенсификации внутрисосудистого липолиза в результате образования комплексов с пТГЛ и вЛПЛ.

В работе было изучено влияние гепарина и инсулина *in vitro* на общую липопротеинлипазную активность сыворотки крови. Данные, представленные на рисунке, свидетельствуют об отсутствии влияния гепарина и инсулина на интенсивность липолиза триглицеридов *in vitro*. Поэтому можно сделать вывод о том, что прямыми модуляторами пТГЛ и вЛПЛ эти соединения не являются.

В литературе по проблеме инсулинорезистентности обсуждается роль эндогенного гепарина в нейтрализации диabetогенного фактора крови, а также обеспечении полноценного функционирования инсулярной системы [11, 16]. Таким образом, истощение системы гепарина и активация внутрисосудистого липолиза могут являться одной из составляющих формирования инсулинорезистентного состояния организма, которое клинически манифестирует развитием АГ, СД2 и МС.



Общая липопротеинлипазная активность сыворотки крови при действии гепарина и инсулина *in vitro*.

По оси ординат — относительная величина общей липопротеинлипазной активности (%), по оси абсцисс: 1 — в присутствии гепарина, 2 — под воздействием инсулина. $p_1 = 0,14$, $p_2 = 0,2$.

Выводы

1. Дислипидемия при АГ, СД2 и МС характеризуется интенсификацией липолиза в результате увеличения фонового и постгепаринового уровня активности ЛПГЛ и ВЛПЛ сыворотки крови.

2. Гепарин и инсулин *in vitro* не влияют на общую липолитическую активность сыворотки крови.

3. Одним из факторов усиления липолиза при патологических состояниях, характеризующихся инсулинорезистентностью (АГ, СД2, МС), могут являться избыточная секреция внутриклеточного резервного гепарина в кровотоки и общее истощение системы этого гликозаминогликана.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. № 1429025, СССР. Способ определения гепарина в крови / Габитов С. З., Салихов И. Г., Лушникова Л. А. и др. — ВНИИПИ Гос. Комитета СССР по делам изобретений и открытий.
2. Ахметов А. С. // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 31—37.
3. Бойцов С. А., Голощапов А. В. // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 47—51.
4. Бондарь И. А., Климонтов В. В. // Пробл. эндокринол. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 29—34.
5. Бычков С. М. // Вопр. мед. химии. — 1981. — Т. 27, № 6. — С. 726—735.
6. Лоборджинидзе Л. М., Грацианский Н. А. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 35—40.
7. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липопротеидов и его нарушения. — СПб., 1999.
8. Коваленко А. Н. // Доктор. — 2002. — № 6. — С. 48—51.
9. Коваленко И. Г., Берштейн Л. М. // Вопр. мед. химии. — 1996. — Т. 42, № 1. — С. 3—9.
10. Колб В. Г., Камышинов В. С. Справочник по клинической химии. — Минск, 1982.
11. Кудряшов Б. А., Балаболкин М. И., Ульянов А. М. и др. // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 79—81.
12. Кузин А. И., Черединова М. А., Васильева А. А., Камерер О. В. // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 67—70.
13. Кучеренко Н. Е., Васильев А. Н. Липиды. — Киев, 1985.
14. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987. — С. 232.
15. Соколов Е. И., Перова Н. С. // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 16—20.
16. Ульянов А. М., Тарасов Ю. А. // Вопр. мед. химии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 149—154.
17. Deckelbaum R. L., Ramakrishnan R., Eisenberg S. // Biochemistry. — 1992. — Vol. 31. — P. 8544—8551.
18. De Swart C. A., Nijmeyer B., Andersson L. O. et al. // Blood. — 1984. — Vol. 63, N 4. — P. 836—842.
19. Gaddi A., Galetti C. // J. Int. Med. Res. — 1996. — Vol. 24, N 5. — P. 389—406.
20. Sendak R. A., Berryman D. E., Gellman G. et al. // J. Lipid Res. — 2000. — Vol. 41. — P. 260—268.

Поступила 03.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-008.64+616.5-002.828+616.45-008.64]-008.6-07:577.21

Е. М. Орлова¹, А. М. Букина², Е. Ю. Захарова², Э. С. Кузнецова¹, В. А. Петеркова¹

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА I-ГО ТИПА. РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

¹Институт детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН, ²Медико-генетический центр РАМН, Москва

Аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа (АПС-I) — редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ген, ответственный за развитие этого заболевания, назван геном AIRE и кодирует белок аутоиммунный регулятор, функция которого неизвестна. Заболевание чаще всего проявляется в детском возрасте. Типичными клиническими проявлениями являются хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность. Наличие 2 этих признаков является основанием для постановки клинического диагноза. Однако клинические проявления этого заболевания весьма полиморфны. Мы наблюдали 39 пациентов с установленным диагнозом АПС-I. С высокой частотой выявлена мутация R257X в гене AIRE. В 26% случаев клиническая картина является нетипичной, несмотря на наличие идентичной мутации R257X. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет диагностировать нетипичные случаи АПС-I.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность, кандидоз.

Autoimmune polyglandular syndrome type I (APS-I) is a rare monogenous disease with autosomal-recessive inheritance. The gene responsible for the development of this disease is designated as the gene AIRE and encodes for the protein autoimmune regulator whose function is unknown. The disease more frequently manifests itself in childhood. Its typical manifestations are chronic cutaneous and mucous candidiasis, hypoparathyroidism, and chronic adrenal insufficiency. The presence of 2 of these signs gives ground to establish its clinical diagnosis. However, the clinical manifestations of this disease are highly polymorphic. Thirty-nine patients with the established diagnosis of APS-I were followed up. There was a high frequency of R257X mutation in the gene AIRE. Its clinical picture is atypical in 26% of cases despite the presence of the identical R257X mutation. The molecular genetic diagnosis permits diagnosis of untypical cases of APS-I.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome of type I, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, candidiasis.

Аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа (АПС-I, кандидополлиэндокринный синдром, OMIM *240300) — уникальное заболевание аутоиммунной природы, в основе которого лежит нарушение структуры одного гена [1, 7].

Традиционно этот синдром характеризуется сочетанием гипопаратиреоза, кожно-слизистого кандидоза и первичной надпочечниковой недостаточности. Однако клиническая картина заболевания значительно разнообразнее и включает в себя ау-

тоиммунное поражение ряда эндокринных и неэндокринных органов [3].

Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание с относительно высокой частотой встречается в популяции иранских евреев (1:6000—9000), в финской популяции (1:25 000) и среди жителей Сардинии на севере Италии (1:14 000). Открытие в 1997 г. гена, ответственного за развитие АПС-1, является новой вехой в истории эндокринологии и иммунологии. Впервые была установлена моногенная природа аутоиммунного заболевания. Этот ген назван геном аутоиммунного регулятора (AIRE). Он локализован на длинном плече хромосомы 21 (21q22.3), состоит из 14 экзонов и преимущественно экспрессируется в тимусе. Локализация белка AIRE в клеточном ядре, наличие специфических ДНК-связывающих мотивов в его структуре указывают на то, что он относится к классу регуляторных белков, но пока не известно, в регуляции экспрессии какого гена (ов) он принимает участие [2, 6].

На сегодняшний день описано более 50 мутаций в гене AIRE, самыми распространенными являются R257X, 109del13, R139X. Эти мутации затрагивают области гена, ответственные за формирование ДНК-связывающих доменов [8].

Диагностика АПС-1 с использованием современных молекулярно-генетических методов значительно расширяет представления о клиническом разнообразии этого заболевания.

Материалы и методы

Условием для постановки клинического диагноза АПС-1 являлось наличие 2 из 3 основных признаков: гипопаратиреоза, хронического кожно-слизистого кандидоза (ХКСК), хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН). Если в семье пациента имелся больной АПС-1 первой степени родства, диагноз ставили при наличии одного из вышеуказанных признаков. В наше исследование мы также включили пациентов с изолированными ХКСК, гипопаратиреозом и первичной ХНН неустановленной этиологии.

Всем пациентам с целью активного выявления возможных признаков АПС-1 проводили стандартное обследование, включающее в себя анализ родословной, клинический осмотр, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (калий, натрий, кальций общий и ионизированный, фосфор, билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, общий белок, креатинин, мочевины), УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, гормональное обследование (определение уровня свТ₄, ТТГ, кортизола, АКТГ, активности ренина плазмы, содержания паратгормона). Для исключения наличия субклинической надпочечниковой недостаточности проводили стимуляционную пробу с АКТГ (синактен-депо). Для уточнения причины отставания в росте определяли костный возраст по методу Greulich-Pyle, уровень инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I) или СТГ на фоне стимуляционной пробы с клофелином. С целью выявления гипогонадизма определяли уровень ЛГ, ФСГ, эстрадиола или тестостерона. При наличии специальных показаний проводили дополни-

тельное обследование и лечение с привлечением других специалистов (гематологов, гепатологов, гастроэнтерологов, ортопедов, офтальмологов, иммунологов, дерматологов, невропатологов).

В Институте детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН с 2000 по 2004 г. диагноз АПС-1 был окончательно поставлен 39 пациентам (26 девочкам и 13 мальчикам). Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 2 до 16 лет.

Для подтверждения диагноза всем пациентам проводили молекулярно-генетический анализ гена AIRE путем исследования ядерной ДНК из лимфоцитов стандартными методами рестрикционного анализа, SSCP и прямого секвенирования (молекулярно-генетические исследования осуществляли в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического центра РАМН).

Результаты

Среди 39 пациентов, которым был окончательно поставлен диагноз АПС-1, только у 29 (74%) клинические проявления соответствовали общепринятым клиническим критериям, т. е. в клинической картине присутствовало 2 типичных признака, достаточных для клинической диагностики. В 72% случаев выявлен гипопаратиреоз, что у наблюдаемых нами пациентов оказалось самым частым проявлением, в 71% — ХКСК. При этом проявления кандидоза были весьма разнообразными по своему течению и степени поражения. У одних пациентов кандидоз имел тяжелое рецидивирующее течение, требующее постоянной системной противогрибковой терапии, у других — проявлялся только в виде онихомикоза и требовал исключительно местного лечения. Третьим по частоте проявлений признаком в нашем исследовании явилась первичная ХНН. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У 10 (26%) пациентов на момент постановки диагноза клиническая картина была нетипичной,

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с АПС-1

Признак	Число больных	
	абс.	%
ХКСК	27	71
Гипопаратиреоз	28	72
ХНН	22	56
Гипотиреоз	9	24
Сахарный диабет	5	13
Гипогонадотропный гипогонадизм	2	6
Мальабсорбция	7	18,4
Аутоиммунный гепатит	14	37
В ₁₂ -дефицитная анемия	4	10
Алопеция	8	21
Седые волосы	3	8
Витилиго	5	13
Птоз	2	6
Метафизарная дисплазия	3	8
Пигментная ретинопатия	3	8
Сухой кератит	3	8
Фиброма уха	1	3

Таблица 2

Нетипичная клиническая картина у больных АПС-1

Пациент	Возраст, годы	Основной признак	Дополнительные признаки	Мутации в гене AIRE
Е. С.	15	Гипопаратиреоз	Нет	R257X/R257X
А. М.	4	ХНН	Аутоиммунный гепатит	R257X/R257X
Е. П.	11	ХКСК	Алопеция, отставание в росте	R257X/R257X
Х. В.	15	Гипопаратиреоз	Мальабсорбция, аутоиммунный гепатит, метафизарная дисплазия коленных суставов, фиброма уха, отставание в росте и костном возрасте	R257X/?
Х. А.	15	Гипопаратиреоз	Седые волосы	R257X/?
Л. А.	4	ХКСК	Аутоиммунный гепатит	R257X/R257X
Е. Д.	10	Гипопаратиреоз	Пигментная дегенерация сетчатки	R257X/R257X
А. Э.	15	Гипопаратиреоз	Птоз, витилиго, пигментная дегенерация сетчатки, миопатия, сахарный диабет 1-го типа, гипергонадотропный гипогонадизм	R257X/R257X
З. Е.	2	ХКСК	Аутоиммунный гепатит, сахарный диабет 1-го типа	R257X/R257X
К. Е.	9	ХКСК	Алопеция, метафизарная дисплазия, мальабсорбция, резкое отставание в росте	R257X/R257X

учитывая описанные выше стандартные клинические критерии. Диагноз был поставлен на основании молекулярно-генетического исследования. У всех 10 пациентов присутствовал 1 из 3 основных признаков заболевания. В 5 случаях этот признак был представлен гипопаратиреозом, в 4 — ХКСК, у 1 пациента этой группы имелась только ХНН. В то же время у 9 пациентов наблюдалось сочетание с другими нарушениями аутоиммунной природы: алопецией, аутоиммунным гепатитом, витилиго, сахарным диабетом 1-го типа, мальабсорбцией, которые часто наблюдаются у пациентов с АПС-1.

Вместе с тем наблюдались и нетипичные для АПС-1 явления. У 3 обследованных были выявлены признаки метафизарной дисплазии, приведшей к инвалидизации у 1 из них, у 3 пациентов — пигментная дегенерация сетчатки, которая привела к слепоте у 2 из них. У 1 пациентки с изолированным гипопаратиреозом наблюдалось сочетание миопатии, птоза, распространенного витилиго и пигментной дегенерации сетчатки. При обследовании также установлены нарушение толерантности к углеводам и гипергонадотропный гипогонадизм.

У этих 10 пациентов с нетипичными клиническими проявлениями при молекулярно-генетическом исследовании выявлен дефект гена AIRE. У 8 пациентов диагноз не вызывает сомнения, так как у них была обнаружена типичная мутация R257X гена AIRE, приводящая к образованию стоп-кодона, в гомозиготном состоянии. У 2 сибсов эта мутация выявлена в гетерозиготном состоянии, однако молекулярно-генетический анализ методом прямого секвенирования еще не завершен. Учитывая клиническую картину и семейную форму заболевания, это исследование с высокой вероятностью обнаружит 2-ю мутацию у этих пациентов.

Клиническая характеристика и результаты молекулярно-генетического исследования у пациентов с нетипичными проявлениями АПС-1 представлены в табл. 2.

Обсуждение

На сегодняшний день существуют принятые во всем мире клинические критерии диагноза АПС-1: кандидоз, гипопаратиреоз и ХНН. Наличие 2 из 3

основных признаков является основанием для постановки диагноза. Однако клинические фенотипы при АПС-1 довольно гетерогенны и не исчерпываются только этими симптомами. У пациентов с АПС-1 встречается аутоиммунное поражение практически любой системы органов и тканей (см. табл. 1). Более того, комбинации симптомов, сроки их проявления и степень выраженности значительно варьируют.

В результате молекулярно-генетического анализа гена AIRE было выявлено, что у 67% обследованных имеется мутация R257X. На этом основании мы полагаем, что эта мутация часто встречается у российских пациентов. По данным литературы, мутация R257X является наиболее частой также в финской популяции [2].

Интересно, что при одинаковом характере проявления гена клиническая картина заболевания весьма полиморфна. Вероятно, это связано с функцией белка аутоиммунного регулятора, которая на сегодняшний день остается неясной.

Некоторые из признаков уже были описаны в литературе ранее как проявления АПС-1: аутоиммунный гепатит, сахарный диабет 1-го типа, мальабсорбция, алопеция, витилиго. Первыми проявлениями АПС-1 могут быть не только основные типичные клинические признаки (кандидоз, гипопаратиреоз, ХНН), но и более редкие. У 2 наблюдаемых нами пациентов заболевание манифестировало с явлений аутоиммунного гепатита, который протекал в тяжелой форме и не сопровождался на первых порах эндокринными нарушениями. Таким образом, пациенты с аутоиммунным гепатитом, который является достаточно редкой патологией, нуждаются в специфическом обследовании с учетом вероятности наличия патологии гена аутоиммунного регулятора и развития других проявлений АПС-1.

ХКСК, выявленный у 71% наблюдаемых нами пациентов, часто является единственным проявлением заболевания на протяжении многих лет. В таких случаях дети находятся под наблюдением врача-дерматолога или иммунолога и не попадают в поле зрения эндокринолога. Однако, с нашей точки зрения, наличие хронического кандидоза является поводом для более тщательного обследования,

включающего в себя и молекулярно-генетический анализ гена AIRE, с целью ранней диагностики и предотвращения развития других симптомов, в том числе надпочечниковой недостаточности, острая манифестация которой может стать для ребенка летальной.

В 3 случаях были выявлены признаки метафизарной дисплазии, которая, по данным литературы, не является характерным проявлением АПС-1. У 1 пациента выраженная метафизарная дисплазия определяла тяжесть состояния и привела к его инвалидизации. Роль белка аутоиммунного регулятора в формировании метафизарной дисплазии неясна, однако за последние годы было опубликовано несколько случаев сочетания АПС-1 с проявлениями метафизарной дисплазии [5].

У 3 пациентов была выявлена пигментная дегенерация сетчатки, что также, по данным литературы, нехарактерно для данного заболевания. У 2 пациентов дегенерация сетчатки привела к слепоте. В литературе мы не встретили описания пациентов с АПС-1 в сочетании с пигментной дегенерацией сетчатки, однако описаны ее формы, обусловленные аутоиммунным поражением сетчатки. Патогенез пигментной ретинопатии при АПС-1 требует дальнейшего изучения, однако можно предположить, что он также имеет аутоиммунную природу.

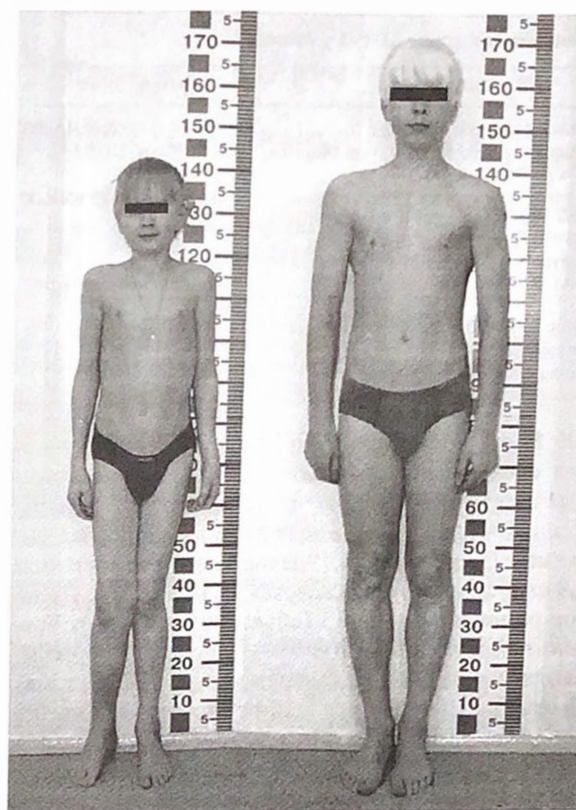
У 1 пациентки, которую длительно наблюдали с диагнозом изолированного гипопаратиреоза, были выявлены признаки миопатии в сочетании с птозом, пигментная дегенерация сетчатки, распространенное витилиго. Такое сочетание симптомов характерно для синдрома Кернса—Сейра [4]. В результате исследования митохондриальной ДНК патологии не выявлено. Анализ гена AIRE установил наличие мутации R257X в гомозиготном состоянии, характерной для АПС-1. При дальнейшем контрольном обследовании у пациентки были выявлены субклинический гипокортицизм, нарушение толерантности к углеводам, гипергонадотропный гипогонадизм. Описания сочетания АПС-1 с миопатией в литературе мы не встретили.

Таким образом, у 26% наблюдаемых нами пациентов клиническая картина заболевания не соответствовала существующим клиническим критериям. При этом данные молекулярно-генетического исследования гена, ответственного за развитие АПС-1, позволяют с уверенностью поставить этот диагноз.

Приводим подробное описание семейного случая заболевания с нетипичными клиническими проявлениями.

Два брата рождены от одного неродственного брака. При анализе родословной никаких наследственных особенностей не выявлено.

Старший брат В., 17 лет, родился от 1-й беременности, своевременных самостоятельных родов. Масса тела при рождении составила 3750 г, рост — 51 см. Раннее психомоторное и физическое развитие соответствовало возрастным нормативам. С 3,5 лет периодически стали возникать тонические судороги, боли в животе, пенообразный жидкий стул. Находился под наблюдением педиатра с диагнозом "целиакия", получал безглютеновую диету без положительного эффекта. С 5 лет отме-



Два брата с диагнозом АПС-1

Слева — сибс В., 17 лет, справа — сибс А., 15 лет.

чалось замедление темпов роста. В 9 лет ребенок был впервые обследован в детском отделении ЭНЦ РАМН. При обследовании диагностирован гипопаратиреоз на основании низкого уровня кальция, высокого уровня фосфора в крови, низкого уровня паратгормона (0,13 пг/мл при норме 8—76 пг/мл). Диагноз "целиакия" был исключен на основании отрицательного результата исследования антител к глиадину. SDS роста = -2,3, костный возраст соответствует 7,5 годам. Обнаружена фиброма левой ушной раковины. Уровень свТ₄, ТТГ, кортизола (базального и в пробе с АКТГ) в пределах нормы. Отмечалось транзиторное повышение уровня АЛТ до 66 Ед/л, АСТ до 63 Ед/л при отсутствии других клинических и лабораторных проявлений нарушения функции печени. Было назначено лечение: альфа-кальцидол по 2,5 мкг в сутки, препараты кальция. На фоне терапии нормализовался уровень кальция, состояние улучшилось, судороги не повторялись, отмечалась нормализация стула. В 11 лет повторно проходил обследование в детском отделении ЭНЦ РАМН. При обследовании SDS роста = -3,1, костный возраст соответствует 7,5 годам (не изменился по сравнению с предыдущим обследованием). Поддерживалась нормокальциемия на фоне терапии препаратами витамина D и кальция. Уровень свТ₄, ТТГ, кортизола (в пробе с АКТГ) сохранялся в пределах нормы. Отмечены повышение содержания АЛТ до 177 Ед/л, АСТ до

Таблица 3

Клиническая картина АПС-1 у сиблингов

Сибли В, 17 лет	Сибли А., 15 лет
Гипопаратиреоз с 3,5 лет	Гипопаратиреоз с 15 лет
Задержка роста с 5 лет (рост 142,5 см, SDS роста = -4,79)	Рост 168 см, SDS роста 0,4
Повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) с 9 лет (аутоиммунный гепатит?)	Витилиго, седые волосы
Нарушение стула по типу диареи до 7 лет (мальабсорбция?)	Удвоение левой почки, гидрокаликоз левой почки
Фиброма левой ушной раковины	—
Метафизарная дисплазия с 17 лет	—
Желчно-каменная болезнь	—

106 Ед/л, нормобилирубинемия. Пациент проходил обследование каждый год. Других эндокринных нарушений, проявлений кандидоза не обнаружено. В 17 лет при очередном плановом обследовании SDS роста = -4,79, скорость роста составила 1,8 см в год, костный возраст — 13,5 годам. Половое развитие: Таннер 3 (объем яичек 10 мл). Уровень соматомедина С (ИФР-1) в пределах нормальных значений (106,8 нг/мл при норме 37—539 нг/мл). Выявлены изменения в костях: расширение зон энхондрального окостенения в эпифизах лучевых и локтевых костей. Отмечены деформация коленных суставов, боли в ногах. Уровень АЛТ составил 73 Ед/л, АСТ — 90 Ед/л, при УЗИ обнаружены диффузные изменения паренхимы печени, желчно-каменная болезнь, СОЭ 27 мм/ч, уровень IgM, IgG, IgA в пределах нормы, антитела к α -LKM, ANA отсутствовали. Вероятно, у пациента имеет место аутоиммунный гепатит, который протекает без активного цитолиза и выраженной клинической симптоматики. Однако для постановки окончательного диагноза необходимо проведение биопсии печени. В настоящий момент обсуждается вопрос о необходимости морфологической верификации изменений печени у пациентов с субклиническим течением аутоиммунного гепатита и специфической терапии.

Младший брат А., 15 лет, родился от 2-й беременности, своевременных самостоятельных родов. При рождении масса тела составила 4500 г, рост — 54 см. Раннее психомоторное и физическое развитие протекало без особенностей. В 10—11 лет обратили внимание на 2 депигментированных пятна (витилиго) на руке, которые затем распространились по всему телу. В 13 лет стали седеть волосы. С 13,5 лет стали возникать приступы потери сознания без судорог несколько раз в день. В 14,5 лет впервые установлена гипокальциемия и назначена терапия препаратами витамина D и кальция (альфа-кальцидол и витрумкальций). При обследовании: рост 168 см, масса тела 58 кг, распространенное витилиго, седые волосы, видимые слизистые

оболочки чистые, ногти не изменены, Таннер 4 (объем яичек 15 мл). Костный возраст соответствует 15 годам. Биохимические показатели не изменены. Уровень свТ₄, ТТГ, кортизола (в пробе с АКГГ) в пределах нормы, содержание АЛТ, АСТ, билирубина, мочевины, креатинина в крови не изменено. Эхографические признаки хронического холецистита, удвоение левой почки, гидрокаликоз левой почки (см. рисунок). В табл. 3 суммированы клинические проявления АПС-1 у обоих братьев.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация R257X в гетерозиготном положении в гене AIRE. На основании клинической картины, семейного анамнеза, молекулярно-генетического анализа поставлен диагноз АПС-1.

Таким образом, при наличии одинаковых повреждений в гене имеется выраженный клинический полиморфизм относительно как возраста дебюта заболевания, так и характера проявлений.

Выводы

1. Клиническая картина АПС-1 у детей с установленной мутацией в гене AIRE полиморфна. В 74% случаев она представлена типичным сочетанием кожно-слизистого кандидоза с гипопаратиреозом и/или с ХНН, в 26% имеет место нетипичное клиническое течение.

