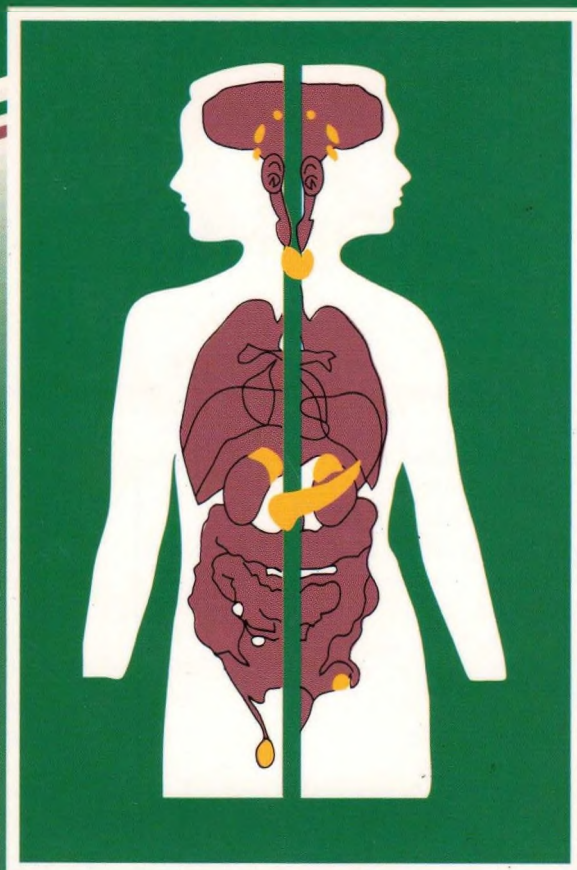




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3.2002

Том 48

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

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

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

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40
Факс (095) 928-60-03

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несет
рекламодатель

Редактор *Н. К. Гришина*
Переводчик *И. Б. Обухова*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Е. В. Кулачинская*

Сдано в набор 07.02.2002.
Подписано в печать 19.03.2002.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Печ. л. 6,00 + 1,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35.
Усл. кр.-отт. 13,72.
Уч.-изд. л. 10,81.
Заказ 229.

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

E-mail: meditsina@iname.com
WWW страница: www.medlit.ru

Отпечатано в типографии ОАО
"Внешторгиздат"

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. 48. 2002. № 3. 1—48



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2002

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 48

май—июнь

3 • 2002

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)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Дискуссия

- Касаткина Э. П. Аутоиммунный тиреоидит: диагностика и лечение (дискуссия по поводу статьи В. В. Фадеева, Г. А. Мальниченко, Г. А. Герасимова "Аутоиммунный тиреоидит: первый шаг к консенсусу") 3

Клиническая эндокринология

- Иловайская И. А., Крюкова И. В., Кеда Ю. М., Макаровская Е. Е., Кандрор В. И., Марова Е. И. Роль антигипофизарных антител в патогенезе гиперпролактинемии 6
- Хашаева Т. Х.-М., Арсланбекова А. А., Омаров Н. С.-М., Абусева З. А. Пролактинсекретирующая функция гипофиза после гипотонического кровотечения и лактация 10
- Шилин Д. Е., Цветкова Н. И., Горохова Н. А., Бебисева Н. И. Антитиреоидные аутоиммунные реакции и гиперпролактинемия при аллергических заболеваниях у детей и подростков 13
- Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Романцова Т. И., Черноголов В. А., Иловайская И. А. Результаты длительного наблюдения за больными с умеренной гиперпролактинемией 18
- Дедов И. И., Воронцов А. В., Новолодская Ю. В. Магнитно-резонансная томография гипофиза у здоровых женщин репродуктивного возраста 22
- Старкова Н. Т., Малыгина Е. В., Мураховская Е. В., Старостина Е. Г., Поленова М. А. Применение орлистата при гипоталамическом ожирении у лиц молодого возраста 27
- Аметов А. С. Инсулиносекретция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали 31

В помощь практическому врачу

- Устинкина Т. И. Клиническая интерпретация нарушения функции яичек 37

Заметки из практики

- Балаболкин М. И., Петунина Н. А., Левитская З. И., Хасанова Э. Р. Летальный исход при гипотиреоидной коме 40

Экспериментальная эндокринология

- Иваненко Т. И., Плужникова Г. Н., Федотов В. П. Гормональные свойства новых модифицированных 11α -оксипроизводных эстрогенов 42
- Бабичев В. Н. Влияние сульфаниламидов второй генерации на активность АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клеток поджелудочной железы 44

Редакционные материалы¹

- Фадеев В. В. Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка. 47

CONTENTS

Discussion

- Kasatkina E. P. Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment (Discussion of the paper by V. V. Fadeev, G. A. Melnichenko, G. A. Gerasimov "Autoimmune Thyroiditis: First Step to Consensus") 3

Clinical Endocrinology

- Ilovaikaya I. A., Kryukova I. V., Keda Yu. M., Makarovskaya Ye. Ye., Kandror V. I., Marova Ye. I. Role of antipituitary antibodies in the pathogenesis of hyperprolactinemia 6
- Khashaeva T. Kh.-M., Arslanbekova A. A., Omarov N. S.-M., Abusueva Z. A. Prolactin-secretory function of the pituitary after hypotonic hemorrhage and lactation 10
- Shilin D. Ye., Tsvetkova N. I., Gorokhova N. A., Bebisheva N. I. Antithyroid autoimmune reactions and hyperprolactinemia in children and adolescents with allergic diseases 13
- Melnichenko G. A., Marova Ye. I., Romantsova T. I., Chernogolov V. A., Ilovaikaya I. A. Results of long observation of patients with moderate hyperprolactinemia 18
- Dedov I. I., Vorontsov A. V., Novolodskaya Yu. V. Magnetic resonance tomography of the pituitary in healthy women of reproductive age 22
- Starkova N. T., Malygina Ye. V., Murakhovskaya Ye. V., Starostina Ye. G., Polenova M. A. Orlistat therapy of young patients with hypothalamic obesity 27
- Ametov A. S. Insulin secretion and insulin resistance: two sides of one medal 31