2. В российской популяции наиболее часто мутацией в гене AIRE является мутация R257X. Не выявлено корреляции между генотипом и фенотипом.

3. Диагностика нетипичных случаев заболевания очень трудна. Для преодоления этих трудностей можно рекомендовать расширение клинических критериев диагностики АПС-1, внедрение молекулярно-генетического метода диагностики АПС-1 в широкую практику педиатра-эндокринолога; динамическое наблюдение за семьями пациентов с установленным диагнозом АПС-1, проведение сиблисам молекулярно-генетического анализа гена AIRE с целью ранней диагностики и своевременной коррекции нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahonen P. // Clin. Genet. — 1985. — Vol. 27. — P. 535—542.
2. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila I., Perheentupa J. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1829—1836.
3. Betterle C., Greggio N. A., Volpato M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1049—1055.
4. Harvey J. N., Barnett D. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1992. — Vol. 37. — P. 97—104.
5. Mar Harris, Oufae Kecha, Cheri Deal et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003.
6. Meyer G., Badenhop K. // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25, N 9. — P. 804—811.
7. Neufeld M., Maclaren N., Blizzard R. // Pediatr. Ann. — 1980. — Vol. 9. — P. 154—162.
8. Pradeep G. Kumar, Malini Laloraya, Cong-Yi Wang et al. // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, N 44.

Поступила 04.02.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 618.33-02:[618.3-06:616.154:577.175.44]-008.64-07

Э. П. Касаткина¹, Л. Н. Самсонова¹, В. Н. Ивахненко¹, Г. В. Ибрагимова², А. В. Рябых², Л. Л. Науменко³, Ю. А. Евдокимова⁴**ГЕСТАЦИОННАЯ ГИПОТИРОКСИНЕМИЯ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПОТОМСТВА¹**Кафедры ¹эндокринологии детского и подросткового возраста, ²медицинской радиологии, ³педиатрии, ⁴акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последиplomного образования, Москва

С целью изучения влияния гестационной гипотироксинемии на нейроинтеллектуальный прогноз детей 1-го года жизни, проживающих в условиях промышленного мегаполиса с легким дефицитом йода, у 13 детей от матерей с корригированной препаратами тиреоидных гормонов гестационной гипотироксинемией I триместра и у 10 детей от матерей с нормальным уровнем свободного тироксина проводили оценку когнитивных функций в возрасте 6, 9 и 12 мес с использованием шкалы психического развития "Гном".

Результаты исследования показали, что материнский уровень свободного тироксина на ранних сроках (5–9-я неделя) беременности достоверно коррелирует с коэффициентом психического развития детей в возрасте 6, 9 и 12 мес, т. е. является одним из факторов, определяющих нервно-психическое развитие потомства. При этом ранняя (не позднее 9-й недели) коррекция гестационной гипотироксинемии препаратами левотироксина в средней суточной дозе не менее 1,2 мкг/кг улучшает нейроинтеллектуальный прогноз потомства, повышая коэффициент психического развития детей на 1-м году жизни до 92–97 баллов, что соответствует показателям развития ментальных функций детей от матерей с нормальным уровнем тироксина.

Ключевые слова: материнская гипотироксинемия, беременность, тиреоидные гормоны, нервно-психическое развитие, когнитивные функции, щитовидная железа.

To study the impact of gestational hypothyroxinemia on the neurointellectual prognosis in infants living in an industrial megapolis who had mild-to-moderate iodine deficiency, the authors used a "Gnome" mental development scale to assess cognitive function in 13 babies born to mothers who had first-trimester gestational hypothyroxinemia corrected with thyroid hormonal preparations and in 10 babies born to mothers who had normal free thyroxine levels when the babies were 6, 9, and 12 months old.

The study indicated that the maternal level of free thyroxine in early (at weeks 5-9) pregnancy significantly correlated with the mental development index of babies at the age of 6, 9, and 12 months, i.e. it is one of the determinants of offspring's nervous and mental development. Moreover, early (not later than 9 weeks of pregnancy) correction of gestational hypothyroxinemia with levothyroxine in a mean daily dose of at least 1.2 µg/kg improves the prognosis of progeny's neurointellectual prognosis, by increasing the mental development index up to 92-97 scores in babies in the first year of life, which are consistent with that in babies born to mothers having normal thyroxine levels.

Key words: maternal hypothyroxinemia, pregnancy, thyroid hormones, nervous and mental development, cognitive functions, thyroid.

Беременность с ранних сроков сопровождается повышенной потребностью в гормонах щитовидной железы (ЩЖ) [3, 7]. Это обусловлено, с одной стороны, высоким уровнем обменных процессов во время беременности, с другой — трансплацентарным транспортом от матери к плоду тиреоидных гормонов (ТГ), которые необходимы для процессов эмбриогенеза, созревания всех органов и систем и в первую очередь для формирования и созревания центральной нервной системы ребенка [2, 6, 8]. Одновременно во время беременности за счет увеличивающейся потребности и повышенной почечной экскреции снижается содержание в циркуляции йода — структурного компонента ТГ. Кроме того, природный дефицит йода и антропогенные струмогенные факторы способствуют снижению функциональных возможностей ЩЖ у беременной, что может проявиться гестационной гипотироксинемией [5, 7, 10]. Впервые термин "гипотироксинемия беременных" использовали В. Ман и соавт. [10] для обозначения сниженной функциональной активности ЩЖ без клинических и нередко даже без типичных биохимических признаков гипотиреоза. Единственным лабораторным признаком неблагополучия в ЩЖ такой женщины был

низкий уровень циркулирующего в крови свободного тироксина (fT₄) — ниже 10-го перцентиля здоровых беременных при нормальных значениях тиреотропного гормона (ТТГ). Следует отметить, что данные гормональные показатели не противоречат друг другу, а отражают возможные особенности тиреоидного статуса женщин во время беременности. На сегодняшний день хорошо известно, что дополнительная стимуляция ЩЖ в условиях как природного дефицита йода, так и повышенного расхода йода (пубертат, беременность) приводит к увеличению продукции свободного трийодтиронина (fT₃), который и определяет нормальный, а не повышенный уровень ТТГ даже при наличии достаточно низких значений fT₄.

Возможность наличия подобной гипотироксинемии у беременной и ее роль в нарушении формирования плода широко обсуждаются в литературе, в том числе и в нашей периодической печати [2, 9–11]. G. Monge de Escobar и соавт. [11] в своих исследованиях показали, что ключевым фактором нарушения психомоторного развития ребенка является именно материнская гипотироксинемия, т. е. низкий уровень fT₄. Связь материнской гипотироксинемии I триместра беременности с низкими показателями нервно-психического развития (PDI) подтверждает и работа V. Pop и соавт. [12].

¹Работа выполнена при поддержке компании "Nycomed".

На сегодняшний день наиболее дискуссионными вопросами тиреоидологии, имеющими важное социальное значение, являются не только и не столько необходимость своевременной верификации и лечения гестационной гипотироксинемии (это положение на сегодняшний день не вызывает спора), сколько формирование среди женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, групп риска по развитию гестационной гипотироксинемии и терапевтическая тактика при данном состоянии (назначение препаратов йода или ТГ).

Все вышесказанное и определило цель исследования: оценить тиреоидный статус беременных, проживающих в условиях промышленного мегаполиса с легким дефицитом йода, и роль материнского fT_4 в формировании когнитивных функций потомства.

Материалы и методы

В 2001—2003 гг. обследовано 59 пар: беременные, составившие специально отобранную выборку с критериями включения — наличие или отсутствие эндемического зоба (средний возраст $27,56 \pm 6,23$ года), в отделении патологии беременности родильного дома № 72 и их дети в возрасте 6, 9 и 12 мес, находящиеся в Тушинской детской городской больнице Москвы. Тиреоидный статус исследовали у 24 женщин в I триместре беременности, у 35 — впервые только в III триместре беременности ввиду первичного осмотра этих женщин эндокринологом только на этих сроках гестации. Всем беременным определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на приборе "Roche Elecsys 1010" уровни ТТГ (референтные значения — $0,27\text{—}4,2$ мЕд/л), fT_4 (референтные значения — $12,0\text{—}22,0$ пмоль/л), fT_3 (референтные значения — $2,8\text{—}7,1$ пмоль/л). Антитела к тиреоидной пероксидазе — АТ-ТПО (референтные значения — $0\text{—}30$ МЕ/мл) исследовали иммуноферментным методом с помощью набора реактивов фирмы "Иммунотех" (Москва). Всем беременным проводили эхографию ЩЖ по традиционной методике на аппарате ACUSON128 X/P датчиком 7,5 МГц. Диффузный эндемический зоб (ДЭЗ) диагностировали при выявлении зоба (объем ЩЖ более 18 мл) средней эхогенности, мелкозернистой структуры тиреоидной ткани и при отсутствии повышения уровня АТ-ТПО в сыворотке крови, смешанный эндемический зоб (СЭЗ) — при выявлении тиромегалии и очаговой патологии диаметром до 10 мм на фоне неизменной тиреоидной ткани и при отсутствии повышения уровня АТ-ТПО в сыворотке крови. У всех детей оценивали данные перинатального анамнеза. В возрасте 6, 9 и 12 мес детей осматривал невропатолог. Для оценки когнитивных функций детей в возрасте 6, 9 и 12 мес использовали стандартизованную клинико-психологическую методику определения уровня нервно-психического развития с вычислением коэффициента психического развития (КПР) детей в возрасте до 3 лет "Гном" (Научный центр психического здоровья РАМН; Г. В. Козловская, А. В. Горюнова, Н. В. Римашевская), которая позволяет распределить об-

следованных детей по 3 группам психического здоровья: дети с КПР 90—110 баллов имеют нормальное нервно-психическое развитие; дети с КПР 80—89 баллов относятся к группе риска по задержке нервно-психического развития; дети с КПР ниже 80 баллов имеют задержку нервно-психического развития.

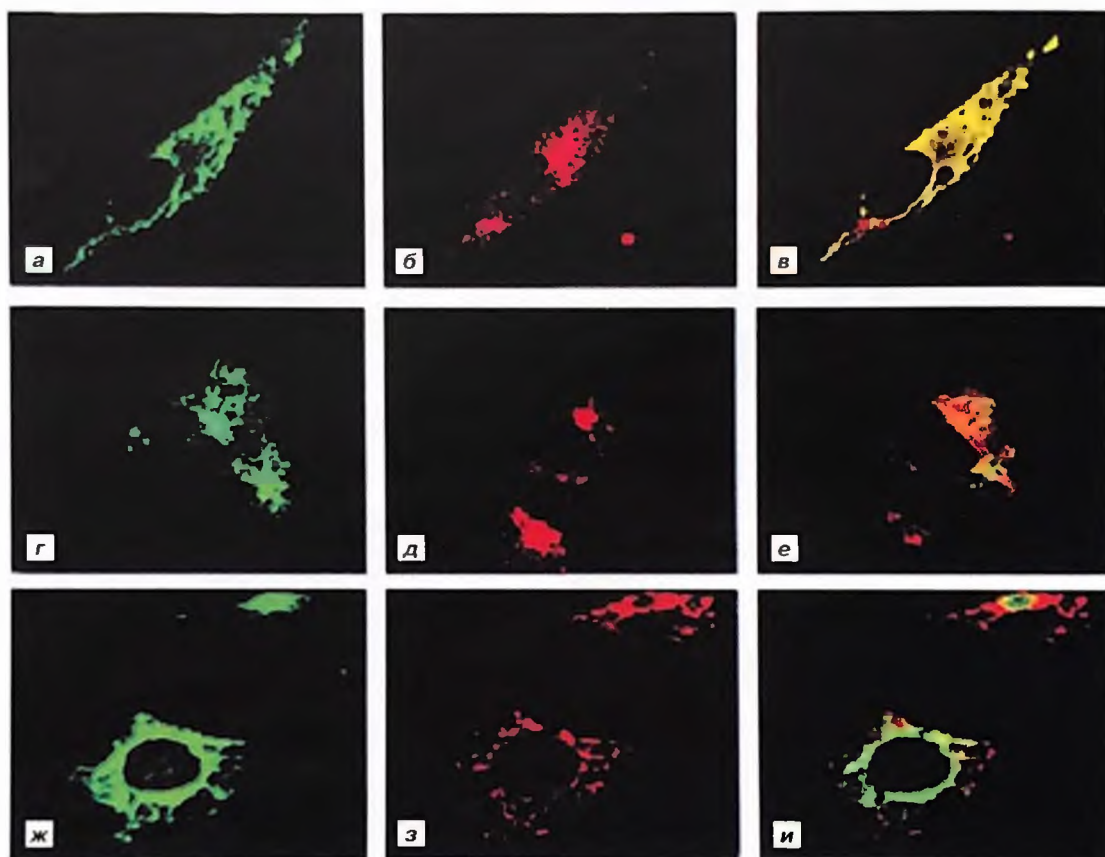
Результаты исследования обработаны с помощью программы BIOSTATISTIKA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill; перевод на русский язык — "Практика", 1998). Использовали критерий Фишера для сравнения относительных показателей, а также критерии Стьюдента и Манна—Уитни. Для оценки взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена с вычислением коэффициента корреляции (r). Данные в тексте представлены в виде $M \pm SD$ (M — средняя арифметическая; SD — среднеквадратическое отклонение) или Me (Me — медиана).

Результаты и их обсуждение

Анализ тиреоидного статуса беременных показал, что группа женщин, обследованных в I триместре беременности ($n = 24$), и группа женщин, обследованных впервые в III триместре беременности ($n = 35$), по распространенности (63 и 60% соответственно; $p = 1$), структуре (ДЭЗ/СЭЗ: 42%/21% и 46%/14% соответственно; $p = 0,709$) тиреоидной патологии и охвату йодной профилактикой (58 и 43% соответственно; $p = 0,295$) не различались. Гестационная гипотироксинемия I триместра беременности была диагностирована у 13 (среднее значение fT_4 $10,95 \pm 0,68$ пмоль/л, медиана ТТГ $1,25$ мЕд/л) из 24 женщин, явная гестационная гипотироксинемия III триместра беременности — у 17 (среднее значение fT_4 $10,78 \pm 1,31$ пмоль/л, медиана ТТГ $1,22$ мЕд/л) из 35 женщин. Таким образом, гестационная гипотироксинемия в нашей выборке у клинически и даже биохимически (при нормальном уровне ТТГ) эутиреоидных беременных, проживающих в условиях промышленного мегаполиса с легким природным дефицитом йода, встречалась с одинаковой частотой в I и III триместрах ($p = 0,792$). Однако обращает на себя внимание тот факт, что у беременных в III триместре значения fT_4 значительно ниже ($p = 0,024$), чем в I триместре. По-видимому, это можно объяснить, с одной стороны, верификацией тиреоидной патологии у беременных только на поздних сроках гестации и по этой причине отсутствием адекватной терапии, а с другой — имеет значение включение к III триместру дополнительных факторов, способствующих развитию гипотироксинемии (нарастание концентрации тироксинсвязывающего глобулина к III триместру беременности, трансплацентарный перенос йода и ТГ от матери к плоду и повышение активности плацентарной дейодиназы 3-го типа).

Анализ случаев ранней гестационной гипотироксинемии показал, что 5 из 13 женщин имели СЭЗ и получали препараты ТГ еще до беременности, развившаяся у них гестационная гипотироксинемия потребовала лишь коррекции дозы препарата. Из оставшихся 8 женщин к моменту верификации гестационной гипотироксинемии 5 беремен-

К ст. И. И. Дедова и соавт.



Анализ внутриклеточной локализации вольфрамина с использованием флюоресцентных антител [67].

Объяснения в тексте.

ных получали йодсодержащие препараты с профилактической целью в дозе 150–200 мкг/сут (4 женщины с ДЭЗ и 1 женщина без зоба) и 3 женщины с впервые верифицированным на этих сроках беременности ДЭЗ терапию не получали. Таким образом, у 1 женщины без зоба, получавшей пренатальную йодную профилактику, к моменту верификации гипотироксинемии еще не включились компенсаторно-приспособительные механизмы в виде формирования зоба, направленные на поддержание стойкого эутиреоза во время беременности. У остальных 7 женщин с зобом на фоне высокой потребности в ТГ во время беременности даже сформировавшийся зоб не позволил предупредить развитие гипотироксинемии.

Следует отметить, что в данном случае в генезе гестационной гипотироксинемии наряду с дефицитом йода можно обсуждать участие и антропогенных струмогенных факторов внешней среды, так как Москва является не только регионом с доказанным легким дефицитом йода, но в первую очередь промышленным мегаполисом, в котором ведущим фактором окружающей среды, оказывающим неблагоприятное влияние на здоровье населения, является загрязненный атмосферный воздух.

Содержание оксида углерода в атмосферном воздухе превышает ПДК (Государственный доклад о состоянии окружающей среды Москвы 1999, 2000 гг.). На сегодняшний день доказано, что повышенная концентрация оксида углерода в атмосферном воздухе как при дефиците йода, так и при его достаточном содержании в пищевом рационе дает струмогенный эффект посредством блокады ключевых ферментов биосинтеза ТГ. Все это дает основание полагать, что в таком промышленном мегаполисе, как Москва, оксид углерода может принимать участие в формировании гестационной гипотироксинемии, снижая эффективность использования йодсодержащих препаратов во время беременности [1, 4].

Как природный дефицит йода, так и антиэтиреоидный эффект антропогенных струмогенных факторов внешней среды в отсутствие адекватной терапевтической коррекции через пренатальную гипотироксинемию сначала у беременной, а затем и у плода может приводить к нарушению ментальных функций у потомства и, следовательно, снизить интеллектуальный потенциал населения, проживающего не только в йоддефицитных, но и в экологически неблагополучных регионах.

Роль материнского fT_4 на ранних сроках беременности в формировании интеллекта будущего потомства подтверждается и данными нашего исследования.

Так, в ходе наших исследований при проведении корреляционного анализа получена сильная прямая связь только между уровнем материнского fT_4 на 5–9-й неделе беременности и КПР детей в возрасте 6 мес ($r = 0,684$; $p = 0,020$), 9 мес ($r = 0,629$; $p = 0,038$) и 12 мес ($r = 0,708$; $p = 0,014$). В то же время не прослеживалось связи между уровнем материнского fT_4 на 33–40-й неделе беременности и КПР детей в возрасте 6 мес ($r = 0,477$; $p = 0,138$), а также между уровнем материнского ТТГ на 5–9-й неделе беременности и КПР детей в

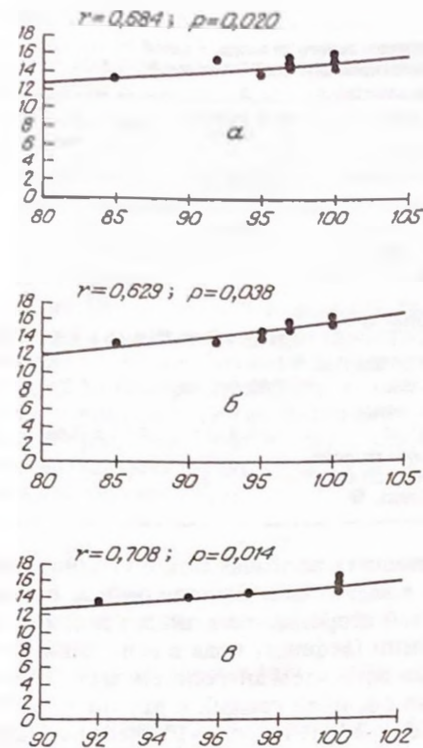


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь уровня материнского fT_4 на 5–9-й неделе беременности и КПР детей в возрасте 6 (а), 9 (б) и 12 (г) мес.

По осям ординат — уровень fT_4 (в пмоль/л); по осям абсцисс — КПР (в баллах).

возрасте 6 мес ($r = -0,4321$; $p = 0,2124$) и между уровнем материнского fT_4 и КПР детей в возрасте 6 мес ($r = 0,2057$; $p = 0,5686$) (рис. 1).

Таким образом, результаты исследования еще раз подтверждают, что именно уровень материнского fT_4 на ранних сроках (5–9-я неделя) беременности является одним из определяющих факторов формирования интеллекта будущего потомства.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что выявленная на ранних сроках беременности гипотироксинемия требует терапевтической коррекции.

Учитывая исключительную важность нормального уровня материнского fT_4 в I триместре беременности для формирования и созревания центральной нервной системы будущего ребенка и необходимость быстрой и эффективной коррекции гестационной гипотироксинемии, в нашем исследовании всем беременным, имеющим в I триместре низкий уровень fT_4 (среднее значение $10,95 \pm 0,68$ пмоль/л) при нормальном уровне ТТГ, начиная с 5–9-й недели беременности, назначали препараты ТГ в среднесуточной дозе 1,2 мкг на 1 кг массы тела, что привело к нормализации уровня материнского fT_4 (среднее значение $14,16 \pm 1,17$ пмоль/л; $p < 0,001$).

Целесообразность назначения препаратов ТГ беременным с гестационной гипотироксинемией (низкий уровень fT_4 при нормальном уровне ТТГ),

Таблица 1

Течение перинатального периода у детей от матерей с корригированной гипотироксинемией I триместра

Показатель	Дети от матерей с корригированной гипотироксинемией (n = 13)	Дети от матерей с нормальным уровнем fT ₄ (n = 10)	p
Отягощенное течение беременности, %	38	40	1
Отягощенное течение родов, %	23	30	1
Гестационный возраст, нед	39,58 ± 1,51	39,67 ± 0,86	0,868
Оценка по шкале Апгар I', баллы	7,82 ± 0,40	7,9 ± 0,32	0,611
Оценка по шкале Апгар 5', баллы	8,64 ± 0,51	8,78 ± 0,44	0,497
Осложненное течение раннего неонатального периода, %	36	30	1

проживающих в регионах легкого йодного дефицита, но экологически неблагополучных, определяется, с одной стороны, смешанным генезом гипотироксинемии (дефицит йода в сочетании с антитиреоидным эффектом антропогенных струмогенных факторов внешней среды), с другой — возможностью быстрой (в течение 7—10 дней) нормализации уровня fT₄, что, бесспорно, имеет значение для прогноза развития ментальных функций потомства.

В свою очередь терапия препаратами ТГ ранней материнской гипотироксинемии определила необходимость оценить прогноз развития ментальных функций у потомства женщин этой группы.

С этой целью проведен анализ перинатального анамнеза и психоневрологического статуса у 13 детей от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией I триместра и у 10 детей от ма-

терей с нормальным уровнем fT₄ на протяжении всей беременности.

Анализ перинатального периода показал, что исследуемые группы были паритетны по течению пре-, интра- и раннего неонатального периодов (табл. 1).

Анализ неврологического статуса выявил, что у 3 (23%) детей от матерей с корригированной препаратами ТГ гестационной гипотироксинемией и у 1 (10%) ребенка из контрольной группы имела место перинатальная энцефалопатия гипоксическо-ишемического генеза (p = 0,604). Таким образом, по частоте перинатальной энцефалопатии группа детей от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией не отличалась от группы детей от матерей с нормальным уровнем fT₄ на протяжении всей беременности.

Анализ развития когнитивных функций детей показал, что во всех анализируемых возрастах по средним КПР и показателям развития нервно-психических функций дети от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией I триместра беременности и дети от матерей с нормальным уровнем fT₄ не различались (табл. 2). К тому же по количеству детей с нормальным нервно-психическим развитием во всех анализируемых возрастах группы детей (6 мес — 54%, 9 мес — 77%, 12 мес — 92%) от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией I триместра беременности и детей (6 мес — 70%, 9 мес — 80%, 12 мес — 90%) от матерей с нормальным уровнем fT₄ не различались (рис. 2).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют об актуальности проблемы гестационной гипотироксинемии у беременных, проживающих в промышленном мегаполисе с легким дефицитом йода, и целесообразности коррекции препаратами ТГ гестационной гипотироксинемии на стадии клинического эутиреоза.

Таблица 2

Сравнительный анализ в возрасте 6, 9 и 12 мес КПР и развития 5 основных нервно-психических функций от матерей с корригированной гипотироксинемией I триместра (M ± SD)

Возраст детей, мес	Показатель, баллы	Дети от матерей с корригированной гипотироксинемией (n = 13)	Дети от матерей с нормальным уровнем fT ₄ (n = 10)	p
6	КПР	92,8 ± 6,79	94,81 ± 6,37	0,465
	Сенсорные функции	20	20	1
	Моторные функции	16,09 ± 4,37	18,18 ± 2,52	0,193
	Эмоционально-волевые функции	20	20	20
	Познавательные функции	17,27 ± 3,13	17,55 ± 2,73	0,825
9	Поведенческие функции	20	20	1
	КПР	93,4 ± 6,41	95,54 ± 6,15	0,415
	Сенсорные функции	20	20	1
	Моторные функции	16,36 ± 4,52	17,73 ± 4,10	0,462
	Эмоционально-волевые функции	20	20	20
12	Познавательные функции	17,91 ± 2,47	18,27 ± 2,10	0,703
	Поведенческие функции	20	20	1
	КПР	97,4 ± 4,54	97,82 ± 3,31	0,801
	Сенсорные функции	20	20	1
	Моторные функции	17,27 ± 3,43	19,09 ± 2,02	0,152
	Эмоционально-волевые функции	20	20	20
	Познавательные функции	18,91 ± 1,51	18,73 ± 1,85	0,800
	Поведенческие функции	20	20	1

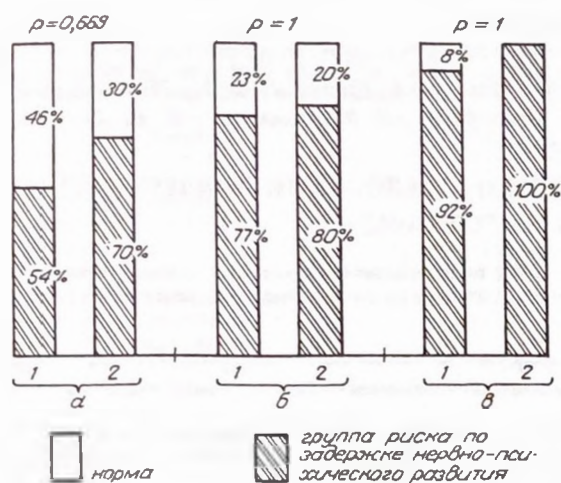


Рис. 2. Распределение детей и матерей с корригированной гипотироксинемией по группам нервно-психического здоровья в возрасте 6 (а), 9 (б) и 12 (в) мес.