Guidelines for Practitioner

- Ustinkina T. I. Clinical interpretation of testicular dysfunction 37

Clinical Notes

- Balabolkin M. I., Petunina N. A., Levitskaya Z. I., Khasanova E. R. Lethal outcome in hypothyroid coma 40

Experimental Endocrinology

- Ivanenko T. I., Pluzhnikova G. N., Fedotov V. P. Hormonal characteristics of new modified estrogen 11α -hydroxyderivatives 42
- Babichev V. N. Effects of second-generation sulfanilamides on the activity of ATP-dependent K^+ -channels of pancreatic β -cells 44

Editorial Materials

- Fadeev V. V. Data presentation in original papers and their statistical processing 47

¹Статьей научного редактора журнала "Проблемы эндокринологии" В. В. Фадеева редколлегия журнала открывает новую рубрику "Редакционные материалы", в которой планируется публикация статей, направленных на повышение методологического уровня публикуемых работ.

Эта статья носит рекомендательный характер, однако редколлегия журнала намерена планомерно повышать требования к оформлению поступающих в журнал рукописей и стремиться к полному соответствию этих требований международным стандартам.

◆ ДИСКУССИЯ

© Э. П. КАСАТКИНА, 2002

УДК 616.441-002-092:612.017.1]-07-08

Э. П. Касаткина

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ДИСКУССИЯ ПО ПОВОДУ СТАТЬИ В. В. ФАДЕЕВА, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Г. А. ГЕРАСИМОВА "АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ: ПЕРВЫЙ ШАГ К КОНСЕНСУСУ")¹

Вопросы, обсуждаемые в дискуссионной статье "Аутоиммунный тиреоидит: первый шаг к консенсусу", безусловно, актуальны. В первую очередь актуальность обусловлена тем, что в последние годы наблюдается рост заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), в том числе среди детей и подростков. В связи с этим доля АИТ в структуре эндемического зоба увеличивается [2, 6, 7, 12, 16]. Данное обстоятельство, особенно в экологически загрязненных регионах, может быть, помимо отсутствия йодной профилактики, одной из причин нарастания тяжести зобной эндемии во многих регионах России. В то же время рост напряженности зобной эндемии независимо от причины этого явления, несомненно, приводит к увеличению частоты и тяжести тех заболеваний (состояний), которые довольно часто встречаются в регионах зобной эндемии. Главные из них — ухудшение состояния здоровья, нарушение репродуктивной функции женщин и, что особенно важно, снижение интеллектуального потенциала населения данного региона [3].

С учетом этих данных следует признать, что проблема АИТ имеет не только медицинское, но и серьезное социальное значение. Все это свидетельствует о том, что практическому здравоохранению совершенно необходимы четкие рекомендации по диагностике и лечению АИТ. В связи с этим следует поддержать авторов дискуссионной статьи в стремлении сформировать согласованное решение по вопросам диагностики и лечения АИТ. К сожалению, концепция авторов по данному вопросу, изложенная в дискуссионной статье, как мне кажется, не позволяет принять ее как основу консенсуса и требует широкого обсуждения.

Хотелось бы обратить внимание авторов и высказать свое мнение также по поводу манеры изложения данной статьи. На мой взгляд, общий тон статьи не соответствует ни рангу журнала, ни научному характеру статьи. Подобный характер изложения, как мне кажется, может использоваться лишь в популярной литературе.

Итак, в чем же суть представленной на обсуждение концепции? Коротко суммируя мнение авторов, можно выделить следующие вопросы.

1. В настоящее время, по мнению авторов дискуссионной статьи, имеет место значительная гипердиагностика АИТ, что обусловлено отсутствием высокоинформативных методов исследования, позволяющих однозначно установить диагноз данно-

го заболевания. С другой стороны, как считают авторы, до тех пор, пока у пациента нет симптомов клинически выраженного гипотиреоза, вообще нельзя признать АИТ заболеванием. В этом случае тратить средства на диагностику и лечение этого аутоиммунного процесса, который, по мнению авторов дискуссионной статьи, еще не является заболеванием, нецелесообразно.

2. В связи с тем что в настоящее время не существует методов лечения самого аутоиммунного процесса, терапию АИТ, как считают авторы дискуссионной статьи, следует проводить только на стадии клинического гипотиреоза. И в этом случае, по их мнению, уже не важна причина, приведшая к развитию гипотиреоза, т. е. диагноз заболевания, а важна лишь адекватность заместительной гормональной терапии. При этом авторы ссылаются на подобные подходы к лечению и диагностике доклинических стадий других аутоиммунных эндокринных заболеваний: сахарного диабета типа 1 и аутоиммунного гипокортицизма.