1 — дети от матерей с корригированной препаратами ТГ гипотироксинемией, 2 — дети от матерей с нормальным уровнем Т₄.

Резюмируя, следует еще раз подчеркнуть, то актуальность данной проблемы определяется тем, что, с одной стороны, большинство регионов России являются не только йоддефицитными, но и экологически загрязненными, т. е. имеют дополнительные (антропогенные стромогены) факторы риска развития гестационной гипотироксинемии, с другой — негативным влиянием гестационной гипотироксинемии на формирование ментальных функций у потомства, что может снижать интеллектуальный потенциал населения в подобных регионах и, следовательно, в конечном итоге ухудшать прогноз экономического развития общества. Все вышеизложенное определяет необходимость не только своевременной верификации и коррекции гестационной гипотироксинемии препаратами ТГ, но в первую очередь разработки и внедрения мероприятий по ее профилактике. С целью профилактики гестационной гипотироксинемии следует предусмотреть не только индивидуальную йодную профилактику и скрининг тиреопатий у женщин репродуктивного возраста и беременных, но и разработку конкретных мероприятий в рамках региональных экологических программ, направленных на выявление и снижение уровня антропогенных стромогенных факторов внешней среды.

Выводы

1. В условиях промышленного мегаполиса с легким дефицитом йода имеет место угроза развития гестационной гипотироксинемии, начиная с I триместра беременности.

2. Материнский уровень Т₄ на ранних сроках (5–9-я неделя) беременности достоверно коррелирует с КПР детей в возрасте 6, 9 и 12 мес, т. е. является одним из факторов, определяющих нервно-психическое развитие потомства.

3. Ранняя (не позднее 9-й недели) коррекция гестационной гипотироксинемии препаратами левотироксина в средней суточной дозе не менее 1,2 мкг/кг улучшает нейроинтеллектуальный прогноз потомства, повышая КПР детей на 1-м году жизни до 92–97 баллов, что соответствует показателям развития ментальных функций детей от матерей с нормальным уровнем Т₄.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайтан Э. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Браверманна; пер. с англ. — М., 2000. — С. 359–377.
2. Касаткина Э. П. // Лечащий врач. — 2003. — № 2. — С. 24–28.
3. Фадеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А. // Клин. тиреолог. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 17–32.
4. Чупрун В. Ф. Гигиеническая оценка роли оксида углерода и генетических факторов в этиологии эндемического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984.
5. Delange F. // Proc. Nutr. Soc. — 2000. — Vol. 59, N 1. — P. 75–79.
6. Glinioer D., Delange F. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 871–887.
7. Glinioer D. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 5. — P. 471–481.
8. Glinioer D. // Horm. Res. — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 109–114.
9. Klein R. Z., Sargent J. D., Larsen P. R. et al. // J. Med. Screen. — 2001. — Vol. 8, N 1. — P. 18–20.
10. Man B. E. // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. — 1972. — Vol. 3. — P. 203–225.
11. Morreale de Escobar G., Obregyn M. J., Escobar del Rey F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 11. — P. 3975–3977.
12. Pop V. J., Kuijpest J. L., Baar A. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50, N 2. — P. 149–155.

Поступила 17.09.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616-008.921.5-008.64-036.21-07

И. И. Дедов¹, Г. А. Мельниченко¹, В. А. Петеркова¹, Е. А. Трошина¹, Ф. М. Абдулхабирова¹, Н. В. Мазурина¹, Н. М. Платонова¹, С. Р. Кавтарадзе¹, Е. Ю. Полякова¹, Ж. Д. Кичикова¹, М. И. Арбузова¹, А. О. Жуков², С. И. Соловьева¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАМКАХ ПРОЕКТА "ТИРОМОБИЛЬ"¹

¹ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, ²Центр по профилактике и лечению йоддефицитных заболеваний МЗ и СР РФ на базе ЭНЦ РАМН, ³кафедра психиатрии и медицинской психологии (зав. — проф. Н. Н. Иванец) ММА им. И. М. Сеченова

В Российской Федерации практически нет территорий, население которых не подвергалось бы риску развития йоддефицитных заболеваний.

В течение 2003 г. нами были проведены эпидемиологические исследования йоддефицитных заболеваний в рамках проекта "Тиромобиль" при поддержке фармацевтической компании "Никомед" в 12 регионах Российской Федерации. Всего были обследованы 2673 человека. Согласно рекомендациям ВОЗ, в исследование были включены дети допубертатного возраста — от 8 до 11 лет. Обследование включало клинический осмотр, ультразвуковое исследование щитовидной железы, сбор мочи для определения йодурии, тесты на интеллектуальное развитие, качественное определение наличия в поваренной соли йода. Согласно полученным результатам исследования, в большинстве регионов напряженность зобной эндемии соответствовала уровню йодной недостаточности, которая находилась в диапазоне легкой степени йодного дефицита, за исключением отдельных районов Волгоградской, Астраханской и Нижегородской областей, где медиана йодурии у школьников соответствует тяжелому йодному дефициту.

Результаты проведенных исследований показали, что употребление населением йодированной соли не соответствует рекомендациям международных экспертных организаций.

Снижение показателя IQ на 11—18% было выявлено при тестировании детей практически во всех обследованных районах. Согласно стратегии ликвидации йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации, рекомендуется для массовой профилактики использовать йодированную поваренную соль, для групповой и индивидуальной — фармакологические препараты с физиологической дозой йода.

Ключевые слова: зоб, йодный дефицит, IQ.

In the Russian Federation, there are virtually all areas whose population is at risk for iodine-deficiency disorders.

During 2003, we made epidemiological studies of iodine-deficiency disorders within the framework of the Thyromobile project supported by the pharmaceutical company "Nycomed" in 12 regions of the Russian Federation. A total of 2673 individuals were examined. According to the WHO recommendations, the study covered prepubescent children aged 8 to 11 years. It involved physical examination, thyroid ultrasound study, blood sampling for ioduria, intelligence test, and sodium chloride iodine assay.

The findings indicated that the tension of goiter endemia corresponded to the level of iodine deficiency, which was in the range of mild iodine deficiency, in most regions other than some districts of the Volgograd, Astrakhan, Nizhni Novgorod regions where the median of ioduria in schoolchildren corresponded severe iodine deficiency.

The studies indicated that the population's use of iodinated salt is not up to the recommendations of international expert organizations. Intelligence tests revealed an 11–18% IQ decrease in children from virtually all study areas. According to the strategy of iodine deficiency control in the Russian Federation, it is advisable to use iodinated salt for mass prevention and drugs containing a physiological dose of iodine for group and individual prevention.

Key words: goiter, iodine deficiency, IQ.

Популяционные исследования, проведенные сотрудниками Эндокринологического научного центра РАМН с 1991 по 2001 г., показали, что в Российской Федерации практически нет территорий, население которых не подвергалось бы риску развития йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) [1, 2]. В середине 90-х годов в России появились нормативные документы, касающиеся мероприятий по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода, с 1997 по 2000 г. резко увеличилось производство йодированной соли, соответствующей современным стандартам качества. Однако, по данным социологических исследований, проведенных в 2001 г., только около 20% российских семей постоянно использовали йодированную соль [3].

Основная задача профилактических мероприятий — обеспечить оптимальный уровень потребления йода населением: 90 мкг в день в возрасте 0—59 мес, 120 мкг в день в 6—12 лет, 150 мкг в день для подростков и взрослых и 200 мкг в день для беременных и кормящих женщин [2]. Обязательным условием эффективности программ профилактики является мониторинг, включающий в себя, согласно рекомендациям ВОЗ, не только оценку экскреции йода с мочой и частоты зоба у школьников, но и определение процента домашних хозяйств, использующих йодированную соль [7, 9] (табл. 1).

Начиная с 2003 г. в России реализуется совместный проект ЭНЦ РАМН (Центр по йоддефицитным заболеваниям МЗ и СР РФ на базе ЭНЦ РАМН) и скандинавской фармацевтической компании "Никомед" "Тиромобиль". "Тиромобиль" — это аналог европейской программы по изучению йодного дефицита в различных регионах мира, известной в России как "Программа профилактики заболеваний щитовидной железы".

¹Авторы выражают огромную признательность президенту представительства фармацевтической компании "Никомед" в РФ г-ну Йостейну Девидсену и менеджеру компании Ирине Федак, а также заведующему биохимической лабораторией ЭНЦ РАМН А. В. Ильину.

Таблица 1

Критерии эффективности программ профилактики ЙДЗ путем всеобщего йодирования соли (ВОЗ, ЮНИСЕФ, Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями, 2001 г. [9]).

Показатель	Цель
Процент домашних хозяйств, употребляющих йодированную соль	> 90%
Экскреция йода с мочой:	
медиана	100–199 мкг/л
доля образцов с концентрацией < 100 мкг/л	< 50%
доля образцов с концентрацией < 50 мкг/л	< 20%
Частота зоба у школьников	< 5%
Частота повышения уровня ТТГ у новорожденных > 5 мЕд/л	< 3%

Целью эпидемиологических исследований, проведенных в 2003 г. в рамках проекта "Тиромобиль", было изучение ситуации, сложившейся после начала реализации мероприятий по профилактике ЙДЗ в РФ.

Материалы и методы

В 2003 г. эпидемиологические исследования в рамках проекта "Тиромобиль" были проведены в 12 регионах Российской Федерации, всего было обследовано 2673 человека. Районы для проведения исследования в каждом регионе предварительно отобраны местными органами управления здравоохранением. Данные о числе обследованных на каждой территории суммированы в табл. 2.

В каждом регионе были проведены стандартизированные исследования по протоколу, разработанному ICC IDD, ЮНИСЕФ, ВОЗ. Согласно рекомендациям ВОЗ, обследования проводили на базе школ, в исследование включали детей допубертатного возраста (8–11 лет). В работе использовали специально оборудованную установку на базе микроавтобуса "Тиромобиль", которая позволяет осуществить комплексное обследование до 80 человек в сутки, включая УЗИ щитовидной железы и пункционную биопсию.

Применяли следующие методы исследования.

1. Клинический осмотр, включающий в себя оценку физического развития (измерение роста и массы тела).

2. Пальпация щитовидной железы. Для оценки степени увеличения щитовидной железы использовали классификацию, рекомендованную ВОЗ (2001 г.) [4, 9].

3. УЗИ щитовидной железы с использованием портативного сканера LOGIC 100 с датчиком 7,5 мГц. Объем щитовидной железы у детей оценивали с учетом пола и площади поверхности тела ребенка (F. Delange и соавт., 1997).

4. Сбор мочи для определения йодурии проводили в одноразовые стаканчики с обязательным исключением попадания паров йода в обследуемые образцы. Определение содержания йода в моче осуществляли колориметрическим методом в биохимической лаборатории (зав. А. В. Ильин) ЭНЦ РАМН. Концентрацию йода в моче выражали в микрограммах на литр.

5. Тесты на интеллект (Culture Fair Intelligence Test—CFIT), модификация CF2A (для детей 8–12 лет) проведены у 150 детей.

6. Качественное определение наличия в поваренной соли йода проводили методом пятна (Dustin and Ecoffey, 1978) [6].

Оценку результатов исследования проводили с учетом критериев ВОЗ (табл. 3).

Результаты

Частота зоба у детей. За частоту зоба в популяции принимали все случаи, когда фактический объем щитовидной железы превышал верхнюю границу нормы (97-й перцентиль), рассчитанную с учетом площади поверхности тела. В ряде регионов (Волгоградская, Нижегородская области) частоту зоба у детей оценивали только по данным пальпаторного обследования (табл. 4).

Экскреция йода с мочой. При оценке тяжести йодной недостаточности учитывали показатели медианы и частотного распределения концентрации йода в моче. Во всех обследованных регионах уровень экскреции йода с мочой свидетельствовал о легкой или средней степени йодной недостаточности. В Астраханской, Волгоградской и Нижегородской областях были выявлены отдельные районы, где медиана йодурии соответствовала тяжелой степени йодного дефицита (табл. 5; см. рисунок).

Результаты тестирования. Снижение индекса интеллектуального развития (IQ) на 11–18% было

Таблица 2

Региональные исследования в рамках проекта "Тиромобиль"

Регион	Обследованные районы	Число обследованных
Астраханская область	Астрахань	252
Волгоградская область	Фроловский, Калачевский, Городищенский, Ленинский районы	250
Краснодарский край	Динской, Северный, Апшеронский районы	249
Мурманская область	Кандалакша, Умба, Мончегорск, Оленегорск, Североморск	262
Республика Коми	Воркута, Варгаторский район, г. Печора	262
Нижегородская область	Шахунский, Уренский, Тоншаевский, Тонкинский, Шарангинский районы	248
Республика Татарстан	Казань, Набережные Челны, Агрыз	224
Республика Удмуртия	Ижевск	100
Республика Чувашия	Чебоксары	106
Пензенская область	Пенза	101
Московская область	Мытищи, Подольск, Егорьевск, Коломна	365
Свердловская область	Серов, Краснотурьинск, Карпинск, Верхотурье, Североуральск	254

Таблица 3

Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного дефицита

Критерий	Степень тяжести йодного дефицита			
	отсутст- вие	легкая	средняя	тяжелая
Частота зоба у школьников (пальпация или УЗИ), %	< 5	5—19,9	20—29,9	> 30
Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	> 100	50—99	20—49	< 20
Частота уровня ТТГ > 5 мЕд/л при неонатальном скрининге, %	< 3	3—19,9	20—39,9	> 40

выявлено при тестировании детей практически во всех обследованных районах. Значения этого показателя по результатам тестирования колебались в пределах 82—90, тогда как его оптимальное значение составляет 95—105. Результаты тестирования суммированы в табл. 6.

Исследование наличия йода в соли. Исследования, проводимые на базе школ, позволяют также определить процент домашних хозяйств, использующих йодированную соль. Для оценки этого показателя были исследованы пробы поваренной соли, используемой в семьях обследованных детей. Результаты анализа представлены в табл. 7.

Таблица 4

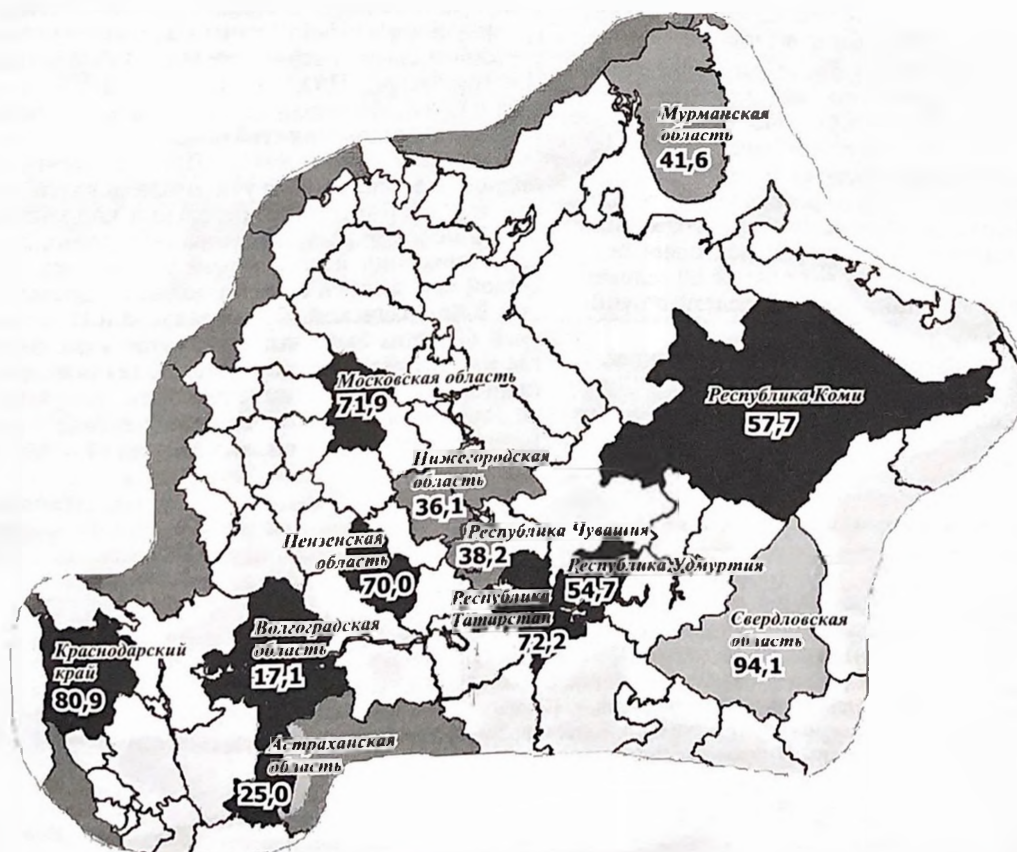
Частота зоба у детей

Регион	Частота зоба, %	
	по данным пальпации	по данным УЗИ
Краснодарский край	9,1—35,3	0—8,1
Астраханская область	14,6—29,2	17,5—42,6
Волгоградская область	5,2—9,7	—
Республика Коми	17—22	17,0—21,9
Мурманская область	17,5	3,9—22
Нижегородская область	14—29	—
Республика Удмуртия	4	5
Республика Татарстан	10,2	4,6—11,5
Республика Чувашия	5,6	8,4
Пенза	6	6
Московская область	—	6,7—11,5
Свердловская область	12—36	2—77

Обсуждение

Обследование, проведенное сотрудниками ЭНЦ РАМН в рамках международного проекта "Тиромобиль" при поддержке фирмы "Никомед", позволило охарактеризовать современное состояние проблемы йодного дефицита в РФ.

Согласно полученным результатам исследования, ни в одной из обследованных областей йодная обеспеченность населения не соответствует нор-



Показатели медианы йодурии (в мкг/л) в регионах РФ, обследованных в рамках проекта "Тиромобиль" в 2003

Таблица 5

Реальная экскреция йода в обследованных районах

Регион	Разброс значений медианы концентрации йода в моче в различных районах	Медиана концентрации йода в моче
	мкг/л	
Астрахань	18,8—32,2	25,0
Волгоградская область	8,4—64,8	17,1
Краснодарский край	33,7—129	80,9
Мурманская область	34,7—68,4	41,6
Республика Коми	42,6—84,3	57,7
Нижегородская область	12—70,5	36,1
Республика Татарстан	46,9—88,9	72,2
Республика Удмуртия	54,7	54,7
Республика Чувашия	38,2	38,2
Пенза	70,0	70,0
Московская область	58,8—77	71,9
Свердловская область	36,9—127,4	94,1

мальному уровню. В Волгоградской, Астраханской и Нижегородской областях имеются отдельные районы, где медиана йодурии у школьников соответствует тяжелому йодному дефициту.

Судить об исходной тяжести дефицита йода необходимо на основании как минимум 2 показателей. Как правило, это распространенность зоба в популяции и концентрация йода в моче. В том случае, если в регионе уже проводятся мероприятия по йодной профилактике, для оценки их эффективности достаточно оценивать уровень экскреции йода с мочой и учитывать количество домашних хозяйств, использующих в питании йодированную соль [4, 9].

В большинстве регионов РФ проводятся те или иные профилактические мероприятия: часть населения употребляет йодированную соль, в ряде регионов в продаже имеются йодированные продукты питания и т. д. Поэтому при анализе результатов исследования в первую очередь учитывали данные экскреции йода с мочой. Этот показатель является высокочувствительным, быстро реагирует на изменения в потреблении йода и поэтому имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики ИДЗ.

Таблица 6

Результаты оценки интеллекта с помощью теста Кеттелла (модификация CFZA)

Регион	Число обследованных детей	Значения IQ
Астрахань	104	76,7—88,94
Волгоградская область	37	88,96—100,57
Краснодарский край	155	83,47—84,92
Мурманская область	129	88,25—92,75
Нижегородская область	245	80,05—90,04
Республика Татарстан	180	77,04—88,19
Республика Чувашия	102	82,26—92,58
Республика Удмуртия	71	80,85—90,46
Пенза	74	85,43—92,59
Московская область	249	84,13—90,69
Свердловская область	178	81,96—95,32

Таблица 7

Доля населения, употребляющего йодированную соль, в обследованных регионах

Регион	Число исследованных образцов	Доля домашних хозяйств, употребляющих йодированную соль, %
Астрахань	95	6,3
Волгоградская область	394	11,6
Краснодарский край	171	12,3
Республика Коми	150	43
Нижегородская область	245	10,6
Республика Татарстан	437	79,4
Республика Чувашия	256	11
Республика Удмуртия	248	39,7
Пенза	251	7
Московская область	309	44,3
Свердловская область	254	39,3

Изменения объема щитовидной железы, как правило, связаны с уровнем поступления йода в организм, однако изменение объема железы в ответ на изменившееся потребление йода происходит в течение нескольких месяцев или даже нескольких лет. На степень увеличения щитовидной железы оказывают влияние степень йодного дефицита, длительность проживания в условиях нехватки йода, профилактические мероприятия, пол, возраст и т. д. [7].

Если в регионе уже проводятся мероприятия, направленные на профилактику ИДЗ, то исследование объема щитовидной железы для оценки текущей ситуации становится малоинформативным. Распространенность зоба отражает уровень потребления йода в предшествующие годы, а не в момент проведения исследования. Определение частоты зоба в популяции имеет определенное значение для оценки степени тяжести йодного дефицита, которую проводят до начала профилактики мероприятий.

В настоящее время общепринятые стандарты объема щитовидной железы у детей отсутствуют, что вызывает определенные разногласия при трактовке результатов. В данной работе использовали нормативные показатели объема щитовидной железы у детей для эпидемиологических исследований, предложенные ВОЗ и Международным советом по контролю за йоддефицитными заболеваниями в 1997 г. [4].

Результаты проведенных исследований подтверждают вполне очевидную корреляционную взаимосвязь между процентом домашних хозяйств, использующих йодированную соль, и уровнем экскреции йода в популяции [8]. К сожалению, употребление населением йодированной соли не соответствует рекомендациям международных экспертных организаций, лишь в одном из обследованных регионов доля домашних хозяйств, использующих йодированную соль, превысила 50%.

По данным многочисленных исследований показатели умственного развития населения, проживающего в условиях йодного дефицита, снижаются в среднем на 10—15%, что негативно отражается на социально-экономическом развитии страны. В условиях умеренной и даже легкой йодной недоста-

точности основное значение на уровне популяции приобретают субклинические нарушения интеллектуального развития, причем риску развития таких форм психоинтеллектуальной недостаточности подвергается практически все население [5]. Однако дефицит йода является лишь одним из множества факторов, влияющих на психическое развитие ребенка.

При анализе результатов скринингового обследования можно лишь констатировать факт снижения уровня IQ по сравнению с оптимальным показателем, что в определенной степени может быть связано с неблагоприятными социальными условиями, хроническими соматическими заболеваниями, недостаточном потреблении витаминов, белков и т. д.

Хорошо известно, что уже сформировавшиеся изменения нервной системы, вызванные дефицитом йода на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, являются необратимыми и практически не поддаются лечению. Поэтому восполнение дефицита йода, к сожалению, не позволяет скорректировать проявления психоинтеллектуальной недостаточности у детей школьного возраста, выросших в условиях йодной недостаточности. Однако своевременные профилактические мероприятия позволяют предотвратить все ИДЗ, в том числе и нарушения развития мозга. Поэтому

группы населения, которые в первую очередь подвергаются риску развития наиболее тяжелых ИДЗ, требуют особого внимания. Такими группами являются женщины в период беременности и грудного вскармливания, а также новорожденные и дети до 3 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: Метод. пособие. — М., 1999.
2. Йодированная соль в России: знания, отношения и опыт потребления. — М., 2001.
3. Йоддефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002.
4. Свириденко Н. Ю., Герасимов Г. А., Свяховская И. В. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли: Метод. указания. — М., 2001.
5. Delange F. // Postgrad. Med. J. — 2001. — Vol. 77. — P. 217–220.
6. UNICEF, PAMM, MI, ICCIDD, WHO. Monitoring Universal Salt Iodization Programmes. — 1995.
7. WHO, UNICEF and ICCIDD. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Through Salt Iodization. — Geneva, 1994.
8. WHO, UNICEF and ICCIDD. Progress Towards the Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD). — Geneva, 1999.
9. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. — Geneva, 2001.