Согласиться с подобной точкой зрения наших уважаемых оппонентов не представляется возможным. Это утверждение прежде всего противоречит принципам профилактической медицины. В соответствии с этими принципами в настоящее время в мире проводятся многоцентровые исследования по разработке методов ранней диагностики (на доклинической стадии) сахарного диабета типа 1 с целью определения методов профилактики клинических форм заболевания. Пока предварительные результаты этих исследований нас не удовлетворяют, однако ни у кого не возникает мысли прекратить подобные научные разработки и рекомендовать не диагностировать сахарный диабет на ранних стадиях заболевания, а лечить только манифестные формы.

У пациентов с аутоиммунным гипокортицизмом терапия в настоящее время, действительно, проводится лишь на стадии клинически выраженного дефицита гормонов. Однако это обусловлено не позицией врачей относительно сроков начала терапии, а тем обстоятельством, что заподозрить и диагностировать наличие аутоиммунного адреналита на ранних стадиях заболевания чрезвычайно сложно. В тех же случаях, когда имеется реальная возможность ожидать развитие аутоиммунного адреналита и гипокортицизма, как, например, у пациентов с полигландулярным аутоиммунным синдромом, существуют настоятельные рекомендации по выявлению у них специфических антител с целью ранней диагностики и лечения скрытого гипокортицизма. Это позволяет избежать у пациентов, прежде всего на фоне стрессовых ситуаций, летальных исходов.

¹См. Пробл. эндокринол. — 2001. — № 4. — С. 7—13.

Итак, созерцательная позиция авторов дискуссионной статьи относительно ранних форм АИТ (не диагностировать и не лечить) неприемлема. Безусловно, АИТ не является таким тяжелым по течению и прогнозу заболеванием, как сахарный диабет типа I или гипокортицизм. Однако при данном заболевании существует другая не менее серьезная причина, которая заставляет нас активно заниматься вопросами раннего выявления и лечения АИТ на стадии клинически эутиреоидного зоба. Это возможность развития у любого пациента с данным заболеванием асимптоматической хронической гипотироксинемии.

Такая возможность существует у каждого пациента с зобом, так как фактически любой зоб независимо от причины является компенсаторной реакцией организма в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов (ТГ). При длительном воздействии повреждающего фактора резервные компенсаторные возможности зобно-измененной железы истощаются, и дальнейшее увеличение ее размеров уже не в состоянии ликвидировать гипотироксинемия. В этом случае пациент с зобом длительное время может иметь легкий асимптоматический гипотиреоз, который усиливается в ситуациях, требующих более высокого уровня гормонов: на фоне стресса, пубертата и, что особенно важно, так как грозит серьезными последствиями, — на фоне беременности. Таким образом, длительно существующий зоб имеет тенденцию к развитию более выраженных форм гипотиреоза. Следует подчеркнуть, что у пациентов с АИТ склонность к гипотиреоидным состояниям в связи с деструктивным процессом в щитовидной железе и антитиреоидным эффектом антител к тиреопероксидазе возникает раньше и выражена в большей степени, чем при других вариантах диффузного нетоксического зоба [11–13, 16].

Особое беспокойство по поводу возможной скрытой гипотироксинемии вызывают женщины фертильного возраста с АИТ. Это обусловлено тем, что на фоне возникшей беременности потребность в ТГ и, следовательно, опасность развития гипотироксинемии значительно повышаются. У данной категории женщин, если диагноз АИТ у них не был установлен до наступления беременности и лечение в связи с этим не проводилось, это может быть причиной гипотироксинемии у плода на самых ранних сроках его развития (I триместр). Хорошо известно, что именно на этом этапе развития под контролем материнских ТГ, так как собственная железа еще не функционирует, начинается очень ответственный этап развития мозга будущего ребенка, закладываются основы интеллектуальных возможностей взрослого человека. Следовательно, дефицит ТГ в I триместре беременности, на фоне материнской гипотироксинемии, является причиной нарушения психомоторного развития у ее потомства, а в регионах зобной эндемии, где имеется большой процент подобных женщин, это приводит к снижению интеллектуального потенциала населения [8, 9, 11, 18].

При этом следует помнить, что заместительная гормональная терапия по поводу материнской гипотироксинемии, которая проводится на более

поздних сроках беременности, не в состоянии восстановить интеллектуальные способности ребенка. Следовательно, единственной мерой, способной предупредить дальнейшее снижение интеллектуального потенциала населения в регионах зобной эндемии, является проведение профилактических мероприятий, исключающих возможность развития гипотироксинемии (даже асимптоматической) у беременных. Безусловно, это потребует проведения адекватной йодной профилактики и мер по улучшению экологической обстановки в регионе, а также оптимизации системы тиреоидологической диспансерной службы. Особое внимание при организации тиреоидологической службы следует уделить женщинам фертильного возраста. При этом следует предусмотреть возможность проведения у женщин детородного возраста мероприятий по своевременному выявлению и лечению заболеваний щитовидной железы, прежде всего АИТ, а также скрининга на наличие специфических антитиреоидных антител у всех женщин на ранних сроках беременности.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что АИТ требует лечения на любой стадии заболевания. На стадии клинического гипотиреоза необходимость лечения с целью ликвидации симптомов тяжелого заболевания признают все. Однако и на ранней стадии заболевания (скрытого гипотиреоза) больной АИТ нуждается в лечении с целью исключения отрицательного влияния хронической гипотироксинемии на состояние здоровья, репродуктивную функцию и интеллектуальную активность самого пациента, а также интеллектуальный уровень потомства женщин с данным заболеванием. Итак, если мы признаем необходимость лечения АИТ на ранних стадиях заболевания, то, следовательно, должны признать необходимость и своевременной диагностики заболевания.

Следует согласиться с авторами дискуссионной статьи, что диагностика АИТ в условиях практического здравоохранения является довольно сложной задачей. Обусловлено это тем обстоятельством, что наиболее информативный метод диагностики — цитоморфологическое исследование пунктата щитовидной железы — является методом инвазивным и в связи с этим имеет определенные ограничения. Два других метода диагностики — определение уровня антител к щитовидной железе и УЗИ железы — не обладают такой степенью информативности, которая может позволить на основании данных только этих исследований у всех пациентов с подозрением на АИТ окончательно установить или отвергнуть диагноз.

Так, обнаружение у пациента с зобом невысокого титра специфических антител не дает основания установить диагноз АИТ. При повторном обследовании довольно часто антитела у них не обнаруживаются. Вероятнее всего, низкий уровень антител может отражать лишь начало аутоиммунного процесса в железе, который не всегда прогрессирует в истинное аутоиммунное заболевание. В случае прогрессирования аутоиммунного процесса и развития АИТ титр антител, прежде всего к ТПО, значительно повышается. С целью выработки более адекватного отношения к так называемому ан-

тителоносительству хотелось бы обратить внимание специалистов на то, что в регионах с высоким уровнем антителоносительства через несколько лет может наблюдаться "всплеск" аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [6]. Из этих данных следует, что наличие антител не однозначно диагнозу АИТ. Однако наличие диагностически значимого уровня специфических антител к тиреопероксидазе является достаточно информативным методом диагностики заболевания [14].

Сонографические признаки АИТ, определяемые у пациентов с классическими признаками заболевания, также не являются строго специфичными только для данного заболевания. Подобные признаки обнаруживаются и при других заболеваниях щитовидной железы. В то же время у части пациентов, обычно с малыми сроками заболевания, даже при наличии типичных для АИТ цитоморфологических данных эти признаки не выявляются. Можно предположить, что на начальных этапах заболевания отсутствие типичных сонографических признаков свидетельствует о сохранности тиреоидной ткани. При большей давности заболевания усиливаются процессы фиброзирования стромы железы, и это приводит к изменению сонографической картины.

Таким образом, при значительной давности заболевания эти доступные и неинвазивные методы исследования достаточно информативны. Сочетание высокого уровня специфических антител с типичной сонографической картиной позволяет без сомнения установить диагноз АИТ. Во всех остальных случаях, особенно при небольших сроках заболевания, с целью верификации заболевания следует проводить пункционную биопсию и цитоморфологическое исследование пунктата. Наличие выраженной обильной инфильтрации стромы железы лимфоидными элементами различной степени зрелости и плазмочитами, а также образование лимфоидных фолликулов, клеток Ашкенази—Гюртле являются достоверными признаками АИТ. В настоящее время тонкоигльная пункционная аспирационная биопсия с целью диагностики АИТ используется достаточно широко, в том числе и у детей. Метод высокоинформативен, малотравматичен и в руках профессионалов достаточно безопасен [1, 7, 10, 17].

Дискуссия по вопросам АИТ не ограничивается лишь обсуждением вопросов диагностики и лечения данного заболевания у взрослых пациентов. Довольно часто можно слышать о том, что данная патология у детей и подростков встречается достаточно редко, что заболевание в этой возрастной группе характеризуется частыми спонтанными ремиссиями и имеет вполне благоприятный прогноз. В связи с подобными представлениями о течении заболевания кажется естественным мнение об отсутствии необходимости ранней диагностики и лечения АИТ у детей и подростков. Однако опыт нашей коллектива (Э. П. Касаткина, В. Н. Соколовская, Д. Е. Шилин, Г. А. Рюмин, Л. Н. Самонова), активно занимающегося в течение многих лет вопросами тиреоидологии, не позволяет нам согласиться с подобной точкой зрения. По нашим данным, АИТ в детском и особенно в подростковом возрасте — достаточно распространенное заболевание, склонное к прогрессированию, и доля АИТ в

структуре зоба высока [4—6]. Данные литературы подтверждают наше мнение о значительной распространенности АИТ и что особенно важно о высокой склонности заболевания к гипотиреоидным состояниям. Так, по данным М. Rallison и соавт., при повторном обследовании пациентов, заболевших АИТ в детстве, через 20 лет у большинства из них был вновь подтвержден диагноз и у 33% выявлен гипотиреоз, что свидетельствует о прогрессировании заболевания. Лишь у 27% повторно обследованных диагноз АИТ подтвержден не был, т. е. вероятнее всего, имела место ремиссия заболевания [12, 15]. Следовательно, мнение некоторых специалистов по поводу тенденции к спонтанной ремиссии заболевания у большинства детей и подростков с АИТ оказалось несостоятельным.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что выявление АИТ у детей и подростков с зобом становится очень важной и ответственной задачей практического здравоохранения. В то же время следует подчеркнуть, что именно в этой возрастной группе в связи с малыми сроками заболевания диагностировать АИТ значительно сложнее, чем у взрослых пациентов. Данные литературы и наш собственный опыт подтверждают данный факт. Так, не более чем у 20% пациентов с верифицированным диагнозом АИТ (данные цитоморфологического исследования) выявляются типичные сонографические признаки заболевания и лишь у половины — диагностически значимый уровень специфических антител [4, 12].

Следовательно, именно в этой возрастной группе чаще всего с целью уточнения диагноза приходится прибегать к инвазивному методу исследования — пункционной биопсии с цитоморфологическим исследованием пунктата. К сожалению, и данный метод диагностики АИТ при небольших сроках заболевания имеет низкий уровень информативности. Учитывая данное обстоятельство, целесообразно в сомнительных случаях через 6—12 мес подвергнуть пациента повторному исследованию. Только такой подход к диагностике АИТ в детском и подростковом возрасте позволит своевременно выявить и назначить лечение на доклинической стадии заболевания.