Поступила 29.09.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-092.18-073.432.1-076.4

Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина, Н. В. Галкина, И. Т. Мартирисян

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ МОСКВЫ

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

Для оценки распространенности и структуры тиреоидной патологии в Москве — территории с легким йодным дефицитом — за 14 мес было обследовано 1103 человека (из них 1004 женщины, 99 — мужчины) в случайной выборке. Возраст обследуемых лиц колебался от 17 до 80 лет, средний возраст составил 36,7 года ($\pm 14,05$); медиана 37 лет. Обследование включало в себя: клинический осмотр с пальпацией щитовидной железы, краткий сбор анамнеза и ультразвуковое исследование щитовидной железы на портативном аппарате "Mysono" с линейным датчиком 7,5 МГц в режиме реального времени. Среди обследованных лиц эхографические признаки тех или иных изменений щитовидной железы были выявлены в 36% случаев. Наиболее часто встречающейся патологией являлись фокальные изменения ткани щитовидной железы, распространенность которых составила 12,4%. С несколько меньшей частотой встречались узловые образования щитовидной железы — 10,5%. Из них на долю узлового зоба приходится 6%, а многоузлового зоба — 4,5%. Третья группа изменений представлена диффузным снижением эхогенности тиреоидной ткани — 9%. Еще реже выявлялся диффузный зоб, частота которого составила 5%. Небольшой процент обследованных (0,1%) имели в анамнезе операции по поводу того или иного заболевания щитовидной железы.

Ключевые слова: структурные изменения щитовидной железы, скрининговое ультразвуковое обследование.

To assess the prevalence and pattern of thyroid disease in Moscow, a mild iodine-deficiency area, the authors examined a random sample of 1103 individuals (1004 females and 99 males) during 14 months. The examinees' age ranged from 17 to 80 years; the mean age was 36.7 $\pm$ 14.05; median was 37 years. The survey involved a physical examination with thyroid palpation, brief history data collection, and thyroid ultrasound study on a "Mysono" portable apparatus with a 7.5-MHz linear transducer, operating on a real-time basis. Among the examinees the echographic signs of these or those thyroid changes were found in 36% of cases. The most common abnormalities were focal thyroid tissue changes, whose prevalence was 12.4%. Thyroid nodular masses were encountered at a slightly less frequency (10.5%). Of them, nodular and multinodular goiter accounted for 6 and 4.5%, respectively. The third group of changes is presented by a diffuse decrease in thyroid tissue echogenicity (9%). Diffuse goiter was less frequently identified; its frequency was 5%. A minor proportion (0.1%) of the examinees had a history of operations for this or that thyroid disease.

Key words: thyroid structural changes, screening ultrasound study.

По данным многочисленных исследований, проведенных в ЭНЦ РАМН с 1995 по 2004 г., практически по всей территории РФ выявлен йодный дефицит различной степени выраженности. Результаты популяционных исследований, проведенных в 1999—2001 гг. в Москве, также свидетельствуют о наличии легкого йодного дефицита: медиана экскреции йода с мочой составляла 72—92 мкг/л, а частота зоба у школьников — 15,5—7,4% [1, 4].

Хорошо известно, что структура тиреоидной патологии во многом зависит от уровня потребления йода в популяции. В странах, где существует дефицит йода, среди заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) преобладает диффузный (ДЗ) и узловой (УЗ) коллоидный зоб.

В рамках эпидемиологических исследований, оценивающих обеспеченность йодом, во многих регионах РФ определяли частоту зоба у детей школьного возраста по данным как пальпации, так и УЗИ. Распространенность зоба среди школьников на территории РФ варьировала в широких пределах — от 8,5 до 30%. Однако четких данных о распространенности ДЗ среди взрослых в настоящее время нет.

Следствием хронического дефицита йода является высокая распространенность УЗ и многоузлового зоба (МУЗ), особенно в старшей возрастной группе. Если в странах с достаточным потреблением йода распространенность УЗ составляет 5%, то в условиях дефицита йода она может достигать 30—40% [2]. По данным литературы, в регионах с умеренным йодным дефицитом узловые образования ЩЖ встречаются не менее чем у 1/3 женщин в возрасте старше 30 лет. Таким образом, распространенность УЗ зависит не только от йодного обеспечения, но и от пола и возраста (почти в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин).

Современные ультразвуковые аппараты с датчиками 7,5 и 10 МГц позволяют обнаруживать непальпируемые очаговые изменения ткани ЩЖ (или так называемые фокальные изменения). Минимальный размер выявляемых при эхографии солидных образований составляет 3 мм, жидкостных — 2 мм. Большинство авторов придерживаются точки зрения, согласно которой непальпируемые образования ЩЖ диаметром менее 1 см не имеют клинического значения. Однако в условиях хронического дефицита йода подобные структурные изменения ткани ЩЖ могут быть расценены как доклинические этапы формирования УЗ/МУЗ.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности структурных изменений ЩЖ, определяемых при УЗИ, среди взрослого населения Москвы. Данное исследование было выполнено при поддержке фармацевтической компании "Берлин-Хеми".

Материалы и методы

Для оценки распространенности и структуры тиреоидной патологии в Москве — территории с легким йодным дефицитом — за 14 мес (сентябрь 2003 г.—ноябрь 2004 г.) было обследовано 1103 человека (1004 женщины и 99 мужчин) в случайной выборке. Все обследованные являлись сотрудниками

ми различных предприятий (швейные фабрики) и учебных заведений (учреждения среднего профессионального образования) Москвы и были включены в исследование на добровольной основе. Результаты обследования лиц мужского пола в данной работе не учитывали в связи с небольшой выборкой. Возраст обследуемых колебался от 17 до 80 лет, средний возраст составил $36,7 \pm 14,05$ года (медиана 37 лет).

Обследование проводили 2 врача-эндокринолога. Оно включало в себя клинический осмотр с пальпацией ЩЖ, краткий сбор анамнеза и УЗИ ЩЖ с последующей записью полученных результатов в анкете. УЗИ ЩЖ проводили на портативном аппарате "Mysono" с линейным датчиком 7,5 МГц в режиме реального времени по стандартному протоколу с указанием размеров и структуры ЩЖ, а также размеров, локализации и структуры узлов при их обнаружении.

Ниже представлены наиболее часто встречающиеся заключения УЗИ ЩЖ: 1) норма; 2) ДЗ — превышение верхнего значения нормального объема ЩЖ (18 мл у женщин, 25 мл у мужчин) более чем на 1 мл; 3) УЗ — наличие солитарного очагового образования размером более 1 см; 4) МУЗ — наличие 2 узловых образований и более; 5) фокальные изменения — наличие 1 очагового образования и/или более размером менее 1 см; 6) диффузные изменения ткани ЩЖ и снижение эхогенности рассматривали как эхографические признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. Следует отметить, что выявление при скрининговом УЗИ подобных изменений не может служить основанием для постановки клинического диагноза.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы Biostatistica 4.03. Значимость различий качественных показателей оценивали по критерию χ^2 .

Результаты

Среди обследованных эхографические признаки тех или иных изменений ЩЖ были выявлены в 36% случаев. Структура выявленных изменений представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, у большинства обследованных (63%) эхографических признаков патологии ЩЖ не выявлено. У 382 (37%) пациентов были обнаружены те или иные изменения структуры ЩЖ.

Наиболее часто встречающейся патологией являлись фокальные изменения ткани ЩЖ, распространенность которых составила 12,4%. С несколько меньшей частотой встречались узловые образования ЩЖ (10,5%), из них на долю УЗ приходится 6%, МУЗ — 4,5%. Третья группа изменений представлена диффузным снижением эхогенности тиреоидной ткани (9%). Еще реже выявляли ДЗ, частота которого составила 5%. Небольшая часть обследованных (0,1%) имели в анамнезе операции по поводу того или иного заболевания ЩЖ.

В нашем исследовании также была подтверждена большая распространенность тиреоидной патологии у женщин (38%) по сравнению с мужчинами (14%).

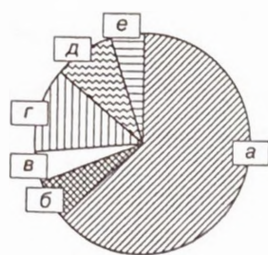


Рис. 1. Структура изменений ЩЖ, выявленных при УЗИ.

а — норма (63%); б — УЗ (6%); в — МУЗ (4,5%); г — фокальные изменения ткани ЩЖ (12,4%); д — аутоиммунный зоб (АИЗ; 9%); е — ДЗ (5%).

Структура заболеваний ЩЖ существенно различалась в зависимости от возраста обследованных. Поэтому мы выделили группы пациентов разного возраста (см. таблицу).

Так, среди лиц 17—19 лет в 87,5% случаев размеры и структура ЩЖ соответствовали норме. Структурные изменения ЩЖ были представлены наличием очаговых образований размерами менее 1 см (5,9%). В 4,6% случаев был диагностирован ДЗ.

У 21,5% обследованных в возрасте 20—29 лет были отмечены те или иные структурные изменения ЩЖ. В этой группе достоверно увеличилась частота встречаемости фокальных изменений (до 9,4%) по сравнению с лицами до 20 лет ($p < 0,05$). Частота диффузного эутиреоидного зоба (ДЭЗ) практически не отличалась от таковой у лиц в возрасте до 20 лет и составила 4,7%. В этой группе были выявлены узлы ЩЖ, частота которых составила 3,7%.

У пациентов 30—39 лет частота встречаемости узловых форм зоба увеличилась до 5,3%. Из них на долю одиночного узла приходится 3,7%, МУЗ — 1,6%; частота фокальных изменений также возросла и составила 12,1%. Что касается ДЗ, то в данной группе частота его составила 7,9%, что достоверно выше таковой у пациентов 17—19 лет ($p = 0,036$). Нормальная структура ЩЖ выявлена у 70% обследованных.

У пациентов 40—49 лет нормальная структура ЩЖ выявлена в 45% случаев. Патологию обнаруживали достоверно чаще ($p < 0,01$) по сравнению с группой 20—29 лет, она характеризовалась высокой распространенностью узловых образований, которые составляют 15,8% (УЗ — 8,5%, МУЗ — 7,3%). Также достоверно различались частота снижения экзогенности тиреоидной ткани в сочетании с ха-

рактерными для АИЗ изменениями структуры железы (15%). Частота фокальных изменений в данной группе достигала показателя 17,9%.

Среди пациентов 50—59 лет нормальная структура ЩЖ отмечена у 46%. Частота узловых форм достигала 20,8%, также преобладали одиночные узлы по сравнению с МУЗ (11,6 и 9,2% соответственно). Фокальные изменения составляли 12,1%, эхографические признаки аутоиммунного поражения ЩЖ — 14,5%.

У лиц старше 60 лет отмечалось преобладание узловых изменений ткани ЩЖ, частота которых составила 27,5%. Примечательно, что в данной группе, как и у пациентов 50—59 лет, многоузловые формы зоба встречались чаще по сравнению с солитарными узлами (15,7 и 11,8% соответственно). Частота фокальных изменений и признаков аутоиммунной патологии ЩЖ составила 17,6 и 23,5% соответственно. Только у 29,4% обследованных имелась нормальная структура ЩЖ.

Как видно из рис. 2, частота фокальных изменений ЩЖ, ДЭЗ и различных форм УЗ коррелирует с возрастом. Так, фокальные изменения встречаются во всех возрастных группах, но максимальная распространенность отмечается в старшей возрастной группе. ДЭЗ и различные формы УЗ находятся в обратной пропорциональной зависимости: с увеличением возраста частота встречаемости ДЭЗ снижается, а УЗ, напротив, увеличивается.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о значительной распространенности тиреоидной патологии в женской популяции Москвы — практически у каждой третьей женщины имеются те или иные изменения ЩЖ. Преобладание различных форм УЗ и фокальных изменений в более старшей возрастной группе (старше 40 лет) и, напротив, снижение частоты встречаемости ДЭЗ с увеличением возраста практически отражает основные этапы морфогенеза йоддефицитного зоба. Сходная структура тиреоидной патологии выявляется при обследовании населения, проживающего в странах с легким или умеренным дефицитом йода [5, 7, 9, 10, 12, 14].

По данным аутопсийного исследования, проведенного под руководством О. В. Зайратьянца в городской клинической больнице № 33 Москвы, распространенность узловых форм зоба составляет 12%, очаговых изменений диаметром менее 1 см и

Структурные изменения ЩЖ по данным УЗИ в разных возрастных группах

Возраст обследованных, годы	Число обследованных	Норма	УЗ	МУЗ	Фокальные изменения	АИЗ	ДЗ
17—19	153	134 (87,5)	—	—	9 (5,9)	3 (2)	7 (4,6)
20—29	191	150 (78,5)	7 (3,7)	—	18 (9,4)	7 (3,7)	9 (4,7)
30—39	190	133 (70)	7 (3,7)	3 (1,6)	23 (12,1)	7 (3,7)	15 (7,9)
40—49	246	111 (45)	21 (8,5)	18 (7,3)	44 (17,9)	37 (15)	13 (5,3)
50—59	173	79 (46)	20 (11,6)	16 (9,2)	21 (12,1)	25 (14,5)	6 (3,5)
Старше 60	51	35 (31,4)	6 (11,8)	8 (15,7)	9 (17,6)	12 (23,5)	—

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, достоверно различающиеся в разных возрастных группах ($p < 0,005$). В скобках — процент.

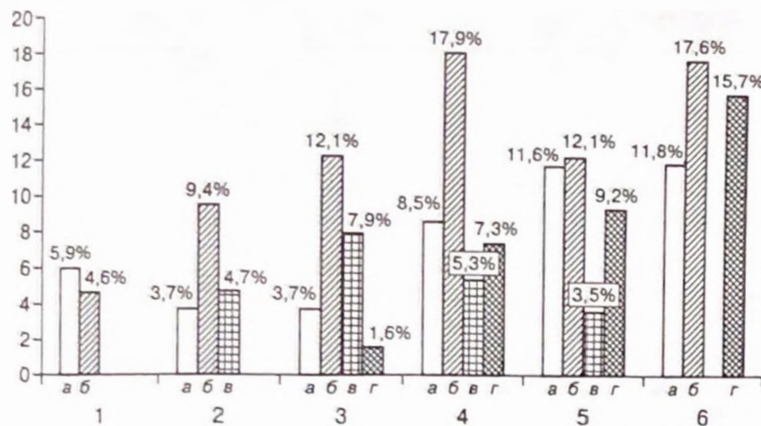


Рис. 2. Распространенность (в %) ДЗ, фокальных изменений и УЗ в разных возрастных группах.

1 — 17—19 лет; 2 — 20—29 лет; 3 — 30—39 лет; 4 — 40—49 лет; 5 — 50—59 лет; 6 — старше 60 лет. а — УЗ; б — фокальные изменения; в — ДЗ; г — МУЗ.

ДЗ — по 16% [3]. Эти результаты также почти полностью совпадают с данными, полученными в ходе нашей работы.

Возможно, меньшая частота встречаемости очаговых изменений ткани ЩЖ размерами менее 1 см связана с техническими характеристиками портативного аппарата, а именно с меньшей разрешающей способностью по сравнению со стационарными аппаратами с датчиками 10 МГц. Так, по данным Нувипкаа, при использовании ультразвуковых аппаратов с разрешающей способностью 7,5 МГц были случайно обнаружены очаговые изменения ЩЖ у 27% женщин и 15% мужчин. Использование ультразвуковых аппаратов с разрешающей способностью 10 МГц в небольшом исследовании в Калифорнии выявило очаговые изменения в 67% случаев (у 72% женщин и 41% мужчин). Кроме того, у 48% лиц с узлами, обнаруженными при пальпации, при УЗИ были выявлены дополнительные очаговые изменения, при этом у 72% пациентов диаметр обнаруживаемых узлов был менее 1 см [13].

Значительная распространенность фокальных или зобных изменений ЩЖ и широкое использование УЗИ привели к тому, что практический врач все чаще сталкивается с данной патологией и перед ним возникает дилемма: лечить или наблюдать? В пользу активной курации данной патологии свидетельствуют обеспокоенность пациента, возможность трансформации очагового изменения в узловое образование и онкологическая настороженность. Так, распространенность злокачественных образований среди непальпируемых узлов по данным биопсии составляет в среднем 1,8—10%, по данным аутопсии — несколько выше — 2,7—24%. В работах, сравнивающих встречаемость рака ЩЖ в образованиях размером более и/

или менее 1 см, распространенность рака была практически одинаковой [8, 11]. В настоящее время тактика в отношении фокальных изменений не определена, поскольку не изучена их потенциальная способность к пролиферации и возможность трансформации в коллоидные узлы. Учитывая большую распространенность данных изменений в йоддефицитных районах, логично предположить, что фокальные изменения — один из начальных этапов формирования МУЗ.

Выводы

1. Наиболее частой патологией ЩЖ среди женской популяции Москвы, встречающейся во всех возрастных группах и увеличивающейся с возрастом, являются фокальные изменения ткани ЩЖ, распространенность которых составила 12,4%.

2. Распространенность ДЗ в общей популяции составила 5%. С увеличением возраста отмечается тенденция к снижению доли ДЗ в структуре заболеваний ЩЖ и преобладанию узловых форм зоба.

3. В структуре тиреоидной патологии в обследованной выборке узловые изменения ткани ЩЖ составили 10,5%. Частота узловых форм зоба увеличивается с возрастом и характеризуется преобладанием многоузловых форм у женщин старшей возрастной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Свириденко Н. Ю., Филатов Н. В. // Клини. тиреодол. — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 43—48.
2. Деланж Ф. // Thyroid Int. — 2002. — N 5.
3. Заиратянц О. В. // Материалы 2-го Всероссийского тиреодологического конгресса. — М., 2002.
4. Йоддефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фалесов В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002.
5. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 561—566.
6. Ezzat S., Sarti D. A., Cain D. R., Braunstein G. D. // Arch. Intern. Med. — 1994. — Vol. 154, N 16. — P. 1838—1840.
7. Furlanetto T., Peccin S., de O'Schneider M. et al. // Rev. Assoc. Med. Bras. — 2000. — Vol. 46, N 4. — P. 331—334.
8. Hagag P., Strauss S., Weiss M. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 11. — P. 989—995.
9. Knudsen N., Perrild H., Christiansen E. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 142. — P. 224—230.
10. Knudsen N., Laurberg, Perrild H. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12, N 10. — P. 879—886.
11. Papini E., Guglielmi, Bianchini A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 1941—1946.
12. Rago T., Chiovato L., Aghini-Lombardi F. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24, N 10. — P. 770—776.
13. Ross D. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 1938—1940.
14. Timinori E., Pedrinola F., Cavalieri H. et al. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 2—6.

Поступила 05.04.05

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-006.5-058

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ УЗЛОВОГО ЗОБА

Составители И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, Г. А. Герасимов, П. С. Ветшев, Е. Н. Гринева, Н. С. Кузнецов, В. Э. Ванушко, Д. Г. Бельцевич, Н. Ю. Свириденко, Е. А. Трошина, Н. А. Петунина, Н. В. Мазурина, П. И. Гарбузов, П. О. Румянцев, А. А. Ильин, А. М. Артемова

I. Цель рекомендаций — суммировать мнения экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по ключевым и наиболее принципиальным аспектам проблемы узлового зоба применительно к клинической практике и разработать базовые рекомендации по его диагностике и лечению.

II. Ограничения рекомендаций

Представленные рекомендации не претендуют на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения узлового зоба и не призваны заменить руководства по различным медицинским дисциплинам. В реальной клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, в связи с чем окончательное решение в отношении конкретного пациента и ответственность за него возлагаются на лечащего врача.

Представленные рекомендации посвящены преимущественно диагностике и лечению узлового (многоузлового) эутиреоидного коллоидного, в разной степени пролиферирующего зоба у взрослых лиц (старше 18 лет) и являются согласованным мнением разработавших их экспертов РАЭ. Узловой (многоузловой) токсический зоб, опухоли (злокачественные и доброкачественные), а также другие заболевания, которые могут проявляться узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ), обсуждаются преимущественно в контексте дифференциальной диагностики. Рекомендации также не затрагивают особенностей диагностики и лечения узлового зоба у детей и подростков.

III. Определение

Узловой зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ, выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики (чаще всего — ультразвукового исследования — УЗИ). Термин "многоузловой зоб" целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ 2 узловых образований и более. Наиболее частым заболеванием (около 90%), протекающим с формированием узловых образований (узлов) ЩЖ, является коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб, который по морфологии не относится к опухолям ЩЖ. Патологическое и прогностическое значение узлового зоба сводится к относительно небольшому риску того, что узловое образование является злокачественной опухолью ЩЖ (2–5%); среди злокачественных опухолей ЩЖ чаще всего (более 90%) встречается высокодифференцированный рак (папиллярный, фолликулярный), относительно небольшому риску значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта; более существенному риску развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза (особенно в регионах с сохраняющимся дефицитом йода

в продуктах питания) через многие годы после его формирования.

Таким образом, основными направлениями диагностики и дальнейшего наблюдения пациентов с узловым зобом являются исключение злокачественной опухоли ЩЖ, а также диагностика и определение риска развития декомпенсации функциональной автономии ЩЖ, компрессионного синдрома и косметического дефекта.

IV. Диагностика узлового зоба

IV.1. Физикальное исследование

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ. Алгоритм обследования пациентов с пальпируемыми узловыми образованиями (см. ниже) представляется наиболее разработанным. Патологическое значение случайно выявленных при УЗИ непальпируемых образований ("фокальных зон", "зобных изменений", кальцинатов и прочих эхографических феноменов) небольшого размера (диаметром менее 1 см) сомнительно, а алгоритм обследования таких пациентов остается предметом дискуссии. При обнаружении пальпируемого узлового образования ЩЖ показано дальнейшее обследование, направленное на его морфологическую диагностику и оценку функции ЩЖ.

IV.2. Лабораторное исследование

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показана оценка уровня ТТГ высокочувствительным методом. При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно определяют уровень свободных T_4 и T_3 , при обнаружении повышенного уровня ТТГ — уровень свободного T_4 . Определение уровня тиреоглобулина, а также антител к ЩЖ в диагностическом поиске при узловом зобе нецелесообразно.

IV.3. УЗИ ЩЖ

УЗИ является самым распространенным методом визуализации ЩЖ. Показанием к УЗИ ЩЖ является подозрение на любую ее патологию, вызванное на основании жалоб пациента, данных пальпации и/или гормонального исследования. УЗИ не является скрининговым методом и не показано при отсутствии других данных, свидетельствующих о патологии ЩЖ. Это связано с крайне низкой экономической эффективностью такого рода исследований, высокой вероятностью обнаружения клинически незначимых эхографических изменений ЩЖ, выявление, а затем уточнение природы которых приводит к неоправданной психологической травме для пациента. Протокол УЗИ должен содержать информацию о топографии ЩЖ, размерах (линейных и объеме), структуре, очаговых изменениях и объемных образованиях с описанием их расположения, размеров и экоструктуры, а также описание размеров и экоструктуры регионарных лимфатических узлов. Заключение протокола

УЗИ нетождественно клиническому и/или морфологическому диагнозу, формулируется с учетом общепринятых классификаций и терминов. Воспроизводимость УЗИ ЩЖ невысока: вариабельность результатов при обследовании одного и того же пациента разными исследователями составляет 10–30%. Информативность и воспроизводимость метода значительно зависят от класса используемой аппаратуры и квалификации врача.

IV.4. Радионуклидное сканирование

Для рутинной скинтиграфии ЩЖ наиболее целесообразно использование ^{99m}Tc . При обследовании пациентов с узловым зобом основной целью скинтиграфии ЩЖ является диагностика функциональной автономии ЩЖ. Следует принимать во внимание, что наибольший риск наличия функциональной автономии (как компенсированной, так и декомпенсированной) имеют пожилые пациенты с многоузловым зобом. Диагностическое значение скинтиграфии ЩЖ может быть охарактеризовано следующим образом. Она неинформативна для первичной диагностики узлового зоба (для обнаружения узлов и оценки их размеров) и не является конкурирующим с УЗИ методом исследования для верификации пальпируемых образований ЩЖ; неинформативна для диагностики рака ЩЖ; не является конкурирующим с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) ЩЖ методом исследования. Метод признан наиболее чувствительным для диагностики и дифференциальной диагностики функциональной автономии ЩЖ и дифференциальной диагностики патогенетических вариантов тиреотоксикоза (истинный, деструктивный, артифициальный); пригоден для диагностики загрудинного зоба, эктопированной ткани ЩЖ и метастазов высококодифференцированного рака ЩЖ.

Основными показаниями к проведению скинтиграфии ЩЖ у пациентов с узловым зобом являются сниженный уровень ТТГ (дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом); подозрение на компенсированную (на фоне нормального уровня ТТГ) функциональную автономию ЩЖ; основной группой риска в этом плане являются пациенты пожилого и среднего возраста.

Еще более чувствительным методом диагностики компенсированной функциональной автономии ЩЖ является супрессивная скинтиграфия ЩЖ (на фоне супрессии ТТГ препаратами тиреоидных гормонов). Ее протокол и показания остаются предметом дискуссии.

IV.5. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография

МРТ и КТ обладают весьма низкой информативностью в диагностике узлового зоба при весьма значительной стоимости. Показания к их проведению могут быть ограничены отдельными случаями загрудинного зоба и распространенными формами рака ЩЖ.