Целесообразность ранней терапии АИТ у детей и подростков обусловлена тем, что ТГ в этом возрасте играют чрезвычайно важную роль: регулируют рост и развитие ребенка, интеллектуальную и физическую работоспособность, поддерживают нормальное функционирование иммунной системы. Снижение функциональной активности щитовидной железы в этот период жизни, безусловно, отразится на состоянии здоровья и осложнит процесс школьного обучения. И еще очень важное обстоятельство требует раннего начала терапии в тех случаях, когда АИТ возникает у девочек в пубертатном периоде. В ближайшие годы эти девочки вступят в фертильный период жизни, и в случае прогрессирования заболевания у них могут иметь место бесплодие, невынашивание беременности или рождение ребенка с дефектами психоневрологического развития.

Итак, АИТ в любой возрастной группе является достаточно распространенным заболеванием, имеющим склонность к развитию и прогрессированию

гипотироксинемии. Рост числа больных АИТ, влияние гипотироксинемии, даже асимптоматической, на состояние здоровья, репродуктивную функцию, интеллектуальную и физическую работоспособность, а также на уровень интеллектуального развития потомства женщин с данной патологией — все это определяет проблему АИТ как чрезвычайно актуальную. Учитывая разноречивый характер мнений относительно вопросов своевременной диагностики и сроков начала терапии, дискуссия по данным вопросам с целью принятия в итоге согласованного решения чрезвычайно необходима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн М. Э. // Пробл. эндокринол. — 1999. — Т. 45. № 5. — С. 34—38.
2. Вольпе Р. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 140—172.
3. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринол. — 2000. — Т. 47. № 4. — С. 3—6.
4. Рюмин Г. А. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: оптимизация диагностики у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
5. Соколовская В. Н. Ювенильное увеличение щитовидной железы. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидные взаимоотношения. Диагностика. Терапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.

6. Шилин Д. Е. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в условиях йодной недостаточности и радиационного загрязнения среды: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.
7. Fukino O., Tamai H., Kumai M. et al. // Acta Endocrinol. — 1982. — Vol. 100, N 2. — P. 231—236.
8. Glinioer D. // Endocrinol. Rev. — 1995. — Vol. 18. — P. 404—431.
9. Glinioer D. // The Thyroid and Environmental Merk European Thyroid Symposium. — Budapest, 2000. — P. 121—133.
10. Godinho-Matos L., Kocjan G., Kurtz A. // J. Clin. Pathol. — 1992. — Vol. 45, N 5. — P. 391—395.
11. Haddow J. E., Polomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 549—555.
12. Marwaha R. K., Tandon N., Korak A. K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3798—3802.
13. Mizukami Y., Michigishi T., Kawato M. et al. // Human Pathol. — 1992. — Vol. 23, N 9. — P. 980—988.
14. NACB. International Thyroid Testing Guidelines. Implication for Clinical Practice. — Los Angeles, 2001.
15. Rallison M. L., Dobins B. M., Meikle W. A. et al. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91. — P. 363—370.
16. Roth C., Scortea M., Stubbe P. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 105. — P. 66—96.
17. Sakurada N. // Bul. Tokyo Med. Dent. Univ. — 1979. — Vol. 26, N 4. — P. 279—286.
18. Wasserstrum N., Anania C. A. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 43. — P. 353—358.

Поступила 03.01.02

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-092:612.017.1]-078.33

И. А. Иловайская, И. В. Крюкова, Ю. М. Кеда, Е. Е. Макаровская, В. И. Кандрор, Е. И. Марова

РОЛЬ АНТИГИПОФИЗАРНЫХ АНТИТЕЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

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

С целью оценки возможной роли аутоиммунных нарушений в патогенезе гиперпролактинемии изучались показатели гуморального иммунитета — антитела к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза (АПАГ) и антитела к пролактину (Пrl) — у 26 больных с идиопатической гиперпролактинемией (1-я группа), у 32 больных с пролактиномами (2-я группа), а также у 12 беременных с физиологической гиперпролактинемией (3-я группа). АПАГ были выявлены у 38,5—76,9% пациенток в 1-й группе, у 18,7—29% — во 2-й и не найдены ни у одной пациентки в 3-й группе (с использованием клеток аденогипофиза крыс — клеток пролактиномы человека соответственно). Преобладание АПАГ-позитивных пациенток в группе идиопатической гиперпролактинемии по сравнению с пролактиномами было статистически достоверным ($p < 0,001$). При использовании лактотрофов по сравнению с клетками аденогипофиза крыс у больных с идиопатической гиперпролактинемией АПАГ обнаруживались также достоверно чаще ($p = 0,011$). У подавляющего большинства пациенток присутствие антител к Пrl не совпадало с наличием АПАГ, т. е. обнаруживаемые АПАГ и аутоантитела к Пrl являются различными видами антител. Присутствие антител к поверхностным антигенам лактотрофов, выявленное в нашем исследовании у значительного числа пациенток 1-й группы, позволяет предположить, что одной из причин идиопатической гиперпролактинемии могут быть аутоиммунные нарушения.

For evaluating the probable role of autoimmune disorders in the pathogenesis of hyperprolactinemia, humoral immunity parameters (antibodies to surface antigens of adenohypophysis cells - ASAG - and to prolactin - Prl) were studied in 26 patients with idiopathic hyperprolactinemia (group 1), 32 with prolactinomas (group 2), and 12 pregnant women with physiological hyperprolactinemia (group 3). Using rat adenohypophysis and human prolactinoma cells, respectively, ASAG were detected in 38.5-76.9% patients in group 1, 18.7-29% in group 2, and in none of the women in group 3. The predominance of ASAG-positive patients in the idiopathic hyperprolactinemia group in comparison with prolactinoma patients was statistically significant ($p < 0.001$). Using lactotrophs instead of rat adenohypophysis cells, ASAG were also detected significantly more often in the patients with idiopathic hyperprolactinemia ($p = 0.11$). The presence of antibodies to Prl in the overwhelming majority of patients did not coincide with the presence of ASAG, which means that ASAG and autoantibodies to Prl are different antibody types. The presence of antibodies to surface lactotroph antigens detected in many patients of group 1 suggests that autoimmune disorders can be one of the causes of idiopathic hyperprolactinemia.

Как показали исследования последних лет, аутоиммунные нарушения являются пусковым механизмом в развитии сахарного диабета типа 1, аутоиммунного тиреоидита, диффузного токсического зоба и многих других заболеваний периферических эндокринных желез [2, 8]. Изучение показателей гуморального иммунитета у больных с различными нейроэндокринными заболеваниями позволяет утверждать, что аутоиммунные нарушения могут также играть определенную роль в формировании гипопитарных расстройств, и маркерами таких нарушений считают антитела к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза — АПАГ [5, 11]. АПАГ обнаруживаются при некоторых формах гипопитуитаризма [13], изолированной СТГ-недостаточности [4], синдроме "пустого" турецкого седла [9] и других гипопитарных заболеваниях.

Одним из наиболее распространенных нейроэндокринных расстройств является гиперпролактинемия. Причины патологического повышения уровня пролактина (Прл) многочисленны [1]. Часто выявляется Прл-секретирующая опухоль гипофиза, однако в значительном числе случаев существенное повышение уровня Прл отмечается в отсутствие аденомы гипофиза и каких-либо видимых Прл-стимулирующих воздействий — так называемая идиопатическая гиперпролактинемия.

С целью оценки возможной роли аутоиммунных нарушений в патогенезе гиперпролактинемии в настоящей работе изучались показатели гуморального иммунитета — антитела к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза и антитела к Прл — у пациенток с гиперпролактинемией опухолевого и неопухолевого происхождения.

Материалы и методы

Обследовано 70 женщин от 19 до 46 лет, из них 26 с идиопатической гиперпролактинемией (1-я группа), 32 с секретирующими аденомами гипофиза (2-я группа), а также 12 беременных с физиологической гиперпролактинемией (3-я группа). Основными клиническими проявлениями заболевания у пациенток с патологической гиперпролактинемией были отсутствие менструаций или нарушение менструального цикла по типу олиго/опсоменореи, галакторея, бесплодие, головные боли. Состояние области турецкого седла у всех больных оценивалось с помощью рентгеновской компьютерной томографии с использованием аппарата "Somatom" ("Somatom", ФРГ) и/или магнитно-резонансной томографии на аппарате BNT-1000 ("Bruker", ФРГ). Размер аденомы гипофиза у больных 2-й группы варьировал от 8 до 14 мм. У всех женщин исследовали содержание иммунореактивного Прл в сыворотке крови, у женщин 1-й и 2-й групп — содержание тиреотропного, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. У женщин с сохраненным менструальным циклом определение Прл и гонадотропинов проводили на 5—7-й день менструального цикла. Содержание Прл в сыворотке крови определяли с помощью реагентов, поставляемых ВОЗ либо полученных в лаборатории молекулярной эндокринологии ЭНЦ РАМН и откалиброванных по соответствующей

тест-системе ВОЗ. Уровень общего иммунореактивного Прл в сыворотке крови варьировал от 741 до 3200 мЕ/л в 1-й группе, от 1519 до 17 000 мЕ/л во 2-й и от 3690 до 6800 мЕ/л в 3-й.

Определение АПАГ в сыворотке крови осуществляли твердофазным иммуноферментным методом [2, 3]. Первичную суспензию клеток аденогипофиза крысы или пролактиномы человека в количестве 40 000—50 000 клеток на лунку иммобилизовали на плоскодонных 96-луночных планшетах "Nunc", предварительно обработанных 0,01% раствором лизина. Клетки фиксировали глутаровым альдегидом, нейтрализовали глицином и свободные места в лунках блокировали 2% бычьим сывороточным альбумином. Тестируемую сыворотку разводили в соотношении 1:100 в фосфатном буфере, содержащем 0,15 М NaCl, и в количестве 0,1 мл вносили в лунку и далее проводили анализ методом, описанным ранее [3]. Окраску измеряли на медицинском фотометре "Эфос" при 492 нм. В качестве внутреннего стандарта в каждом опыте использовали 2 контрольные позитивные сыворотки и 10 контрольных негативных сывороток (лабораторные стандарты). Тестируемая сыворотка считалась положительной — АПАГ (+), если величина ее оптической плотности (D_{492}) была выше $M \pm 3\sigma$, где M — средняя величина оптической плотности контрольных негативных сывороток. Если D_{492} тестируемой сыворотки была ниже $M \pm 3\sigma$, но выше $M \pm 2\sigma$, то сыворотка считалась слабоположительной — АПАГ(±). Коэффициент вариации внутри одного опыта составлял 12,8%, между опытами — 14,5%.