IV.6. ТАБ ЩЖ

ТАБ ЩЖ является методом прямой морфологической (цитологической) диагностики при узловом зобе и позволяет провести дифференциальный диагноз заболеваний, проявляющихся узловым зобом, и исключить злокачественную патологию ЩЖ. По данным многочисленных исследований чувствительность ТАБ в выявлении рака составляет 70–98% (в среднем около 80%), а специфичность — 70–100% (в среднем 92%). В некоторых случаях цитологическое исследование не является окончательным (так называемые промежуточные, неопределенные или подозрительные на злокачественные аспираты). На основании данных ТАБ, как правило, невозможно отличить высококодифференцированный фол-

ликулярный рак (из А- или В-клеток, так называемый гюртлеклеточный) от аденомы, поэтому предлагается формулировать цитологическое заключение "фолликулярная опухоль (неоплазия) из А- или В-клеток", считать их подозрительными на злокачественные (промежуточными, неопределенными) и рекомендовать хирургическое вмешательство со срочным гистологическим исследованием. Редко в эту группу попадают аспираты, подозрительные на папиллярный рак. Преимущества и недостатки технических вариантов проведения ТАБ продолжают обсуждаться, тем не менее контроль УЗИ позволяет существенно увеличить информативность ТАБ, особенно когда речь идет об узловых образованиях с кистозным компонентом (10–25% всех узлов ЩЖ) и при решении вопроса о пункции наиболее подозрительного в отношении рака узла при многоузловом зобе. В специализированных центрах доля неинформативных пункций при узловом зобе составляет около 5–10%. Показаниями к проведению ТАБ в рамках диагностики узлового зоба являются узловые образования ЩЖ диаметром ≥ 1 см (выявленные при пальпации и/или УЗИ); проведение ТАБ при случайно выявленных образованиях меньшего размера целесообразно только при подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ по данным УЗИ при условии технической возможности выполнить пункцию под контролем УЗИ; клинически значимое увеличение ранее выявленного узлового образования ЩЖ при динамическом наблюдении; ТАБ сама по себе не является методом динамического наблюдения при узловом зобе, и при отсутствии прогрессирующего роста последнего периодическое проведение ТАБ не показано.

Заключение морфолога должно содержать описательную часть и цитологический диагноз, который позволит клиницисту принять соответствующее решение. Наиболее эффективно в этом плане использование стандартных заключений, которые широко используются в литературе и на основании которых разработана детальная тактика лечения и наблюдения пациентов. Среди стандартных заключений по результатам цитологического исследования материала, полученного при ТАБ ЩЖ, могут быть рекомендованы следующие.

Неопухолевые заболевания ЩЖ

1. Коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб.
2. Аутоиммунный тиреоидит.
3. Подострый (гранулематозный) тиреоидит.

Злокачественные опухоли

1. Папиллярная карцинома.
2. Медулярная карцинома.
3. Анапластическая карцинома.
4. Лимфома.
5. Метастазы экстраклеточной опухоли в ЩЖ.

Подозрительные на злокачественные (предположительные или промежуточные)

1. Фолликулярная неоплазия.
2. Неоплазия из клеток Гюртле—Ашкенази.

Использование неизвестных широкому кругу клиницистов-эндокринологов формулировок, заключений, содержащих только описательную часть, а также заключений без конкретного цитологического диагноза ("атипичных клеток не обнаружено", "данных, указывающих на рак, нет" и т. д.) существенно затрудняет постановку клинического диагноза и, как правило, требует пересмотра препаратов или повторной ТАБ. Любые описательные ответы результатов цитологического обследования рассматриваются как неинформативные.

V. Лечение и наблюдение

V.1. Опухоли ЩЖ и предположительные (промежуточные) диагнозы

Постановка диагноза злокачественной опухоли ЩЖ в подавляющем большинстве случаев диктует необходимость оперативного лечения. В ситуации часто встречающихся высокодифференцированных злокачественных опухолей ЩЖ (папиллярный и фолликулярный рак) наиболее стандартный лечебный подход подразумевает тиреоидэктомии с центральной шейной лимфаденэктомией (при верифицированных метастазах в боковых треугольниках шеи — с футлярно-фасциальной лимфодиссекцией) с последующей терапией ^{131}I и пожизненным динамическим наблюдением на фоне заместительной-супрессивной терапии препаратами тиреоидных гормонов. Оперативное лечение целесообразно проводить в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии ЩЖ. Поскольку цитологическое исследование аспирата ЩЖ, как правило, не позволяет дифференцировать доброкачественную фолликулярную аденому от высокодифференцированного рака ЩЖ (портклеточную аденому от рака из клеток Гюртле), в этой ситуации пациенту показано оперативное лечение. Объем операции подразумевает удаление пораженной доли ЩЖ со срочным гистологическим исследованием. При выявлении рака ЩЖ удаляют оставшуюся долю ЩЖ, при выявлении аденомы объем операции не расширяют. По данным гистологического исследования 70—90% фолликулярных неоплазий оказываются доброкачественными опухолями.

V.2. Коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб

При выборе тактики в отношении пациентов с цитологически подтвержденным диагнозом узлового (многоузлового) коллоидного пролиферирующего зоба следует исходить из 3 описанных выше (см. п. III) потенциально неблагоприятных последствий этого заболевания. В связи с этим, учитывая, что подавляющее большинство коллоидных пролиферирующих узловых образований без нарушения функции ЩЖ имеют небольшой размер, не представляющий угрозы компрессии или косметической проблемы, их патологическое значение для организма зачастую сомнительно. Особенно это касается мелких, случайно выявленных узлов. Таким образом, при выявлении узлового (многоузлового) пролиферирующего зоба активное медикаментозное и тем более инвазивное вмешательство (операция, склеротерапия и т. д.) в большинстве случаев не является обязательным.

V.2.1. Динамическое наблюдение. Динамическое наблюдение является предпочтительной тактикой при узловом (многоузловом) коллоидном пролиферирующем зобе небольшого размера без нарушения функции ЩЖ, поскольку на сегодняшний день отсутствуют данные с высоким уровнем доказательности, что в этой ситуации активное хирургическое или медикаментозное вмешательство имеет очевидное преимущество в плане увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациентов. Динамическое наблюдение подразумевает периодическую оценку функции ЩЖ (определение уровня ТТГ) и размеров узловых образований (УЗИ). При отсутствии увеличения размера узловых образова-

ний в проведении повторных ТАБ необходимости, как правило, нет. В целом следует иметь в виду, что постепенный, медленный рост характерен (но не обязателен) для большинства случаев коллоидного пролиферирующего зоба и сам по себе еще не свидетельствует о злокачественности узловых образований.

V.2.2. Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов, целью которой является подавление секреции ТТГ, эффективна в плане уменьшения объема ЩЖ (при диффузном зобе). В отдельных случаях на ее фоне происходит уменьшение размера узловых образований. Несмотря на отсутствие данных об улучшении общего прогноза для пациента, супрессивная терапия при узловом зобе имеет своих сторонников. В случае принятия решения о ее назначении следует иметь в виду следующие ограничения.

1. Целесообразность назначения доз L-T_4 , которые не приводят к подавлению продукции ТТГ, сомнительна.
2. Супрессивная терапия небезопасна как минимум для отдельных групп пациентов в плане развития остеопении и сердечно-сосудистой патологии.
3. Супрессивная терапия противопоказана при наличии сопутствующей кардиальной патологии и остеопороза.
4. Целесообразность и безопасность постоянного приема супрессивных доз препаратов тиреоидных гормонов сомнительна.

V.2.3. Оперативное лечение. Оперативное лечение при узловом (многоузловом) эутиреоидном коллоидном пролиферирующем зобе показано в случае узлового (многоузлового) зоба с имеющимися признаками компрессии окружающих органов и/или косметическим дефектом; узлового (многоузлового) зоба при наличии декомпенсированной функциональной автономии ЩЖ (токсический зоб) или при высоком риске ее декомпенсации.

Объем оперативного вмешательства при узловом (многоузловом) зобе является предметом продолжающихся дискуссий, тем не менее следует отметить, что целесообразность проведения органосохраняющих операций в случае изменений в обеих долях ЩЖ сомнительна и не оправдана патогенетически.

V.2.4. Терапия радиоактивным ^{131}I . Терапия радиоактивным ^{131}I является альтернативой оперативному лечению и может назначаться по тем же показаниям (см. п. 5.2.2). Даже однократное назначение адекватной дозы ^{131}I сопровождается редукцией зоба на 30—80% от его исходного объема. При функциональной автономии ЩЖ (компенсированной и декомпенсированной) терапию ^{131}I следует признать методом выбора, однако ее использование пока ограничено техническими возможностями и недостаточным количеством профильных учреждений.

V.2.5. Альтернативные методы лечения. Такие методы лечения, как алкогольная абляция (введение абсолютного этанола в ткань узла) и другие виды малоинвазивной деструкции узловых образований ЩЖ, еще не получили исчерпывающей оценки в многолетних проспективных исследованиях. Эти методы являются предметом дальнейшего изучения и в перспективе в отдельных случаях могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению исключительно узлового коллоидного зоба.

♦ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005
УДК 616.71-007.152-053.88-085.357

И. А. Иловайская, Н. Н. Молитвословова, А. В. Воронцов, Н. П. Гончаров, Е. И. Марова
**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СОМАТУЛИНОМ**

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

Акромегалия представляет собой тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической избыточной продукцией гормона роста. На 1 млн населения приходится 50—70 случаев данного заболевания. В подавляющем большинстве наблюдений причиной заболевания является аденома гипофиза из соматотрофных клеток. К симптомокомплексу, обусловленному акромегалией, помимо укрупнения черт лица и увеличения размеров верхних и нижних конечностей, относятся головная боль, боли в суставах, повышенная утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, повышенная потливость, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, увеличение размеров внутренних органов (печени, сердца, почек) и утолщение кожных покровов [2, 10].

Длительное время лечение акромегалии было ограничено возможностями хирургического и лучевого методов. Эффективного медикаментозного лечения акромегалии не существовало. В качестве медикаментозной терапии использовали только агонисты дофамина. Однако даже на фоне применения современных пролонгированных агонистов дофамина нормализации гормональных показателей удавалось достигнуть не более чем у 20—25% пациентов [3, 5]. Кроме того, в ходе лечения агонистами дофамина не отмечается уменьшения размеров опухоли гипофиза. Поэтому пациенты с акромегалией,отягощенные соматическими заболеваниями, у которых имелись противопоказания к проведению нейрохирургического вмешательства и/или лучевой терапии, оставались практически без лечения. Чаше всего в этой ситуации оказывались больные пожилого возраста.

С появлением в клинической практике пролонгированных аналогов соматостатина у врачей-эндокринологов появились новые терапевтические возможности. Первым аналогом соматостатина, созданным для клинического применения, был октреотид. Октреотид содержит не соответствующий природной структуре соматостатина аминокислотный остаток D-Трп, поэтому расщепление пептида осуществляется медленнее (период полужизни натурального соматостатина составляет 2 мин, октреотида — 2 ч). Нормализация содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I) на фоне подкожного применения октреотида в дозе 100—500 мкг 3 раза в сутки наблюдается примерно у половины пациентов [11]. Для того чтобы избежать ежедневных подкожных инъекций октреотида, неудобных для пациента, были разработаны пролонгированные аналоги соматостатина, такие как ланреотид медленного высвобождения (Соматулин® PR, Prolonged Release — PR) и октреотид длительного действия (Sandostatin® Long Acting Release — LAR) для внутримышечного введения, ланреотид аутогель для подкожного введения. В химической структуре ланреотида присутствие группы 3-(2-нафтил)-D-Ala вне кольца привело к более высокой избирательности по отношению к соматостатиновым рецепторам по сравнению с нативным соматостатином и медленному ферментному расщеплению. Ланреотид, входящий в со-

став препарата соматулин, помещен на поверхности и внутри биодegradирующих микросфер. Непосредственно после инъекции препарат высвобождается с поверхности микросфер, что сопровождается быстрым повышением концентрации ланреотида в крови через 2 ч после внутримышечного введения и последующим медленным снижением его уровня в течение примерно 48 ч. Затем происходит постепенное высвобождение ланреотида из микросфер по мере их биологического распада, что сопровождается новым повышением концентрации ланреотида в крови и сохранением его уровня не менее 1 нг/мл на 9—14-й день после инъекции [8]. Эта концентрация является терапевтически значимой и ее достаточно для контроля за секрецией гормона роста и ИФР-I у большей части пациентов с акромегалией. Кроме того, в ходе лечения аналогами соматостатина у ряда больных отмечается уменьшение размеров опухоли гипофиза [4, 5, 7], что, безусловно, является одним из неоспоримых преимуществ препарата.

Приводим наблюдение.

Больная К., 78 лет, находилась на обследовании в отделении нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН с 16.12 по 26.12.

Клинический диагноз: акромегалия, активная форма. Эндосупраселлярная аденома гипофиза (соматотропинома). Гипопитуитаризм (вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз). Хронический пиелонефрит в фазе обострения. Гипертоническая болезнь II стадии, ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса. Распространенный атеросклероз с преимущественным поражением аорты, коронарных сосудов и сосудов головного мозга.

Предъявляет жалобы на общую слабость, выраженную утомляемость, отсутствие аппетита, тошноту по утрам, сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание, "мешки" под глазами, снижение массы тела на 12 кг за 3 мес. Из анамнеза: впервые отметила укрупнение черт лица, увеличение размеров рук и ног в 1975 г., однако обратилась с этими жалобами в поликлинику по месту жительства в 1994 г. Была проведена краниография, выявлены значительное увеличение размеров турецкого седла, остеопороз спинки и двуконтурность дна турецкого седла. С подозрением на акромегалию была направлена в ЭНЦ РАМН для обследования. При обследовании: толщина мягких тканей стопы (ТМТС) 29 мм (норма 23 мм), СТГ 9,6 нг/мл, оральный глюкозотолерантный тест: 0-я минута — 9,6 нг/мл, 30-я минута — 9,9 нг/мл, 60-я минута — 10,5 нг/мл, 90-я минута — 10,1 нг/мл, 120-я минута — 9,9 нг/мл. Был назначен парлодел 2,5 мг (по 1 таблетке 3 раза в день), но больная принимала его нерегулярно, для контрольного обследования не являлась. Повторно обследована в 1997 г.: ТМТС 32 мм, СТГ 20,2 нг/мл, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — эндосупраселлярная аденома размером 12 × 12 × 12 мм. С 1997 г. больная регулярно принимала парлодел по 1 таблетке 2 раза в день, большую дозу препарата пациентка не принимала в связи с плохой пере-

носимостью. В 1999 г. при контрольном обследовании базальное содержание СТГ составило 9,1 нг/мл, в 2000 г. — 9,7 нг/мл, в 2001 г. — 10,6 нг/мл. Настоящее ухудшение отмечает в последние 2 мес, когда появились вышеперечисленные жалобы. Госпитализирована в ЭНЦ РАМН для обследования.

Общее состояние средней тяжести. Акромегалионидные черты лица. Кожные покровы бледной окраски, сухие. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. При поступлении АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС 92 в минуту. Общий анализ крови без особенностей.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, мутная, реакция кислая, плотность 1020, белок 2,3 г/л, эпителий единичный, лейкоциты густо покрывают поле зрения, эритроциты и цилиндры не найдены, бактерии в большом количестве, осадок объемистый, гнойный.

Биохимический анализ крови: общий холестерин, креатинин, мочевина, триглицериды, АСТ, АЛТ, калий, натрий, фосфор, ионизированный кальций, ЩФ, общий белок в пределах нормальных значений.

Гормональный анализ крови представлен в таблице.

Гормональный иммунологический анализ мочи: свободный кортизол в моче 100 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л).

ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС 88 в минуту. Горизонтальное положение ЭОС. Недостаточность кровоснабжения миокарда верхушечно-боковой области на фоне диффузных изменений миокарда.

МРТ головного мозга (рис. 1): МРТ-картина объемного образования хиазмально-селлярной области, по сравнению с исследованием 1997 г. отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров гипофиза до $18 \times 24 \times 14$ мм, супраселлярного распространения опухоли вплоть до хиазмы, проявления признаков хронической ишемии головного мозга.

Рентгенограмма левой стопы: ТМТС 29 мм (норма до 23 мм).

УЗИ щитовидной железы: эхографических признаков патологии щитовидной железы не выявлено.

Консультация окулиста: VOD = 0,6 VOS = 0,01. Пресбиопия. Повышение внутричерепного давления. Атеросклеротически-гипертензивная ангиопатия. Маккулодистрофия OS.

Консультация ЛОР-врача: ЛОР-органы без особенностей.

В отделении больной проводили терапию парентеральными препаратами гидрокортизона 75 мг/сут, в ходе лечения самочувствие значительно улучшилось, появился аппетит, перестали беспокоить вышеперечисленные жалобы, АД стабилизировалось на уровне 130—140/90 мм рт. ст.

В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана со следующими рекомендациями: 1) кортеф 20 мг утром, 20 мг днем, 10 мг вечером; 2) L-тироксин 25 мкг утром натощак в течение 10 дней, затем 50 мкг утром на-

Гормональный анализ крови

Гормон	Содержание	Норма
Прولاктин, мЕд/л	127	90—540
ТТГ, мЕд/л	0,1	0,25—4,0
свТ ₄ , пмоль/л	5,5	9,0—20,0
ЛГ, Ед/л	4,5	> 20 (менопауза)
ФСГ, Ед/л	3,7	> 20 (менопауза)
АКТГ, пг/мл	2,5	10—60
Кортизол в 8 ч, нмоль/л	155	170—650
Кортизол в 23 ч, нмоль/л	35	125—270
СТГ, нг/мл	13,3	0—10,0
ИФР-1, нг/мл	437,3	118—314 для лиц старше 60 лет



Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма гипофиза больной К. во время госпитализации в 2002 г.

Эндосупраселлярная опухоль гипофиза с тенденцией к параселлярному росту (соматотропинома). Макроаденома гипофиза, изомтенсивная на Т1-взвешенных изображениях, распространяющаяся супраселлярно до уровня хиазмы и деформирующая заднюю стенку правого cavernозного синуса. Воронка гипофиза не определяется. а — Т1-взвешенные изображения, фронтальный срез (через 12 мес после лечения); б — Т1-взвешенные изображения, сагиттальный срез (после лечения).

тощак ежедневно; 3) контроль уровня свТ₄ через 1,5 мес; 4) соматулин 30 мг 1 мл внутримышечно каждые 14 дней в течение 6 мес; 5) контроль уровня ИФР-1 через 3 и 6 мес лечения соматулином; 6) контрольная МРТ головного мозга через 6 мес лечения соматулином; 7) цифран 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней с последующим контролем анализа мочи.

Таким образом, в ходе проведенного в декабре 2002 г. стационарного обследования было выявлено, что у больной имеются акромегалия (активная фаза), эндосупраселлярная аденома гипофиза (соматотропинома). Тяжесть состояния пациентки была обусловлена развитием гипопитуитаризма: вторичной надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза, в связи с чем больной показана постоянная заместительная терапия глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами. Поскольку назначение препаратов тиреоидных гормонов может ухудшить течение надпочечниковой недостаточности, во время госпитализации пациентке проводили лечение только

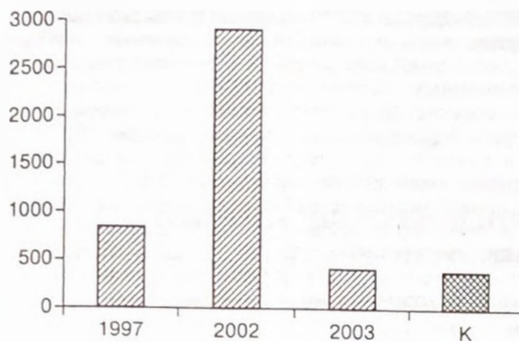


Рис. 2. Динамика объема соматотропиномы (в мм³) у больной К. на фоне различных видов медикаментозного лечения.

По оси абсцисс — годы наблюдения. К — объем гипофиза здоровых лиц [1]. а — парлодел 5 мг/сут; б — соматулин 30 мг 1 раз в 14 дней.

глюкокортикоидами. После купирования клинических симптомов надпочечниковой недостаточности пациентке было рекомендовано постепенно начинать прием препаратов гормонов щитовидной железы. Обращает на себя внимание и снижение уровня гонадотропинов у пациентки постменопаузального возраста. Это свидетельствует о развитии вторичного гипогонадизма, который у пациентки постменопаузального возраста не имел значимых клинических проявлений.

Несмотря на снижение содержания СТГ с 20,2 до 9,7 нг/мл на фоне приема парлодела в суточной дозе 5 мг/сут, у пациентки продолжался рост опухоли гипофиза (увеличение объема соматотропиномы с 827 до 2896 мм³; рис. 2), что в конечном итоге привело к развитию гипопитуитаризма. Помимо этого, у опухоли появился значительный супраселлярный компонент, который мог бы в дальнейшем стать причиной нарушения зрения.

В настоящее время согласно международным стандартам Консенсуса по лечению акромегалии, базальное

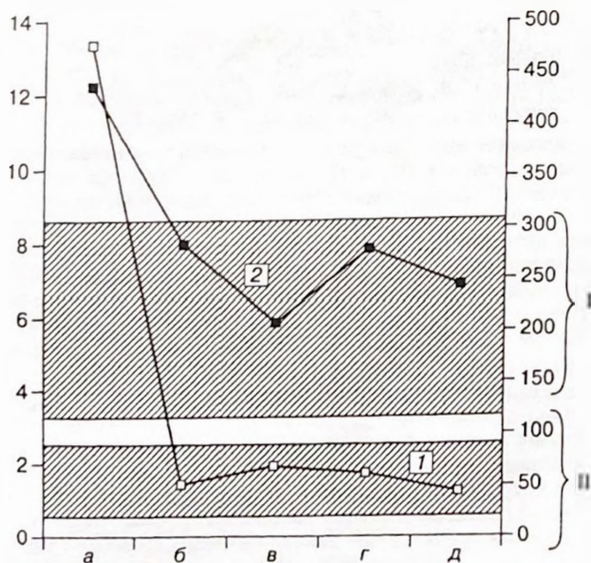


Рис. 3. Динамика содержания СТГ и ИФР-I в ходе лечения соматулином.

По осям ординат: слева — содержание СТГ (в нг/мл), справа — уровень ИФР-I (в нг/мл); по оси абсцисс — период наблюдения. а — исходно, б — через 3 мес, в — через 6 мес, г — через 9 мес, д — через 12 мес. 1 — СТГ, 2 — ИФР-I. I — референсные значения ИФР-I в соответствии с полом и возрастом, II — базальный уровень СТГ, соответствующий ремиссии акромегалии.

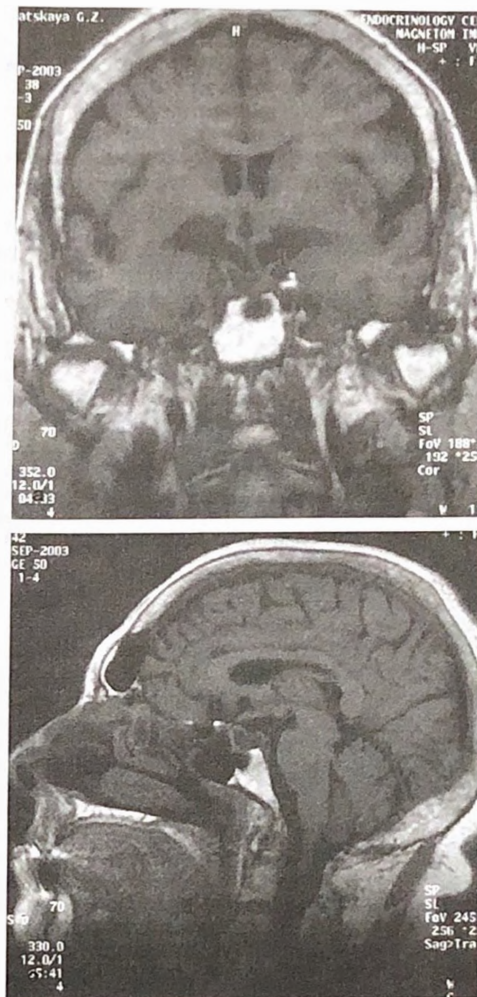


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма гипофиза больной К. через 12 мес лечения соматулином. Эндоселлярная аденома гипофиза с обширным кистозным компонентом (соматотропинома).

Эндоселлярная аденома гипофиза преимущественно кистозной структуры. Воронка гипофиза отклонена влево. Хиазмальная цистерна свободна. По сравнению с предыдущим исследованием отмечаются уменьшение размеров опухоли и кистозные изменения ее структуры (выраженная положительная динамика). а — T1-взвешенные изображения, фронтальный срез (через 12 мес после лечения), б — T1-взвешенные изображения, сагиттальный срез (после лечения).

содержание гормона роста должно быть не в пределах референсных значений для здоровых лиц, а строго менее 2,5 нг/мл, подавление СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста должно быть менее 1 нг/мл, а содержание ИФР-I должно соответствовать референсным значениям согласно полу и возрасту пациента [6]. Таким образом, с современных позиций, результаты лечения парлоделом у данной пациентки теперь нельзя признать удовлетворительными.

Проведение нейрохирургического вмешательства у пациентки старше 70 лет с наличием гипопитуитаризма и заболеваний сердечно-сосудистой системы невозможно из-за крайне высокого операционного риска. Поэтому с целью предотвращения дальнейшего роста опухоли гипофиза и обратного развития хиазмального синдрома была рекомендована терапия пролонгированными аналогами соматостатина. Пациентка получала соматулин 30 мг (1 инъекция 1 раз в 14 дней в течение 12 мес). Уже

в течение 1-го месяца лечения жалоб на самочувствие пациентка не предъявляла, применение соматостатина одновременно в глюкокортикоидами и тиреоидными гормонами не потребовало изменения дозы препаратов. После введения препарата у пациентки не отмечалось каких-либо побочных явлений. Содержание гормона роста и ИФР-1 нормализовалось через 3 мес лечения и оставалось в пределах, соответствующих критериям ремиссии акромегалии, в течение всего срока лечения (рис. 3). Кроме того, при контрольной МРТ головного мозга через 12 мес лечения было отмечено существенное уменьшение размеров опухоли гипофиза до $8 \times 11 \times 10$ мм (объем опухоли уменьшился до 422 мм³; см. рис. 2) с формированием кистозного компонента (рис. 4).

Данное наблюдение наглядно демонстрирует возможности медикаментозного лечения пролонгированными аналогами соматостатина у пожилых больных с акромегалией. Эффект от применения пролонгированных аналогов соматостатина полностью отвечает целям лечения акромегалии: способствует быстрому снижению содержания гормона роста и ИФР-1, улучшению клинического состояния больного и уменьшению размеров опухоли гипофиза. К существенным преимуществам медикаментозного лечения можно отнести неинвазивность. Если суммировать данные многочисленных исследований эффективности соматостатина в лечении акромегалии, то можно сказать, что на фоне лечения нормализация показателей ИФР-1 отмечается у 34–63%, снижение базального содержания СТГ менее 2,5 нг/мл — у 41–78%, уменьшение размеров опухоли гипофиза — у 5–60% пациентов. Значительный разброс данных можно объяснить разным контингентом пациентов и различающимися критериями, по которым оценивали уменьшение размеров опухоли в разных исследованиях. Положительный сдвиг гормональных показателей в самом начале лечения является значимым предиктором уменьшения размеров опухоли [9]. Есть данные о том, что у пациентов, получающих первичное медикаментозное лечение аналогами соматостатина, в 4 раза чаще отмечается уменьшение размеров опухоли гипофиза по сравнению с группой больных, получавших аналоги соматостатина после неадекватного оперативного или лучевого лечения [4]. У 75% пациентов с битемпоральной гемианопсией на фоне лечения удается достигнуть нормализации полей зрения [4].

Согласно современному алгоритму выбора метода лечения акромегалии, медикаментозная терапия аналога-

ми соматостатина рассматривается как альтернативный хирургическому первичный метод лечения, особенно у пациентов пожилого возраста с неоправданно высоким операционным риском, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой и легочной систем и макроаденомами гипофиза без признаков сдавления хиазмы [10]. Появление в клинической практике соматостатина существенно расширяет возможности помощи больным с таким тяжелым инвалидизирующим заболеванием, как акромегалия, и позволяет проводить адекватное лечение больным с противопоказаниями к хирургическому лечению, что в конечном итоге приводит к повышению качества жизни больных с гормонально-активными опухолями гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов А. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.
2. Дедов И. И., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Пособие для врачей. — Тверь, 2003.
3. Abs R., Verhelst J., Maiter D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 374–378.
4. Baldelli R., Colao A., Razzore P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 11. — P. 4099–4103.
5. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 518–523.
6. Giustina A., Barkan A., Casanueva F. F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 526–529.
7. Hennessey J. V., Jackson I. M. D. // Clinical Features of Pituitary Tumors / Ed. J. A. Fagin. — 1995. — N 9. — P. 288–314.
8. Heron I., Thomas F., Dero M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 721–727.
9. Lucas T., Astorga R., Catala M. et al. // Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 58. — P. 471–481.
10. Melmed S., Casanueva F. F., Cavagnini P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4054–4058.
11. Newman C. B., Melmed S., Snyder P. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2768–2775.

Поступила 31.03.05

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 612.018:577.175.632:577.121:618.4

А. В. Камерницкий¹, И. С. Левина¹, А. П. Милованов², А. С. Халанский²**БЛИЖАЙШИЕ МЕТАБОЛИТЫ ПРОГЕСТЕРОНА (4,5-ДИГИДРОПРОГЕСТЕРОНЫ) — ВОЗМОЖНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ НАЧАЛА РОДОВ¹**¹Группа химии стероидов и оксипиринов (руководитель — проф. А. В. Камерницкий) Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, ²лаборатория патологической анатомии болезней детского возраста (зав. — проф. А. П. Милованов) Института морфологии человека РАМН, Москва

Изучение влияния 16 α ,17 α -циклогексано-дигидропрогестеронов, структурных аналогов ближайших метаболитов прогестерона (4,5-дигидропрогестеронов), на ткани матки intactных, оплодотворенных и псевдобеременных крыс показало, что они вызывают деструкцию эпителия матки. Этот эффект не сказывается на скорости и полноте имплантации зародыша, но может играть роль в процессе родов, облегчая отторжение плода. Ранее нами было показано, что указанные аналоги метаболитов прогестерона снимают блокировку последним рецептора окситоцина и вызывают деструкцию миометрия псевдобеременных животных. Эти факты позволяют высказать предположение о том, что природные метаболиты прогестерона — 4,5 дигидропрогестероны, накапливаясь к концу беременности, могут играть роль пусковых соединений — "гормонов родов".

Ключевые слова: эпителий матки, деструкция, 16 α , 17 α -циклогексано-5 α -дигидропрогестерон, дигидропрогестероны, гормоны родов.

The effects of 16 α ,17 α -cyclohexanodihydroprogesterone, the structural analogues of the closest progesterone metabolites (4,5-dihydroprogesterones) on the uterine tissues of intact, impregnated, and pseudopregnant rats has demonstrated that they cause uterine epithelial destruction. This effect does not affect the rate and completeness of fetal implantation, but it may play a role during labor, by facilitating fetal rejection. Earlier studies have indicated that the above analogues of the metabolites of progesterone eliminate the latter-induced oxytocin receptor blockade and cause myometrial destruction in pseudopregnant animals. These facts suggest that by accumulating by the end of pregnancy, the natural progesterone metabolites (4,5-dihydroprogesterones) can act as trigger compounds — "labor hormones".

Key words: uterine epithelium, destruction, 16 α ,17 α -cyclohexane-5 α -dihydroprogesterone, dihydroprogesterones, labor hormones.

При изучении биологических свойств 16 α , 17 α -циклогексано-5 α - и 5 β -прегнан-3,20-дионов (I) и (II), аналогов ближайших метаболитов природного прогестерона, проявивших антигормональные свойства [7], мы обнаружили [4], что введение этих препаратов псевдобеременным крысам, приведенным в это состояние путем эстрогенизации (4 дня) и обработки прогестинем (14 дней), вызывает резкую деструкцию гипертрофии миометрия, в то же время слабее влияя на эндометрий. Ранее установлено низкое сродство препаратов (I) и (II) к классическому цитозольному рецептору прогестерона (РП) [10]. Исследование ткани матки псевдобеременных животных на наличие еще каких-либо цитозольных рецепторных центров, специфически связывающих тестируемые соединения, показало полное их отсутствие. Все это свидетельствовало, по-видимому, о независимости антигормонального действия дигидросоединений (I) и (II) от РП.

Избирательность антигормонального действия препаратов (I) и (II), приводящего преимущественно к деструкции миометрия, заставила нас заинтересоваться наличием каких-либо других проявлений влияния этих соединений. Для проверки такой возможности было проведено гистологическое исследование влияния (I) и других стероидов ряда прегна-D'-пентанов (16 α , 17 α -циклоалканопрогестеронов) [6] на ткань матки intactных неполовозрелых самок крыс. Как оказалось, единственным препаратом, давшим заметный эффект, явился 5 α -дигидропентан (I), вызвавший деструкцию эпителия

матки, проявляющуюся в утрате четко выраженного расположения клеток и уменьшении толщины слоя.

Обнаружение такого, по-видимому, мембранотропного эффекта ближайшего метаболита прогестерона представляло несомненный интерес, поскольку эпителий матки играет значительную роль в самом начале беременности в процессе имплантации, образуя "окна", обеспечивающие возможность приклеивания зародыша к его поверхности и образования "ворот" для проникновения зародыша в эндометрий и предотвращения отторжения последним чужеродных белков зародыша [9]. Обнаруженный факт деструкции эпителия мог бы внести изменения в протекание процесса имплантации. В связи с этим был поставлен эксперимент по введению 5 α -дигидропентана (I) (по 0,2 мг на животное подкожно) оплодотворенным крысам на 4—7-й день и исследованию состояния матки животных, забитых на 11-й день после оплодотворения.

Материалы и методы

В экспериментах использовали 16 α , 17 α -циклогексано-5 α -прегнан-3,20-дион (I), синтезированный ранее [7].

Для обнаружения возможных эффектов 5 α -дигидро-16 α ,17 α -циклогексано-прогестерона (I) и других прегна-D'-пентанов использовали неполовозрелых самок крыс, которым однократно внутримышечно вводили раствор стероида (по 0,2 мг на животное в масле). Через 1 сут после введения животных декапитировали под наркозом, матки выделяли и после обычной гистологической проводки с помощью микротомы делали перпендикулярные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопирование показало, что

¹Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 02-03-32523.

Влияние введения 16 α , 17 α -циклогексано-5 α -дигидропрогестерона на протекание имплантации зародышей у крыс

Группа животных	Общее число срезов	В том числе, %					
		интактных	1-я группа*	2-я группа*	3-я группа*	4-я группа*	5-я группа*
Контрольная (n = 6)	185	8,1	29,5	24,2	8,7	13,4	16,4
Опытная (n = 6)	245	9,7	15,6	24,1	10,0	17,5	23,1

Примечание. Из общего числа срезов в контроле обнаружено 1,6% срезов с анэмбрионией и другими дефектами, в опыте — 3,8%. * — объяснения в тексте.

единственным достоверным результатом действия соединения (I) является деструкция маточного эпителия.

Для изучения влияния препарата (I) на протекание имплантации использовали взрослых самок крыс, которых разделили на 2 группы (контрольную и опытную) по 6 животных. В ходе предварительного обследования оплодотворенных крыс (факт оплодотворения определяли по влажностному мазку) на 4–9-й день установлено, что имплантация отмечается на 7-й день после оплодотворения.

Подопытным животным на 4, 5, 6, 7-е сутки вводили раствор (I) в масле (по 0,2 мг на животное внутримышечно). На 10–11-е сутки после оплодотворения животных контрольной и опытной групп декапитировали под наркозом, матку и яичники выделяли и подвергали гистологической проводке. Блоки с утолщениями маточных труб разрезали на микроотоме перпендикулярно с частотой не менее 20–22 срезов, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Данные серийные срезы соответствовали различным сегментам утолщений труб (случайная выборка). Определение результатов проводили на световом микроскопе (ув. 100). Для сравнения и оценки срезы матки разделили на 5 групп по степени децидуализации стромы эндометрия, объема цитотрофобластической инвазии и формирования зародышевых структур: 1-я — с частичной децидуализацией при отсутствии инвазии и сохранении просвета трубы; 2-я — с частичной децидуализацией с началом инвазии при сохранении просвета; 3-я — с полной децидуализацией (просвет отсутствует) без цитобластической инвазии; 4-я — с полной децидуализацией и распространенной цитотрофической инвазией; 5-я — с выявленными экстраэмбриональными структурами (стенка желточного мешка, амниотические мембраны и части зародыша).

Кроме того, учитывали интактные сегменты маток. Отмечены также элементы анэмбрионии (главным образом в 4-й и 5-й группах), отнесенные ко всему числу срезов. Полученные результаты приведены в таблице.

Результаты и их обсуждение

Результаты эксперимента показывают, что введение антигормона не только не снизило возможность имплантации, но даже несколько облегчило и ускорило ее протекание. Это проявилось в достоверном увеличении размеров и степени развития зон децидуализации и числа экстраэмбриональных структур. Очевидно, что дигидропрогестинны не влияют на уже образовавшиеся "окна" эпителия, но, скорее всего, облегчают blastocystic доступ к ним. Причина увеличения числа погибших зародышей пока неясна, но может быть связана с воздействием антигормона на оплодотворенную яйцеклетку в полости матки до ее имплантации [8].

Судя по всему, дигидропентараны (I) и (II) и, скорее всего, ближайшие нативные метаболиты прогестерона

(5 α - и 5 β -дигидропрогестероны) действительно не влияют на эндометриальную прогестинную функцию прогестерона и не являются его антагонистами в этом отношении. Это полностью согласуется с полученными ранее предварительными данными [11] об отсутствии заметного контрацептивного влияния раннего (1–6-й день после оплодотворения) введения 5 α -дигидропентарана (I) на число выношенных крысят.

Помимо участия эпителия матки в имплантации, известно [9], что на самых последних стадиях беременности при подготовке к родам происходит почти полное исчезновение маточного эпителия, облегчающее, по-видимому, отторжение плода. Принято считать, что это обусловлено механическим растяжением его под влиянием плода, однако обнаруженное влияние 5 α -дигидропентарана позволяет предположить, что это явление может быть связано с мембранотропным эффектом ближайших метаболитов прогестерона, накапливающихся к концу беременности [9]. Такое предположение заставило нас вернуться к исследованию состояния маточного эпителия в опыте [4] по формированию псевдобеременности и ее прекращению с помощью 5 α - и 5 β -дигидропентаранов (I) и (II). Как показал просмотр препаратов у животных, обработанных этими соединениями, эпителий матки псевдобеременных крыс, получавших соединение (I), претерпел определенные изменения: он утратил свою целостность, между сохранившимися частями зияют довольно обширные участки либо лишенные его вообще, либо содержащие отдельные характерные клетки эпителия. Имеются участки с резко разреженными клетками. Все это свидетельствует о имеющейся и здесь тенденции к деструкции эпителия матки под влиянием аналога дигидропрогестерона.

Обнаруженное действие 5 α -дигидропрегнапентарана (I) подтверждает отмеченную нами [2] независимость его частичного антипрогестинного действия от классического цитозольного РП и, следовательно, неклассический характер прямого действия самого нативного прогестерона на эти ткани. На это же указывает описанная нами ранее [1–3] неспособность 16 α , 17 α -циклоалканопрогестеронов с 3–5-членными D'-карбоциклами, обладающих высоким средством к РП и высокой активностью в тесте Клауберга—Мак-Фейла, влиять на сохранение беременности.

Заключение

Открытая способность аналогов ближайших природных метаболитов прогестерона вызывать деструкцию эпителия матки вкуче с проявленным ими снятием прогестероновой блокады действия окситоцина [5] и последующим деструктивным действием на гипертрофию миометрия [4] доказывают, что первичные метаболиты прогестерона — 5 α - и 5 β -дигидропрогестероны — могут являться наиболее вероятными кандидатами на роль инициаторов родового процесса — своего рода "гормонами родов".

ЛИТЕРАТУРА

1. Камерницкий А. В., Игнатов В. Н., Левина И. С. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — № 10. — С. 96–98.
2. Камерницкий А. В., Куликова Л. Е., Левина И. С. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — № 10. — С. 40–44.
3. Камерницкий А. В., Игнатов В. Н., Левина И. С. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1984. — № 1. — С. 45–48.
4. Камерницкий А. В., Левина И. С., Куликова Л. Е. и др. // Биоорг. химия. — 2002. — Т. 28. — С. 261–268.
5. Карева Е. Н., Камерницкий А. В., Левина И. С. и др. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1990. — Т. 62, № 5. — С. 25–27.
6. Левина И. С., Камерницкий А. В. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — Т. 24, № 10. — С. 31–39.

7. Левина И. С., Никитина Г. В., Куликова Л. Е., Камерницкий А. В. // Изв. АН СССР. Сер.: Химия. — 1995. — № 3. — С. 564—568.
8. Никитина Г. В., Корхов В. В., Никитин А. И. и др. // Арх. анат. — 1986. — Т. 90, № 4. — С. 70—73.
9. Петтен В. Эмбриология человека. — М., 1959. — С. 49—93.
10. Смирнов А. Н., Покровская Е. В., Левина И. С. и др. // Фармакол. и токсикол. — 2001. — Т. 131. — С. 293—296.
11. Ponsold K., Kash H., Stolzner W. et al. // Pat. DDR 263776 A1, 1989.

Поступила 29.10.04

© С. В. ГЕЙН, Т. А. БАЕВА, 2005

УДК 612.015.08

С. В. Гейн, Т. А. Баева

РОЛЬ ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ И ИЗМЕНЕНИИ Th1/Th2-ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ¹

Аналитическая лаборатория (зав. — канд. г.-м наук М. А. Шишкин) Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, кафедрa микробиологии и иммунологии (зав. — акад. РАН В. А. Черешнев) Пермского государственного университета

Изучена роль β -эндорфина на фоне блокады опиатных рецепторов и селективных агонистов μ - и δ -рецепторов DAMGO и DADLE на реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) и продукцию IL-1 β , γ -IFN и IL-4 в присутствии фитогемагглютина (ФГА). Установлено, что β -эндорфин, налоксон и селективные μ - и δ -агонисты стимулировали ФГА-индуцированную РБТЛ, не влияя на спонтанный пролиферативный ответ. На фоне блокады опиатных рецепторов эффект β -эндорфина не отменялся, а напротив, усиливался, так как налоксон оказывал самостоятельное стимулирующее действие на РБТЛ. В условиях предварительной обработки опиоидами в течение 1 ч влияния на пролиферативный ответ не зарегистрировано. β -эндорфин, налоксон и DADLE усиливали ФГА-индуцированную продукцию IL-4. Налоксон оказывал разнонаправленное влияние на синтез этого цитокина, угнетая его в спонтанном варианте. На продукцию IL-1 β и γ -IFN опиоидные пептиды и налоксон влияния не оказывали. Высказано предположение о том, что β -эндорфин, налоксон и селективные μ - и δ -агонисты способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов в сторону Th2-клеток.

Ключевые слова: опиоидные пептиды, лимфоциты, Th1/Th2-цитокиновый профиль.

The authors studied a role of β -endorphin during the blockade of opiate receptors and selective μ - and δ -receptor agonists DAMGO and DADLE to the reaction of lymphocytic blast-cell transformation (RLBCT) and to the production of IL-1 β , γ -IFN, and IL-4 in the presence of phytohemagglutinin (PHA). It was found that β -endorphin, naloxone, and the selective μ - and δ -receptor agonists stimulated PHA-induced RLBCT, without affecting a spontaneous proliferative response. During opiate receptor blockade, the effect of β -endorphin was not abolished, but, on the contrary, enhanced as naloxone exerted a stimulating effect on RLBCT. A proliferative response was not recorded during preliminary one-hour opioid treatment. β -endorphin, naloxone, and DADLE enhanced the PHA-induced production of IL-4. Naloxone exerted a heterodirectional effect on the synthesis of this cytokine, by inhibiting it spontaneously. The opioid peptides and naloxone produced no effect on the production of IL-1 β and γ -IFN. It is suggested that β -endorphin, naloxone, and the selective μ - and δ -receptor agonists promote the differentiation of T lymphocytes towards Th2-cells.

Key words: opioid peptides, lymphocytes, Th1/Th2-cytokine profile.

Поддержание внутреннего гомеостаза определяется взаимодействием трех основных систем организма: нервной, эндокринной и иммунной. В настоящее время известно, что иммунная система многокомпонентна и ее функционирование обеспечивается сложной сетью взаимосвязанных сигналов. Эндогенные опиоидные пептиды являются одними из важнейших посредников во взаимодействии нервной и иммунной систем, кроме этого, они представляют собой группу факторов, играющих ключевую роль в процессах адаптации организма [8, 14]. Несмотря на то что изучению влияния эндогенных опиоидных пептидов на процессы пролиферации уделено достаточно много внимания [1, 2, 11], вопрос о механизмах реализации эффектов опиоидов, в частности β -эндорфина, способного действовать через несколько типов опиатных рецепторов, остается актуальным. Также недостаточно изученной остается проблема влияния опиоидных пептидов на продукцию ряда ключевых цитокинов (γ -IFN, IL-4, IL-10, IL-12), являющихся маркерными для регуляторных Т-лимфоцитов 1-го и 2-го типа (Th1/Th2) и определяющих выбор типа иммунного ответа [4, 12, 13]. Цель работы — оценка влияния β -эндорфина на фоне блокады опиатных рецепторов и селективных δ - и μ -агонистов на пролиферативный ответ лимфоцитов *in vitro*

и установка взаимосвязи пролиферативных процессов с продукцией IL-1 β , γ -IFN и IL-4.

Материалы и методы

Объектом исследования служили лейкоциты периферической венозной крови здоровых мужчин-добровольцев в возрасте 22—30 лет. Лейкоциты культивировали с фитогемагглютинином Р — ФГА ("Sigma"; конечная концентрация в культуре составляла 2,5 мкг/мл) в 96-луночных круглодонных планшетах. Каждая культура содержала $2 \cdot 10^5$ клеток в 0,2 мл полной питательной среды, которую готовили на основе среды 199 с добавлением 10 мм HEPES ("Sigma"), 2 mM L-глутамин ("Sigma"), 100 мкг/мл гентамицина и 10% аутоплазмы. Культивирование осуществляли во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37°C в течение 72 ч. За 18 ч до окончания культивирования в каждую лунку вносили по 2 мкКи ³H-метилтимидина ("Изотоп", Санкт-Петербург) в объеме 10 мкл. Радиоактивность проб определяли на жидкостном сцинтилляционном счетчике "Guardian" ("Wallac", Финляндия).

В эксперименте использовали β -эндорфин ("Sigma") в концентрации 10⁻⁷ М; μ -агонист DAMGO ([d-Ala₂, N-Me-Phe₄, Gly₅-ol]-энкефалин; "Sigma") — 10⁻⁸ М; δ -агонист DADLE ([d-Ala₂, d-Leu₅]-энкефалин; "Sigma") — 10⁻⁷ М; налоксона гидрохлорид ("DuPont", США) — 10⁻⁶ М. Выбор концентрации опиоидов и ФГА основывался на

¹Работа поддержана грантом программы президиума РАН № 27 "Молекулярная и клеточная биология".

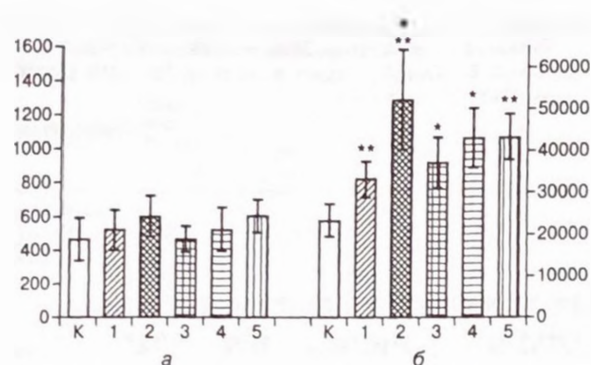


Рис. 1. Влияние β-эндорфина, налоксона и селективных агонистов μ и δ-рецепторов на спонтанный (а) и ФГА-индуцированный (б) пролиферативный ответ лимфоцитов.

Здесь и на рис. 2: по осям ординат — захват ³H-тимидина (в имп/мин); по осям абсцисс: К — контроль; 1 — β-эндорфин; 2 — β-эндорфин + налоксон; 3 — налоксон; 4 — DAMGO; 5 — DADLE. Данные представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Число наблюдения во всех выборках равно 9. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем, • — $p < 0,05$ по сравнению с β-эндорфином.

исследованиях, проведенных ранее [1]. При оценке пролиферации все исследуемые соединения вносили в культуру в двух вариантах: одновременно с митогеном и за 1 ч до внесения митогена (клетки обрабатывали опиоидами в течение 1 ч при 37°C, затем в культуры вносили 2,5 мкг/мл ФГА).

Концентрацию IL-1β, IL-4 и γ-IFN определяли при одномоментном внесении опиоидов и ФГА в супернатантах 48-часовых культур параллельно оценке пролиферативной активности. Применяли метод ELISA с использованием наборов "ProCon" ("Протеиновый контур", Санкт-Петербург). Определение проводили в соответствии со стандартной методикой, предложенной производителем.

Все полученные в работе данные представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Использовали корреляционный, факторный анализ для парных данных с β-эндорфином и налоксоном в качестве факторов и парный t-критерий для межгруппового сравнения.

Результаты и их обсуждение

Анализ влияния β-эндорфина на фоне блокады опиатных рецепторов налоксоном гидрохлоридом показал наличие статистически значимого самостоятельного влияния как β-эндорфина ($F = 7,53$; $p = 0,025$), так и налоксона ($F = 9,27$; $p = 0,016$) на пролиферацию лимфоцитов в присутствии ФГА. Статистически значимого воздействия между собой ($F = 0,439$; $p = 0,526$) β-эндорфин и налоксон не проявили. Оценка направленности их эффектов показала (рис. 1) стимулирующее влияние β-эндорфина на выраженность реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) по сравнению с контрольными культурами. Блокада опиатных рецепторов налоксоном не отменяла стимулирующего эффекта β-эндорфина, а напротив, приводила к статистически достоверному усилению пролиферации по сравнению как с контролем, так и с эффектом одного β-эндорфина. Аналогичное β-эндорфину влияние на выраженность пролиферативного ответа оказывали налоксон, а также селективные μ- и δ-агонисты. В культуре без митогена статистически достоверных эффектов исследуемых опиоидов не выявлено.

Не было зарегистрировано ответа на включение ³H-тимидина при предварительной обработке в течение 1 ч клеточной суспензии β-эндорфином, налоксоном, а также селективными μ- и δ-агонистами как в стимулированных ФГА, так и в нестимулированных культурах (рис. 2).