Наличие в сыворотке крови антител к Прл оценивали по способности иммуноглобулиновой фракции сыворотки связывать высокоочищенный Прл, меченный радиоактивным йодом. Высокоочищенный Прл человека йодировали с помощью йодогена. Связывание [125 I]-Прл иммуноглобулинами в сыворотке крови определяли методом, основанным на осаждении иммунных комплексов 12,5% полиэтиленгликолем-6000 (ПЭГ-6000) [6]. Реакционная смесь для анализа связывания меченого Прл в сыворотке крови состояла из 50 мкл 0,05 М натрий-фосфатного буфера с добавлением 0,5% бычьего сывороточного альбумина и 0,01% мертиолата (буфер инкубации), 50 мкл сыворотки крови и 15—20 тыс. имп/мин [125 I]-Прл в 50 мкл буфера инкубации. Пробы инкубировали в течение 1 ч при температуре 37°C. По окончании инкубации к реакционной смеси добавляли 150 мкл 25% ПЭГ-600,0 пробы тщательно перемешивали, выдерживали 15 мин при температуре 4°C и центрифугировали 30 мин со скоростью 3000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли, осадок взмучивали в 150 мкл буфера инкубации и переосаждали равным объемом 25% ПЭГ-6000. Радиоактивность осадков после промывания измеряли на гамма-спектрометре. О связывании меченого Прл судили по доле радиоактивности в материале, осевшем в этих условиях, в процентах от общего количества добавленной метки. Прл-связывающая способность сыворотки крови считалась повышенной, если процент [125 I]-Прл, осаждавшегося в присутствии ПЭГ, составлял $M \pm 2\sigma$, где M — средняя ве-

личина Прл-связывающей способности контрольных сывороток крови.

Достоверность различия частот выявления антител в обследованных группах оценивали по критерию χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Пациентки с наличием АПАГ в сыворотке крови были выявлены в обеих группах больных с патологической гиперпролактинемией (см. рисунок). При использовании клеток аденогипофиза крыс в качестве антигеноносителей в 1-й группе АПАГ были обнаружены у 10 (38,5%) пациенток, во 2-й — у 6 (18,7%) и в 3-й не найдены ни у одной. Несмотря на то что наличие АПАГ было найдено у большего числа больных с идиопатической гиперпролактинемией по сравнению с пролактиномами, преобладание АПАГ-положительных больных в 1-й группе по сравнению со 2-й было статистически недостоверным.

В исследованиях, проведенных с использованием клеток пролактиномы человека в качестве антигеноносителей, АПАГ определялись у 20 (76,9%) больных 1-й группы и у 9 (29%) 2-й группы, у лиц 3-й группы АПАГ не обнаружены. Было отмечено достоверное ($p < 0,001$) преобладание АПАГ-положительных пациенток в 1-й группе по сравнению со 2-й.

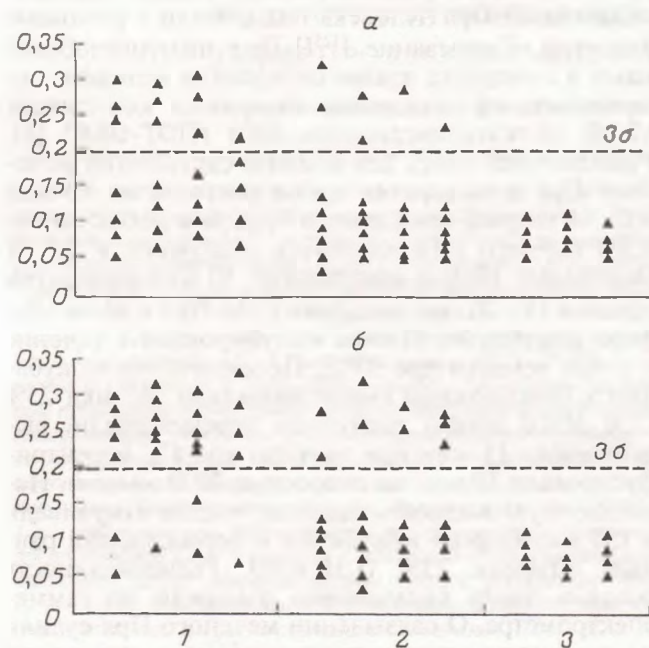
Ранее проведенные исследования продемонстрировали возможность использования клеток аденогипофизов крыс для скринингового определения АПАГ [2, 5, 11]. В нашем исследовании у 8 из 10 пациенток 1-й группы и у 5 из 6 больных 2-й группы, у которых определялись АПАГ на клетках аденогипофиза крыс, выявлялись антигипофизарные ан-

титела и на клетках пролактиномы человека. Однако использование клеток пролактиномы позволило выявить наличие антигипофизарных антител в большем количестве случаев. При сравнении частоты выявления АПАГ на различных антигеноносителях оказалось, что для опухолевой гиперпролактинемии эта разница статистически незначима, в то время как при идиопатической гиперпролактинемии АПАГ обнаруживались достоверно чаще ($p = 0,011$) при использовании лактотрофов по сравнению с клетками аденогипофиза крыс.

В популяции Российской Федерации АПАГ могут обнаруживаться до 4,5% случаев среди лиц без эндокринных заболеваний [2]. При различных эндокринных заболеваниях частота выявления АПАГ значительно возрастает — от 16,6% при синдроме Шмидта до 44,4% при инсулиннезависимом сахарном диабете [2, 4, 9]. Мы не обнаружили АПАГ у обследованных женщин с физиологическим повышением уровня Прл во время беременности, однако выявили антигипофизарные антитела у пациенток с патологической гиперпролактинемией. Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о том, что у больных с гиперпролактинемией АПАГ выявляются чаще, чем в здоровой популяции. Большая выявляемость положительных сывороток на опухолевых клетках человека позволяет предположить, что определяемые у больных с идиопатической гиперпролактинемией антигипофизарные антитела специфичны по отношению к поверхностным антигенам именно лактотрофов. Более того, высокая частота выявления АПАГ у больных этой группы свидетельствует о том, что нарушения гуморального аутоиммунитета могут играть существенную роль в формировании патологической гиперпролактинемии в отсутствие аденомы гипофиза.