Оценку уровня IL-1β, γ-IFN и IL-4 проводили параллельно определению пролиферативной активности с целью исследования взаимосвязи между пролиферативными процессами и направлением дифференцировки Т-лимфоцитов (Th1/Th2). Как видно из таблицы, уровень γ-IFN в супернатантах под воздействием β-эндорфина, его комбинации с налоксоном и селективных μ- и δ-агонистов не отличался от контроля как в спонтанных, так и в стимулированных ФГА культурах. Анализ влияния β-эндорфина и налоксона на ФГА-индуцированную продукцию IL-4 показал их статистически достоверное взаимодействие ($F = 36,5$; $p < 0,0003$). β-Эндорфин значительно активировал синтез IL-4. Аналогичный β-эндорфину эффект давал налоксон. В то же время при одномоментном внесении в культуру β-эндорфина и налоксона усиления продукции IL-4 по сравнению с контролем не зарегистрировано. Активирующее влияние на синтез IL-4 в присутствии ФГА оказывал δ-агонист DADLE. При анализе влияния опиоидов на спонтанную продукцию IL-4 был выявлен статистически значимый эффект налоксона ($F = 6,61$; $p < 0,05$). Антагонист опиатных рецепторов угнетал синтез этого цитокина по сравнению с контрольными культурами. β-Эндорфин, его комбинация с налоксоном, а также селективные агонисты μ- и δ-рецепторов в нестимулированных митогеном культурах влияния на уровень IL-4 не оказывали. Анализ продукции IL-1β показал отсутствие влияния исследуемых опиоидов на этот показатель как в спонтанных, так и в стимулированных ФГА образцах.

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически достоверную отрицательную зависимость между интенсивностью пролиферации и уровнем IL-4 в культурах с совместным внесением β-эндорфина и налоксона в присутствии ФГА ($r = -0,68$; $p < 0,05$).

Ранее в литературе уже была описана возможность как супрессивного, так и активирующего влияния β-эндорфина на выраженность РБТЛ преимущественно в присутствии низких концентраций митогена [1, 2]. Отсутствие влияния β-эндорфина, налоксона и селективных μ- и δ-агонистов на спонтанную пролиферативную активность может служить свидетельством того, что опиоидные пептиды являются важными факторами регуляции уже активированных иммунокомпетентных клеток.

Стимулирующая направленность влияния β-эндорфина, налоксона и селективных агонистов δ- и μ-опиатных рецепторов на РБТЛ, на наш взгляд, опосредована прежде всего системой IL-1, поскольку этот цитокин играет ключевую роль в запуске иммунного ответа как *in vivo*, так и *in vitro*. Показано, что β-эндорфин способен стимулировать синтез IL-1β [3] и его антагониста IL-1ra моноцитами-макрофагами на фоне их стимуляции липо-

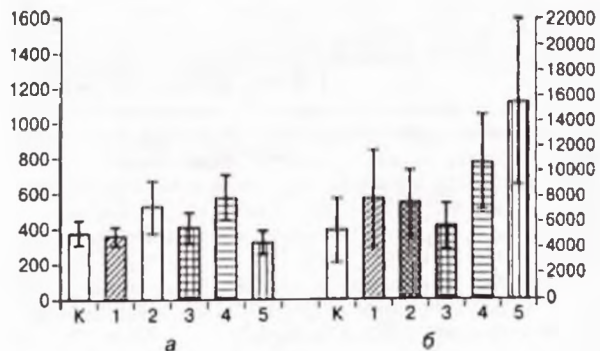


Рис. 2. Влияние предварительной обработки β-эндорфином, налоксоном и селективными агонистами μ и δ-рецепторов на спонтанный (а) и ФГА-индуцированный (б) пролиферативный ответ лимфоцитов.

Влияние β-эндорфина, налоксона и селективных агонистов μ- и δ-рецепторов на продукцию γ-IFN, IL-4 и IL-1β (в пг/мл)

Экспериментальное воздействие	γ-IFN		IL-4		IL-1β	
	среда	ФГА	среда	ФГА	среда	ФГА
Контроль	17,57 ± 3,34	44,76 ± 8,58	31,76 ± 5,49	29,32 ± 8,33	215,44 ± 122,51	148,81 ± 67,08
β-эндорфин	14,16 ± 3,18	52,90 ± 10,75	30,71 ± 7,06	40,34 ± 8,29	212,99 ± 106,19	197,42 ± 120,02
β-эндорфин + налоксон	17,82 ± 6,69	49,97 ± 11,74	28,58 ± 4,26	33,73 ± 7,73	179,35 ± 63,23	221,16 ± 121,76
Налоксон	12,33 ± 2,79	47,71 ± 10,97	23,23 ± 6,35	37,59 ± 9,02	149,95 ± 59,39	208,26 ± 117,21
DAMGO	22,13 ± 2,96	61,04 ± 24,62	38,05 ± 6,35	30,55 ± 2,32	340,83 ± 118,84	372,06 ± 110,97
DADLE	18,72 ± 3,06	62,86 ± 32,06	34,35 ± 4,94	44,67 ± 7,26*	373,62 ± 105,75	267,89 ± 121,58

полисахаридом [6]. Способность модулировать систему IL-1 была показана и для ФГА [5]. Отсутствие в нашем случае влияния опиоидов на IL-1β объясняется, с одной стороны, сроками измерения, поскольку пик синтеза IL-1β наступает через 12 часов культивирования, а с другой — увеличением концентрации IL-4, подавляющего экспрессию IL-1β и активирующего экспрессию гена антагониста IL-1ra [10].

Известно, что β-эндорфин способен усиливать синтез IL-4 CD4⁺-лимфоцитами [4]. Кроме прямого влияния опиоидов на Т-лимфоциты, увеличение уровня IL-4, как и усиление пролиферативного ответа, может быть опосредовано системой IL-1, поскольку для реализации эффекта IL-1β требуется присутствие Th2-клеток [9]. Таким образом, β-эндорфин, налоксон и селективный агонист δ-рецепторов DADLE, усиливая пролиферацию, способствуют изменению соотношения Т-хелперов в сторону Th2-клеток.

Ранее было показано отсутствие отмены влияния β-эндорфина на пролиферативный ответ на фоне блокады опиатных рецепторов [8]. Суммация действия β-эндорфина и налоксона на пролиферативный ответ связана с наличием у налоксона самостоятельного стимулирующего влияния, а также с существованием в пределах μ-опиатного рецептора различных доменов связывания для опиоидных алкалоидов и пептидов [7]. В то же время при выраженном изолированном влиянии β-эндорфина и налоксона на синтез IL-4 их совместное применение не дало эффекта, что может свидетельствовать о различных механизмах влияния опиоидов на пролиферацию и цитокиновый синтез.

Сравнительный анализ действия β-эндорфина и селективных агонистов δ- и μ-рецепторов пептидной природы не показал существенной разницы в выраженности и направленности их влияния как на РБТЛ, так и на ФГА-индуцированную продукцию IL-1β, γ-IFN и IL-4.

Таким образом, полученные в настоящей работе данные указывают на то, что опиоидергическая регуляция пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток является сложным многофакторным процессом, в котором как агонисты, так и антагонисты опиатных рецепторов способны давать самостоятельные модулирующие эффекты.

Выводы

1. β-эндорфин, налоксон и селективные μ- и δ-агонисты оказывали активирующее влияние на ФГА-индуцированную пролиферативную активность лимфоцитов, не влияя на спонтанный пролиферативный ответ.

2. На фоне блокады опиатных рецепторов наблюдалась суммация стимулирующего влияния β-эндорфина и налоксона на выраженность пролиферативного ответа лимфоцитов.

3. β-эндорфин, налоксон и селективный агонист δ-рецепторов усиливали продукцию IL-4, способствуя переклону направления дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону Th2-клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гейн С. В., Симоненко Т. А., Черешнев В. А. // Докл. АН. — 2003. — Т. 391, № 1. — С. 1–3.
2. Зозуля А. А., Пацакова Э., Кост Н. В. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1986. — Т. 102, № 12. — С. 731–733.
3. Apte R. N., Durum S. K., Oppenheim J. J. // Immunol. Lett. — 1990. — Vol. 24. — P. 141–148.
4. van den Bergh P., Dobber R., Ramlal S. et al. // Cell. Immunol. — 1994. — Vol. 154. — P. 109–122.
5. Dabrowski M. P., Stankiewicz W., Plusa T. et al. // Mediators Inflamm. — 2001. — Vol. 10. — P. 101–107.
6. Kovalovsky D., Pereda M. P., Stalla G. K. et al. // Neuroimmunomodulation. — 1999. — Vol. 6. — P. 367–372.
7. Law P. Y., Loh H. H. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 289. — P. 607–624.
8. Madden K. S., Felten D. L. // Physiol. Rev. — 1995. — Vol. 75. — P. 77–106.
9. Nakae S., Komiyama Y., Yokoyama H. et al. // Int. Immunol. — 2003. — Vol. 15, N 4. — P. 483–490.
10. Orino E., Sone S., Nii A. et al. // J. Immunol. — 1992. — Vol. 149, N 3. — P. 925–931.
11. Panerai A. E., Sacerdote P. // Trends Immunol. Today. — 1997. — Vol. 18. — P. 317–319.
12. Peterson P. K., Sharp B., Gekker G. et al. // J. Clin. Invest. — 1987. — Vol. 80. — P. 824–831.
13. Sacerdote P. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 992. — P. 129–140.
14. Vaccarino A. L., Kastin A. J. // Peptides. — 2000. — Vol. 21. — P. 1975–2034.

Поступила 29.06.04

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-06:617.731-007.23]-008.6

И. И. Дедов, Ж. Е. Белая, Т. В. Никонова, О. М. Смирнова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СИНДРОМ ВОЛЬФРАМА

Отделение дебюта сахарного диабета (зав. — проф. О. М. Смирнова) ГУ Эндокринологический научный центр РАМН

Синдром Вольфрама — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сочетающее неаутоиммунный инсулинзависимый сахарный диабет и атрофию зрительного нерва [17].

Впервые этот редкий генетический синдром был открыт в 1938 г. американскими врачами D. Wolfram и H. Wagener, которые описали развитие сахарного диабета и атрофии зрительного нерва у 4 из 8 sibсов [72]. В дальнейшем наряду с сахарным диабетом и атрофией зрительного нерва, которые обычно развиваются в 1-ю декаду жизни, были описаны другие проявления этого синдрома: во 2-е десятилетие жизни у больных часто выявлялись нейросенсорная тугоухость [15] и несахарный диабет [26]. Понятие "DIDMOAD-синдром" (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness) включает в себя наиболее часто встречающиеся проявления этого генетического заболевания: несахарный диабет, сахарный диабет, атрофию зрительного нерва и нейросенсорную тугоухость [5, 10, 28]. В 3-й и 4-й декадах жизни пациентов нередко выявляются другие проявления синдрома Вольфрама: атония мочевыводящих путей [21, 39], неврологические [21, 57, 60] и психиатрические изменения [64—66]. Обязательным и достаточным критерием для постановки диагноза является сочетание двух клинических симптомов: неаутоиммунного инсулинзависимого сахарного диабета и атрофии зрительного нерва, развившихся в возрасте до 30 лет [4, 9, 10, 17].

В этиологической классификации сахарного диабета синдром Вольфрама включен в группу других генетических синдромов, иногда сочетающихся с сахарным диабетом [1—3, 6].

Причиной развития синдрома Вольфрама является аутосомно-рецессивная мутация [22, 53, 56] в гене синдрома Вольфрама 1 (WFS1), который локализуется на коротком плече хромосомы 4 в положении 16 и состоит из 8 экзонов [63, 70].

Распространенность синдрома Вольфрама составляет 1 на 770 000 населения в Великобритании [8] и 1 на 100 000 населения в США [41]. Возможно, частота развития синдрома Вольфрама выше в странах, где широко распространены родственные браки (в частности, в Северной Африке и восточных странах) [60], однако популяционных исследований в этих странах не проводилось и убедительных статистических данных нет.

В 1996 г. в Великобритании была проанализирована динамика клинической картины у 45 пациентов с синдромом Вольфрама. По данным этого популяционного исследования [8], медиана возраста дебюта неаутоиммунного инсулинзависимого сахарного диабета составляла 6 лет, атрофии зрительного нерва — 11 лет. Во 2-й декаде жизни несахарный диабет развился у 33 (73%) пациентов, нейросенсорная тугоухость — у 28 (62%). В 3-й декаде жизни у 26 (58%) пациентов выявлена атония мочевыводящих путей, в 4-й декаде жизни у 28 (62%) — неврологические нарушения (церебральная атаксия, миоклонус). Другие изменения, включающие в себя нарушения гастроинтестинальной моторики, развились у 11 (24%) больных, первичная атрофия гонад — у 7 из 10 обследованных мужчин [8].

В США было обследовано 68 пациентов с сахарным диабетом и атрофией зрительного нерва [41]. В результате сравнения клинической картины сахарного диабета у больных с синдромом Вольфрама и пациентов с сахарным диабетом 1-го типа выявлен ряд особенностей. У больных с синдромом Вольфрама частота развития кетоацидоза ниже, прогрессирование диабетической ретинопатии в несколько раз медленнее (при обследовании 45 пациентов лишь у 3 из них с продолжительностью диабета 24 года были найдены признаки диабетической ретинопатии [8]). Кроме того, гистологически у этих пациентов не было подтверждено ни одного случая развития диабетической нефропатии [41]. Однако смертность у пациентов с синдромом

Вольфрама значительно выше, чем у больных сахарным диабетом 1-го типа; 60% больных с синдромом Вольфрама умирают в возрасте 30—35 лет [8, 41], средняя продолжительность жизни составляет 25—45 лет [8]. Смерть наиболее часто наступает в результате центральной респираторной недостаточности с атрофией ствола головного мозга [8, 41]. Кроме того, распространенными причинами смерти являются инфекционные септические осложнения [24] и осложнения со стороны мочевыводительной системы [40].

При аутопсии у этих больных часто отсутствуют β -клетки поджелудочной железы [3] или их количество значительно снижено [41]. На сегодняшний день остается неизученным вопрос о причине отсутствия микрососудистых осложнений у больных с синдромом Вольфрама, несмотря на длительность заболевания сахарным диабетом нередко более 30 лет.

Таким образом, больные с синдромом Вольфрама имеют несколько иные клиническую картину и характер осложнений по сравнению с пациентами, страдающими сахарным диабетом 1-го типа. Следовательно, своевременная постановка диагноза имеет значение для определения тактики ведения и прогноза заболевания. Важным дифференциально-диагностическим критерием является наличие у пациентов атрофии зрительного нерва. По рекомендации Американской диабетической ассоциации офтальмоскопическое исследование пациентам с сахарным диабетом 1-го типа необходимо проводить через 5 лет после манифестации заболевания [13]. Однако при проведении офтальмоскопического исследования в более ранние сроки у 589 больных сахарным диабетом 1-го типа у 27 из них был диагностирован синдром Вольфрама [13]. В 100% случаев родители больных с синдромом Вольфрама состояли в кровном родстве по сравнению с 19% у больных сахарным диабетом 1-го типа. У 55% больных с синдромом Вольфрама был положительный наследственный анамнез по сахарному диабету 1-го типа, тогда как среди больных сахарным диабетом без атрофии зрительного нерва менее 10% имели родственников с сахарным диабетом 1-го типа. Аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе не обнаружены в 100% случаев при синдроме Вольфрама и только в 33% случаев при сахарном диабете без атрофии зрительного нерва [13].

Средний возраст развития атрофии зрительного нерва составляет 11 лет [8], прогрессирующее снижение остроты зрения развивается в среднем в течение 8 лет [9]. Со стороны органа зрения также наблюдалось развитие катаракты, снижение цветового восприятия [19].

Нейросенсорная тугоухость как одно из проявлений синдрома Вольфрама обычно развивается во 2-й декаде жизни [8] (иногда определяют промежуток 5—15 лет [15]) и может характеризоваться потерей слуха на высокочастотный тон [15], также возможно выпадение и других диапазонов частоты, что, вероятно, зависит от характера мутации. В частности, делеция нуклеотидов в гене синдрома Вольфрама (WFS1) в положении 508—513 приводит к потере слуха на низко- и высокочастотные звуки, но не звуки средней частоты [73]. Однако ряд наследственных заболеваний, характеризующихся семейной нейросенсорной тугоухостью, вызван гетерозиготной мутацией в хромосоме 4, в регионе, включающем в себя ген WFS1 [15, 44]. Обычно эти пациенты не имеют развернутой клинической картины синдрома Вольфрама. В частности, установлено, что гетерозиготная мутация в гене WFS1 является причиной нейросенсорной потери слуха на звуки низкой частоты (ниже 2000 Гц). Такие пациенты не имеют трудностей с пониманием речи, и нередко данное нарушение выявляется лишь при аудиометрии [15]. Гетерозиготная мутация в гене WFS1 замены гуанина на аденин в положении 2146 приводит к замене аминокислоты аланин на тирозин

в положении 716. Фенотипически это проявляется более тяжелым нарушением слуха, чем наблюдаемое при синдроме Вольфрама. В первые 2 декады жизни у пациентов выпадают звуки средней и высокой частот, затем звуки низкой частоты, и в возрасте 40 лет, как правило, наступает полная глухота [73].

Несахарный диабет у пациентов с синдромом Вольфрама также обычно манифестирует во 2-й декаде жизни. При аутопсии пациентов с клинической картиной синдрома Вольфрама была исключена мутация в хромосоме 20 (причина развития аутосомно-доминантного нейрогипофизарного несахарного диабета) [36] и получены данные о том, что несахарный диабет развивается вследствие не только атрофии нейронов в супраоптическом ядре, но и дефекта в процессинге предшественника вазопрессина [24]. При иммунореактивном анализе материала аутопсии пациентов с синдромом Вольфрама не было найдено вазопрессина и признаков его процессинга в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, однако обнаружено значительное количество предшественника вазопрессина. Также отсутствовали прогормонконвертазы вазопрессина (PC2), которая относится к семейству эндопроtease, и нейроэндокринный полипептид (7B2), который предотвращает преждевременную активацию предшественника прогормонконвертазы вазопрессина (PC2) [24]. Таким образом, можно наблюдать нарушение обработки сразу нескольких пептидов, участвующих в синтезе вазопрессина, при этом не было найдено мутаций ни в одном гене кодирующем данные белки.

В 3-й декаде жизни у пациентов развиваются осложнения со стороны мочевыводящего тракта и неврологические нарушения. Дилатация мочевыводящих путей далеко не всегда сочетается с несахарным диабетом и может существовать как независимое проявление заболевания [21, 33, 39, 55]. Высказываются предположения о том, что данный симптом имеет центральное происхождение и развивается вследствие атрофии структур головного мозга [55]. Кроме того, был описан случай развития острой почечной недостаточности у 30-летнего пациента с инсулинзависимым сахарным диабетом, атрофией зрительного нерва и снижением слуха. У больного при удовлетворительной компенсации углеводного обмена на фоне относительно стабильного состояния развилась анурия, было зарегистрировано повышение уровня креатинина до 334,4 мкмоль/л. При урографическом исследовании выявлена дилатация мочевыводящих путей. Через 1 нед после госпитализации в урологическое отделение уровень креатинина составил 132,5 мкмоль/л. Через 2 года содержание креатинина составляло 105 мкмоль/л, однако пациент был прикован к постели в связи с неврологическими осложнениями [55].

У обследованных также выявлено большое количество неврологических проявлений синдрома: периферическая нейропатия [21], атаксия, нистагм [57], аносмия, эпилепсия, возможно, развитие паркинсонизма, нарушение интеллекта [61]. Неврологические осложнения синдрома Вольфрама, в частности атрофия головного мозга и респираторная недостаточность, наиболее часто являются причиной смерти пациентов [8, 40]. При магнитно-резонансном томографическом исследовании были обнаружены распространенные изменения головного мозга, некоторые из них коррелировали с неврологическими чертами синдрома [57]. На магнитно-резонансных томограммах обычно отсутствует физиологический сигнал задней доли гипофиза, значительно уменьшены в размерах зрительный нерв, хиазмы и тракты, визуализируется атрофия области гипоталамуса, ствола мозга, мозжечка и коры головного мозга [25].

Нередко пациенты с синдромом Вольфрама страдают психическими нарушениями, такими как депрессия, агрессивное поведение, психозы, тревожность, панические атаки, галлюцинации, снижение памяти и интеллекта, суицидальные попытки [65]. Очевидно, что мутации в гене WFS1 могут приводить к психическим нарушениям. Пациенты с гетерозиготной мутацией обычно не страдают всеми проявлениями DIDMOAD-синдрома, однако нередко имеют точно такую же психическую патологию, как и больные с гомозиготной мутацией [15]. Пациенты с гетерозиготной мутацией в гене WFS1, которые составляют приблизительно 1% в популяции [64, 66], в 26 раз чаще госпитализируются в психиатрические клиники и совершают попытки суицида, чем люди, не несущие мутаций в этом гене [56, 66]. Было выявлено, что 25% больных, госпитализирующихся с тяжелой депрессией, имеют гетерозиготную мутацию в гене WFS1 [64].

Среди редких клинических проявлений синдрома Вольфрама были описаны случаи нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [9], а также развития гастроинтестинальных язв и рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений [21].

Язвенное поражение желудочно-кишечного тракта было зарегистрировано и имело сходные клинические проявления у 6 пациентов с синдромом Вольфрама из одной семьи и 4 больных из другой [21]. В первой семье язвы в желудочно-кишечном тракте развились у 1 девочки в возрасте 14 лет, у 1 мальчика в 17 лет, у 1 мальчика в 18 лет и у 3 детей в 20 лет. В другой семье 3 ребенка получили это осложнение в возрасте 13 лет и 1 — в возрасте 26 лет [21].

У 2 пациентов с развернутой клинической картиной DIDMOAD-синдрома был описан случай развития мегалобластной, сидеробластной анемии, нейтропении и пограничной тромбоцитопении. Концентрация тиамина в крови у одного пациента была сниженной, у другого — нормальной. Однако у обоих детей была снижена активность тиаминафосфатазы и тиаминапирофосфоксидазы в эритроцитах по сравнению с таковой у здоровых детей. Через 1 мес после лечения тиамином гематологические показатели восстановились до нормальных значений и улучшилась чувствительность к инсулину. Отмена тиамина приводила к повторному развитию гематологических нарушений и ухудшению чувствительности к инсулину [16].

Кроме того, характерным для данного синдрома является развитие первичного гипогонадизма [8, 31, 54]. Однако имеются также данные о благополучной беременности и родах у пациентов с DIDMOAD-синдромом [54, 59].

Причиной развития синдрома Вольфрама, как упоминалось выше, является аутосомно-рецессивная мутация [22, 53, 56] в гене, локализованном на коротком плече хромосомы 4 в положении 16 (ген WFS1) [63, 70]. Для развития клинической картины (минимальные диагностические критерии — инсулинзависимый сахарный диабет и атрофия зрительного нерва) мутация в гене WFS1 должна быть гомозиготной [19, 31, 70] или необходимо присутствие 2 гетерозиготных мутаций и более [19, 31]. Последовательность нуклеотидов в гене WFS1 описана, определены мутации этого гена могут иметь диагностическое и прогностическое значение для пациентов, у которых выявлены сахарный диабет и слепота [70]. Наиболее часто встречаются мутации в 8-м экзоне [31, 68], однако описаны мутации, нередко с более тяжелой клинической картиной, и в других экзонах. При исследовании системы HLA генов, характерных для развития сахарного диабета 1-го типа, у пациентов с синдромом Вольфрама не найдено [47].

Продукт экспрессии гена WFS1 полипептид вольфрамин состоит из 890 аминокислот и имеет молекулярную массу 100 кД [63]. Вольфрамин — это трансмембранный белок, включающий в себя 3 структурных домена: гидрофильный аминоконцевой конец, гидрофильный карбоксиконцевой конец и гидрофобную часть, состоящую из 9 трансмембранных сегментов [35]. В процессе созревания вольфрамин подвергается N-гликозилированию и включается в высокомолекулярные комплексы (400 кД) в мембране [35].

Наиболее интенсивно синтез вольфрамина происходит в тканях головного мозга и поджелудочной железы. При проведении иммуногистохимического анализа тканей различных структур мозга крысы с оценкой содержания вольфрамина и мРНК, кодирующей этот белок, наиболее высокое содержание выявлено в гиппокампе, миндалинном теле, зрительном бугре и структурах аллокортекса, т. е. в компонентах лимбической системы [65], а также в нейронах вентральных холинергических ядер и нижних холмиков среднего мозга [15]. Соответственно нарушение функции вольфрамина может приводить к патологическим изменениям в эмоциональной сфере, поведении и висцеральном контроле, а также нарушениям в обработке информации от сетчатки и улитки.

В связи с некоторым сходством клинической картины синдрома Вольфрама и митохондриального диабета (сахарный диабет, глухота, неврологические проявления, почечная недостаточность [5]), обусловленного точечной мутацией в ДНК митохондрий, долгое время считалось, что в основе синдрома Вольфрама также лежит мутация в митохондриальной ДНК [12, 34, 50, 58]. Вольфрамин в этом случае должен относиться к собственным белкам митохондрий с нарушением функции митохондрий должны быть связаны фенотипические проявления заболевания. Однако исследования, проведенные в последнее время, не выявили изменений ДНК митохондрий у больных с клинически очевидным синдромом Вольфрама (критериями включения в исследование было наличие сахарного диабета и атрофии зрительного нерва, развившихся в возрасте до 30 лет) [11, 38].

В последние годы было проведено несколько исследований, доказывающих, что вольфрамин является собственным гликопротеином эндоплазматического ретикула [51, 67, 68]. В ча-

стности, для уточнения внутриклеточной локализации вольфрамина использовали флуоресцентные антитела к С-концевому фрагменту пептида, а также флуоресцентные антитела, специфичные к определенным органеллам (эндоплазматическому ретикулуму, комплексу Гольджи и митохондриям). Все флуоресцентные метки, специфичные для каждой органеллы, давали красное свечение, флуоресцентная метка к вольфрамину имела зеленую окраску. При наложении зеленой и красной флуоресцентных меток образуется желтое свечение. Данный эксперимент представлен на рисунке (см. вклейку). На фрагментах а, г, ж показаны клетки с зеленой флуоресцентной меткой к вольфрамину. На фрагменте б использовали красную флуоресцентную метку, которая окрашивает только эндоплазматический ретикулум, на фрагменте д красное свечение исходит только от комплекса Гольджи, а на фрагменте з специфичной меткой окрашены митохондрии. На фрагментах а, е, и представлены результаты наложения флуоресцентных меток. Изменение цвета на желтый произошло только на фрагменте п, что свидетельствует о локализации вольфрамина в эндоплазматическом ретикулуме. На фрагменте е получили оранжевое свечение, на основании чего можно предположить присутствие небольшой концентрации вольфрамина в комплексе Гольджи. На фрагменте и цвет остался красным, следовательно, вольфрамин не присутствует в митохондриях, и эти органеллы не играют роли в патогенезе синдрома Вольфрама [67]. Функция вольфрамина в эндоплазматическом ретикулуме изучена не до конца. На сегодняшний день считается, что этот пептид участвует в трансмембранном транспорте, процессинге протеинов, синтезированных в эндоплазматическом ретикулуме [67], разрушении недостаточно упакованных протеинов [30]. Кроме того, было показано, что вольфрамин играет роль в регуляции гомеостаза кальция в эндоплазматическом ретикулуме [51, 67]. Опыты, проведенные на культуре ооцитов, показали, что вольфрамин способен индуцировать большой катионселективный ионный канал, который был заблокирован кальцием или магнием. Экспрессия вольфрамина увеличивала уровень кальция в цитоплазме ооцита. Высказано предположение о том, что вольфрамин может непосредственно являться новым кальциевым каналом в эндоплазматическом ретикулуме или регулировать активность кальциевого канала. Возможно, что опосредованная вольфрамина регуляция внутриклеточного уровня кальция играет важную протективную роль в секреторных клетках, которые зависят от кальциевого сигнала. Нарушение этой функции может приводить к увеличению риска гибели клеток и, следовательно, к развитию клинической картины синдрома Вольфрама [51].

С другой стороны, клиническая картина синдрома Вольфрама может быть результатом перенапряжения эндоплазматического ретикулума вследствие нарушения процессинга и разрушения недостаточно упакованных протеинов [30]. Синтез в клетке наиболее активно происходит в эндоплазматическом ретикулуме, а также эта органелла обеспечивает специальную среду для посттрансляционных изменений и упаковки протеинов, секретруемых трансмембранно, и протеинов различных компартментов внутри клетки. Упакованные должным образом протеины могут быть секретированы из клетки или использоваться на нужды самой клетки, тогда как неупакованные или недостаточно упакованные протеины должны быть разрушены ассоциированным с эндоплазматическим ретикулумом белково-разрушительным механизмом [20]. Нагрузка на эндоплазматический ретикулум регулируется как возможностями органеллы, так и потребностями в синтезированном протеине и зависит от типа клетки, физиологического состояния и клеточной адаптации к этим изменениям. При чрезмерной нагрузке на эндоплазматический ретикулум, превышающей возможности клетки, развивается состояние стресса эндоплазматического ретикулума [30]. Стресс эндоплазматического ретикулума — это нарушение равновесия между нагрузкой эндоплазматического ретикулума синтезом белков и способностью органеллы к обработке этих протеинов (процессингу, упаковке, секреции из клетки и разрушению) [30]. Стресс эндоплазматического ретикулума запускается увеличением синтеза протеинов, кроме того, это происходит при некоторых патофизиологических состояниях. Гипоксия и гипогликемия, воздействующие как естественные и экспериментальные токсины, повреждают эндоплазматический ретикулум, что приводит к нарушению способности упаковки протеинов и в результате развивается стресс эндоплазматического ретикулума [42, 43]. В клетках млекопитающих ответ на стресс эндоплазматического ретикулума имеет 3 функциональных составляющих. Первая функциональная составляющая — это раннее, транзитное уменьшение синтеза протеинов [30], что предотвращает перегрузку органеллы. Реализация этого за-

щитного механизма осуществляется через фосфорилицию инициации эукариот 2 [30]. Фактор инициации эукариот 2 обычно переносит иницированную метионилтрансфертиную рибонуклеиновую кислоту (тРНК) к 40S-субединице рибосомы. По мере накопления протейна в эндоплазматическом ретикулуме олигомеризуется и активируется путем трансавтофосфорилиции панкреатическая киназа эндоплазматического ретикулума, которая фосфорилирует фактор инициации эукариот 2 [14, 45]. После фосфорилиции фактор инициации эукариот 2 становится неактивным, и это является главным механизмом уменьшения инициации трансляции и синтеза протеинов в клетке эукариот [30]. Панкреатическая киназа эндоплазматического ретикулума на высоком уровне экспрессируется главным образом в клетках, специализирующихся на секреции, в частности таких как β -клетки островков [62], и наличие этой киназы важно для нормального функционирования и выживания этих клеток.

Вторая функциональная составляющая — это активация генов, кодирующих собственные протеины эндоплазматического ретикулума, которые обеспечивают упаковку, экспорт и деградацию [30]. Этот механизм увеличивает возможности органеллы по обработке протейнов, однако, поскольку он требует синтеза новых протеинов и липидов, ему свойственна задержка. У млекопитающих сразу несколько эффекторов, активированных стрессом эндоплазматического ретикулума, вызывают активацию специфических генов [32, 69, 71]. Разделение матричной рибонуклеиновой кислоты и последующий сплайсинг приводят к образованию нетрадиционного фактора транскрипции и активации промоторов генов.

Третья функциональная составляющая — это запуск программы клеточной гибели [30]. На этом этапе происходит удаление клеток, а следовательно, повреждение, причиняемое стрессом эндоплазматического ретикулума, становится необратимым. Эта составляющая имеет самую длинную задержку и регулируется специальными эффекторами с удивительной специфичностью для стресса эндоплазматического ретикулума. Возможно, в многоклеточном организме есть польза от элиминации клеток, которые имеют высокий уровень напряжения эндоплазматического ретикулума. В настоящее время непонятно, какую роль это может играть. Вероятно, гибель нескольких клеток в состоянии стресса может быть частью цикла регенерации, который позволяет вернуть функцию органа. Считается, что в реализации программы клеточной гибели у млекопитающих принимает участие сразу несколько эффекторов. Caspase-12 локализован на мембранах эндоплазматического ретикулума и проходит активацию в клетках, которые испытывают стресс эндоплазматического ретикулума [30]. У мышей с выбитым геном Caspase-12 $-/-$, подвергнутых действию токсинов, вызывающих стресс эндоплазматического ретикулума, отмечалась меньшая гибель клеток [49]. Caspase-12 принадлежит к семейству Caspase-1, которые активируют каспазы, приводящие к гибели клеток. Таким образом, представляется, что клетки развили специфическую каспазу для соединения стресса эндоплазматического ретикулума с общими путями гибели клеток. Другим медиатором программы клеточной гибели при стрессе эндоплазматического ретикулума является фактор транскрипции CHOP (C/EBP-гомологичный протейн, также называемый GADD153). Клетки с выбитым геном CHOP (CHOP $-/-$) более устойчивы к гибели, индуцированной стрессом эндоплазматического ретикулума [46, 74], тогда как повышенная экспрессия фактора транскрипции CHOP увеличивает гибель клеток [23]. Недавно было сделано предположение о том, что стрессактивированный тирозинкиназа c-Abl перераспределяется с эндоплазматического ретикулума на митохондрии в клетках со стрессом эндоплазматического ретикулума и что апоптоз клеток, индуцированный стрессом, ослаблен в клетках с c-Abl-дефицитом [37].

Доказательства причастности стресса эндоплазматического ретикулума к патологическим состояниям наиболее значительно представлены в относительно маленькой структуре генетических поломок. Мутации в коде протеинов, наиболее высоко-синтезируемых эндоплазматическим ретикулумом, приводят к нарушению процессинга белков, что вызывает напряжение эндоплазматического ретикулума. Ярким примером развития стресса эндоплазматического ретикулума является синдром Вольфогта—Рэллисона, который клинически проявляется сахарным диабетом с младенческого возраста, гипоплазией поджелудочной железы и остеодистрофиями. Данный синдром вызван гомозиготной мутацией в гене EIF2AK3, который кодирует панкреатическую киназу эндоплазматического ретикулума [18], играющую ключевую роль в компенсаторном ответе на стресс эндоплазматического ретикулума. У мышей с выбитым геном панкреатической киназы эндоплазматического ретикулума

(PERK -/-) также развивался сходный клинический синдром [29]. Мыши родились с близкими к нормальным островками Лангерганса, но в течение первых недель произошла прогрессивная деградация β -клеток. Когда клетки от мышей PERK -/- до развития диабета выращивали в культуре, β -клетки производили гормональный проинсулин и секретируют нормальный гормон. Когда β -клетки были перенесены из культуры с низким содержанием глюкозы в среду с высоким содержанием глюкозы, они производили инсулина больше, чем неизмененные клетки [29].

Мутация в гене WFS1 приводит к изменению структуры и, следовательно, нарушению упаковки и функции вольфрамина, который является собственным белком эндоплазматического ретикулума и участвует в трансмембранном транспорте, процессинге протеинов [67] и деградации измененных протеинов [30]. Очевидно, что нарушение его функций должно приводить к накоплению большого количества необработанных протеинов, не пригодных для использования на нужды клетки и организма, что запускает механизмы ответа на стресс эндоплазматического ретикулума. Данные, подтверждающие участие стресса эндоплазматического ретикулума в патогенезе DIDMOAD-синдрома, представлены в недавнем исследовании материалов аутопсии гипоталамуса пациентов с синдромом Вольфрама [24]. В супраоптическом ядре гипоталамуса не было найдено сразу несколько белков, присутствующих в норме, однако обнаружены их предшественники, и не было мутаций в генах, кодирующих эти белки [24], что свидетельствует о нарушении процессинга и деградации протеинов. Очевидно, что по сходному механизму происходит гибель клеток поджелудочной железы и миелинизирующих нейронов [27]. Можно предположить, что стресс эндоплазматического ретикулума быстрее приводит к гибели наиболее интенсивно секретирующих клеток, в частности β -клеток поджелудочной железы, возможно, поэтому сахарный диабет часто становится первым проявлением синдрома.

Гетерогенность клинической картины синдрома Вольфрама, наиболее вероятно, определяется тяжестью повреждения функции вольфрамина и, следовательно, характером мутации в гене WFS1. В Великобритании был проведен анализ участка ДНК, кодирующего ген WFS1, у 30 больных с синдромом Вольфрама из 19 английских семей. Были найдены 24 мутации: 8 мутаций замены, 8 бессмысленных мутаций, 3 делеции из структуры гена, 1 вставка в структуру, 4 мутации сдвига рамки генетического кода. Наиболее часто мутации регистрировались в 8-м экзоне. Большинство пациентов были гетерозиготны по двум мутациям и не было найдено каких-либо общих характерных мутаций [31].

Данные были проанализированы на взаимоотношение генотипа и фенотипа, что показало очень близкую клиническую картину у больных, несущих одинаковую мутацию. В частности, 3 пациента из Африки, которые имели большую близкородственную родословную, содержали гомозиготную мутацию замены в 4-м экзоне (замену цитозина на тимин в положении 406). Это прогнозирует значительное укорочение структуры вольфрамина, удаление трансмембранного и карбокситерминального доменов. Все больные с этой мутацией страдали тяжелыми психиатрическими осложнениями. Эти осложнения развивались между 30 и 40 годами и включали в себя значительное снижение памяти, эмоциональную лабильность, галлюцинации и эндогенную депрессию. Старшая сестра из этой семьи умерла в возрасте 39 лет. В возрасте между 20 и 30 годами в госпитале ей был поставлен диагноз пресенильной деменции, эндогенной депрессии, они страдали от частых галлюцинаций. Братья имели почти все описанные проявления синдрома Вольфрама: сахарный диабет, атрофию зрительного нерва, глухоту, осложнения со стороны мочевыделительной системы, неврологические проявления; ведущими клиническими были психиатрические изменения [31].

В семье с гомозиготной делецией в 8-м экзоне (удаление 4 нуклеотидов в положении 2648—2651) старшая сестра умерла в возрасте 28 лет от атрофии ствола мозга и центральной респираторной недостаточности. У ее младшего брата центральная респираторная недостаточность развилась в возрасте 16 лет, на момент исследования он нуждался в постоянной трахеостоме. С помощью магнитно-резонансной томографии выявлена тяжелая атрофия головного мозга. У 5 других пациентов, гетерозиготных по данной делеции, случаев центральной респираторной недостаточности не зарегистрировано [31].

Пациент с гомозиготной бессмысленной мутацией в 8-м экзоне (замена цитидина на тимин в положении 2654) имел мягкий фенотип, у него не развился сахарный диабет, осложнения со стороны мочевыделительной системы или неврологиче-

ские нарушения. Его глухота была легкой, и он не нуждался в слуховом аппарате [31].

Среди обследованных, в одной семье был зафиксирован случай первичного гипогонадизма у 2 братьев, несущих 2 гетерозиготные мутации в 8-м экзоне: мутацию сдвига рамки генетического кода (удаление нуклеотидов 1611—1624) и мутацию замены (гуанина на аденин в положении 1433). Интересно, что возраст развития клинических проявлений у больных с одинаковой мутацией несредко различался. В частности, в этой семье у первого брата сахарный диабет развился в возрасте 7 лет, атрофия зрительного нерва — в 10 лет, сахарный диабет — в 12 лет, глухота — в 30 лет, нарушения со стороны мочевыделительной системы — в 34 года, неврологические осложнения — в 36 лет. У второго брата сахарный диабет развился в возрасте 12 лет, атрофия зрительного нерва — в 15 лет, сахарный диабет — в 12 лет, глухота — в 15 лет, нарушения со стороны мочевыделительной системы — в 33 года, неврологические осложнения — в 36 лет. У обоих пациентов выявлен первичный гипогонадизм: у них низкий уровень тестостерона и они никогда не брились [31].

В другом исследовании у девушки в возрасте 28 лет была зарегистрирована гомозиготная мутация вставки цитозина в положении 1038. У этой пациентки в возрасте 7 лет развился сахарный диабет, в 11 лет — атрофия зрительного нерва, в этом возрасте — нейросенсорная тугоухость на звуки высокой частоты (более 4000 Гц), в 20 лет — сахарный диабет, в 28 лет — дилатация мочевыводящих путей, мочепузырный рефлюкс и опсоменорея, которая, вероятно, имела центральное происхождение [19]. У пациентки оба родителя здоровы, есть 3 здоровых сибса и 1 больной брат, у которого в возрасте 20 лет имелись сахарный диабет и атрофия зрительного нерва. Одна из бабушек пациентки страдала сахарным диабетом 2-го типа [19].

Различные мутации сравнивали у семей с ранним развитием симптомов (до 5 лет) и также у тех, у кого симптомы развились после 6 лет. Не найдено очевидных различий в пропорциональном соотношении мутаций между двумя группами [31].

Одиночная гетерозиготная мутация в гене WFS1 не приводит к развитию клинической картины синдрома Вольфрама. Наиболее часто такая мутация увеличивает риск развития нейросенсорной тугоухости [15, 44, 68, 73], психиатрических заболеваний [64, 66] и сахарного диабета [21]. В Японии было проведено исследование гена WFS1 у 185 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и 380 здоровых лиц, не страдающих сахарным диабетом. Частота гетерозиготной мутации в гене WFS1 была достоверно выше у больных сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с группой контроля. При этом аутоиммунные компоненты сахарного диабета и сопутствующее аутоиммунное поражение щитовидной железы у больных с гетерозиготной мутацией встречались достоверно реже, чем у больных без такой мутации. Следует также отметить, что фактор транскрипции SHOR играет важную роль в NO-опосредованной гибели этих клеток [52]. Эти наблюдения, сделанные на культуре клеток, позволяют предположить, что стресс эндоплазматического ретикулума может также играть роль в потере β -клеток при сахарном диабете 1-го типа. Позже в Великобритании был проведен скрининг мутации в гене WFS1 у 323 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (170 из них заболели до 45 лет и 157 из этих больных имели минимум 1 больного сибса). Группа контроля состояла из 357 лиц без нарушений углеводного обмена. Частота мутации в гене WFS1 оказалась выше у больных с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с группой контроля [48]. Весьма вероятно, что изменение структуры вольфрамина играет важную роль в неаутоиммунной гибели β -клеток с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [7, 48].

Таким образом, причиной развития синдрома Вольфрама являются аутосомно-рецессивная гомозиготная мутация или несколько гетерозиготных мутаций в гене WFS1, кодирующих полипептид вольфрамин. Вольфрамин относится к собственным белкам эндоплазматического ретикулума. В основе патогенеза синдрома Вольфрама лежит стресс эндоплазматического ретикулума, который после ряда компенсаторных реакций приводит к гибели клетки. Гибель клетки должна наступать тем быстрее, чем больше нагрузка на эндоплазматический ретикулум клетки со стороны организма. Возможно, именно поэтому самым ранним проявлением синдрома Вольфрама становится инсулинзависимый, неаутоиммунный сахарный диабет. Остается непонятным, почему у пациентов с синдромом Вольфрама не развиваются или развиваются минимально микроангиопатии, характерные для больных с сахарным диабетом 1-го типа.

Одиночная гетерозиготная мутация в гене WFS1 увеличивает риск развития сахарного диабета. Вероятно, нарушение

структуры вольфрамина, приводящее к стрессу эндоплазматического ретикулума, играет важную роль в общих механизмах гибели клеток поджелудочной железы при сахарном диабете 1-го и 2-го типов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет". — М., 2002. — С. 6—8.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 66.
4. Кураева Т. Л., Зильберман Л. И. // Сахарный диабет. — 2000. — № 1. — С. 43—45.
5. Лавин Н. Эндокринология. — М., 1999.
6. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 5—156.
7. Awata T., Inoue K., Kurihara S. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 268. — P. 612—616.
8. Barrett T. G., Bunday S. E., Macleod A. F. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 1453—1458.
9. Barrett T. G., Bunday S. E., Fielder A. R., Good P. A. // Eye. — 1997. — Vol. 6. — P. 882—888.
10. Barrett T. G., Bunday S. E. // J. Med. Genet. — 1997. — Vol. 34. — P. 838—841.
11. Barrett T. G., Scott-Brown M., Seller A. et al. // J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 37. — P. 463—466.
12. Barrientos A., Volpini V., Casademont J. et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 97. — P. 1570—1576.
13. Baz P., Azar S. T., Medlej R. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1376—1378.
14. Bertolotti A., Zhang Y., Hendershot L. M. et al. // Nature Cell Biol. — 2000. — Vol. 2. — P. 326—332.
15. Bespalova I. N., Camp G. V., Bom S. J. H. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 2501—2508.
16. Borgna-Pignatti C., Marradi P., Pinelli L. et al. // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 114. — P. 405—410.
17. Bouslama K., Naoui A., Rezgui L. et al. // Tunisie Med. — 2002. — Vol. 80. — P. 714—717.
18. Delepine M., Nicolino M., Barrett T. et al. // Nature Genet. — 2000. — Vol. 25. — P. 406—409.
19. Eller P., Foger B., Gander R. et al. // J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 38. — P. 37—42.
20. Elligaard L., Molinari M., Helenius A. // Science. — 1999. — Vol. 286. — P. 1882—1888.
21. El-Shanti H., Lidral A. C., Jarrah N. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 66. — P. 1229—1236.
22. Fraser F. C., Gunn T. // J. Med. Genet. — 1977. — Vol. 14. — P. 190—193.
23. Friedman A. D. // Cancer Res. — 1996. — Vol. 56. — P. 3250—3256.
24. Gabreels B. A. Th. F., Swaab D. F., Kleijn D. P. V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 4026—4033.
25. Galluzzi P., Filasomi G., Vallone I. M. et al. // Neuroradiology. — 1999. — Vol. 41. — P. 729—731.
26. Gossain V. V., Sugawara M., Hagen G. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1975. — Vol. 41. — P. 1020—1024.
27. Gow A., Southwood C. M., Lazzarini R. A. // J. Cell Biol. — 1998. — Vol. 140. — P. 925—934.
28. Gunn T., Bortolussi R., Little J. M. et al. // J. Pediatr. — 1976. — Vol. 89. — P. 565—570.
29. Harding H. P., Zeng H., Zhang Y. et al. // J. Mol. Cell. — 2001. — Vol. 7. — P. 1153—1163.
30. Harding H. P., Ron D. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 455—461.
31. Hardy C., Khanim F., Torres R. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — Vol. 65. — P. 1279—1290.
32. Haze K., Yoshida H., Yanagi H. et al. // Mol. Biol. Cell. — 1999. — Vol. 10. — P. 3787—3799.
33. Hernandez-Mijares A., Morillas C., Lluch J. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1378—1379.
34. Hofmann S., Bezold R., Jaksch M. et al. // Genomics. — 1997. — Vol. 39. — P. 8—18.
35. Hofmann S., Philbrook C., Gerbits K., Bauer M. F. // Hum. Mol. Genet. — 2003. — Vol. 12. — P. 2003—2012.
36. Ito M., Jameson J. L., Ito M. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 99. — P. 1897—1905.
37. Ito Y., Pandey P., Mishra N. et al. // Mol. Cell Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 6233—6242.
38. Jackson M. J., Bindoff L. A., Weber K. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 728—733.
39. Jarrah N. S., El-Shanti H., Shennak M. M., Ajlouni K. M. // Ann. Saudi Med. — 1999. — Vol. 19. — P. 132—134.
40. Julier C. // Nature Genet. — 2001. — Vol. 29. — P. 358—359.
41. Kinsley B. T., Swift M., Dumont R. H., Swift R. G. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 18. — P. 1566—1570.
42. Lee A. S. // Curr. Opin. Cell Biol. — 1992. — Vol. 4. — P. 267—273.
43. Lee A. S. // Trends Biochem. Sci. — 2001. — Vol. 26. — P. 504—510.
44. Lesperance M. M., Hall J. W. 3-rd, Bess F. H. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1995. — Vol. 4. — P. 1967—1972.
45. Liu C. Y., Schroder M., Kaufman R. J. // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 24881—24885.
46. McCullough K. D., Martindale J. L., Klotz L.-O. et al. // Mol. Cell Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 1249—1259.
47. Mattina T., Li Volti S., Palmeri P. et al. // Ophthalmol. Paediatr. Genet. — 1998. — Vol. 9. — P. 25—28.
48. Minton J. A. L., Hattersley A. T., Owen K. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1287—1290.
49. Nakagawa T., Zhu H., Morishima N. et al. // Nature. — 2000. — Vol. 403. — P. 98—103.
50. Odawara M., Sasaki K., Yamashita K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 1290—1294.
51. Osman A. A., Saito M., Makepeace C. et al. // JBC Papers in Press. Published on October 3, 2003 as Manuscript M310331200.
52. Oyamomari S., Takeda K., Takiguchi M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 10845—10850.
53. Page M. M., Asmal A. C., Edwards C. R. // Quart. J. Med. — 1976. — Vol. 45. — P. 505—520.
54. Peden N. R., Gay J. D., Jung R. T., Kuwayit K. // Quart. J. Med. — 1986. — Vol. 58. — P. 167—180.
55. Piccoli G. B., Mezza E., Jeantet A., Segoloni G. P. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18. — P. 206—208.
56. Polymeropoulos M. H., Swift R. G., Swift M. // Nature Genet. — 1994. — Vol. 8. — P. 95—97.
57. Rando T. A., Horton J. C., Layser R. B. // Neurology. — 1992. — Vol. 42. — P. 1220—1224.
58. Rotig A., Cormier V., Chatelain P. et al. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 1095—1098.
59. Rugolo S., Mirabella D., Palumbo M. A. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2002. — Vol. 105. — P. 192—193.
60. Salih M. A., Tuvemo T. // Acta Paediatr. Scand. — 1991. — Vol. 80. — P. 567—572.
61. Scolding N. J., Kellar-Wood H. F., Shaw C. et al. // Ann. Neurol. — 1996. — Vol. 39. — P. 352—360.
62. Shi Y., Vatter K. M., Sood R. et al. // Mol. Cell Biol. — 1988. — Vol. 18. — P. 7499—7509.
63. Strom T. M., Hortnagel K., Hofman S. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1998. — Vol. 7. — P. 2021—2028.
64. Swift M., Swift R. G. // Biol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 47. — P. 787—793.
65. Swift R. G., Sadler D. B., Swift M. // Lancet. — 1990. — Vol. 336. — P. 667—669.
66. Swift R. G., Perkins D. O., Chase C. L. et al. // Am. J. Psychiatry. — 1991. — Vol. 148. — P. 775—779.
67. Takeda K., Inoue H., Tanizawa Y. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 477—478.
68. Tanizawa Y. // Rinsho Byori. — 2003. — Vol. 51. — P. 544—549.
69. Tirasophon W., Welihinda A. A., Kaufman R. J. // Genes Dev. — 1998. — Vol. 17. — P. 1812—1824.
70. Van den Ouweland J. M. W., Cryns K., Pennings R. J. E. et al. // J. Mol. Diagn. — 2003. — Vol. 5. — P. 88—95.
71. Wang X. Z., Harding H. P., Zhang Y. et al. // Eur. Mol. Biol. Org. — 1998. — Vol. 17. — P. 5708—5717.
72. Wolfram D. J., Wagener H. P. // Mayo Clin. Proc. — 1938. — Vol. 13. — P. 715—718.
73. Young T., Ives E., Lynch E. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 2509—2514.
74. Zinszner H., Kuroda M., Wang X. Z. et al. // Genes Dev. — 1998. — Vol. 12. — P. 982—995.

Поступила 17.12.03