Известно, что одной из причин повышения уровня иммунореактивного Прл в сыворотке крови может быть повышение Прл-связывающей способности сыворотки крови вследствие присутствия аутоантител к Прл, которые определяются в сыворотке крови у 16–24% больных с гиперпролактинемией [6]. В связи с этим возникает вопрос, не являются ли антитела к поверхностным антигенам лактотрофов антителами к Прл? Для его решения были проведены исследования Прл-связывающей способности сыворотки крови и определение в одних и тех же сыворотках крови у больных с гиперпролактинемией опухолевого и неопухолевого генеза, а также у женщин с физиологической гиперпролактинемией.

Исследование Прл-связывающей способности сыворотки крови было проведено у 11 женщин с идиопатической гиперпролактинемией, у 7 — с пролактиномами и у 12 — с физиологической гиперпролактинемией (см. таблицу). Среди больных с идиопатической гиперпролактинемией 7 пациенток были АПАГ-положительными. Значительное повышение уровня Прл-связывающей способности сыворотки крови (более 10% для данного исследования), свидетельствующее о присутствии аутоантител к Прл, было отмечено у 3 из 11 женщин, однако только у 1 больной наблюдалось наличие и АПАГ, и аутоантител к Прл. Среди пациенток с пролактиномами Прл-связывающая способность



Наличие АПАГ в сыворотках крови пациентов с гиперпролактинемией различного генеза при использовании клеток аденогипофиза крыс (а) и клеток пролактиномы человека (б).

1 — идиопатическая гиперпролактинемия ($n = 26$); 2 — пролактиномы ($n = 32$); 3 — физиологическая гиперпролактинемия ($n = 12$). По оси ординат — оптическая плотность D_{492} .

Наличие АПАГ и Прл-связывающая способность сыворотки крови у пациенток с гиперпролактинемией различного генеза

Вид гиперпролактинемии	№	Уровень Прл, мЕ/л	Прл-связывающая способность, %	АПАГ	
				аденогипофиз крыс	пролактинома человека
Идиопатическая гиперпролактинемия	1	1187,6	6,3	+	+
	2	2302,8	5,6	+	-
	3	1277,3	6,9	-	-
	4	877,5	6,8	±	+
	5	1743,3	10,9	+	+
	6	2171,5	8	-	+
	7	2024	11,1	-	-
	8	1384	13,7	-	-
	9	1867	6,7	±	-
	10	1647,7	5,3	+	+
	11	741	6,1	-	+
Опухоли гипофиза (пролактиномы)	1	1519	6,8	-	-
	2	1756	4,8	+	+
	3	5814	3,8	+	+
	4	2240	3,4	+	+
	5	17 000	5,8	-	-
	6	7725	9,5	-	-
	7	6114	4,2	-	-
Физиологическая гиперпролактинемия	1	3690	4	-	-
	2	4200	3,9	-	-
	3	6800	8	-	-
	4	5432	7,9	-	-
	5	3780	7,9	-	-
	6	4560	6,2	-	-
	7	5890	6,4	-	-
	8	6100	6,3	-	-
	9	5123	4,6	-	-
	10	3789	5,3	-	-
	11	6180	5,2	-	-
	12	4900	6,7	-	-

сыворотки крови не превышала 9,5%, т. е. достоверно аутоантитела к Прл не были выявлены ни в одном случае, в то время как у 3 женщин этой группы определялись АПАГ. Среди лиц с физиологической гиперпролактинемией повышения Прл-связывающей способности сыворотки крови не отмечено. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев у пациенток с различными формами патологической гиперпролактинемии присутствие антител к Прл не совпадало с наличием антител к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза. Результаты проведенного исследования подтверждают, что обнаруживаемые АПАГ и аутоантитела к Прл являются различными видами антител.

В последнее время одной из причин различных гипофизарных расстройств считается лимфоцитарный аденогипофизит (ЛАГ). Первые описания этого заболевания касались патолого-анатомического материала, причем ЛАГ рассматривался как патологическое состояние у женщин послеродового периода, на фоне которого наблюдалось снижение уровня Прл [14]. К настоящему времени известно, что возникновение ЛАГ возможно как у женщин вне связи с беременностью и родами [12], так и у мужчин [10]. Примерно у половины больных с ЛАГ это может проявляться повышением содержания

Прл в сыворотке крови [8, 12, 13]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных с идиопатической гиперпролактинемией возможной причиной заболевания может являться ЛАГ. Присутствие антител к поверхностным антигенам лактотрофов, выявленное в нашем исследовании у значительного числа пациенток с идиопатической гиперпролактинемией, позволяет предположить, что аутоиммунные нарушения играют важную роль в формировании повышенного уровня Прл в отсутствие Прл-секретирующей опухоли гипофиза.

Выводы

1. АПАГ и антитела к Прл являются различными видами аутоантител, что подтверждается наличием в большинстве случаев только одного вида аутоантител в сыворотке крови.

2. Частота выявления АПАГ в крови больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза достоверно не отличается при использовании различных антигеноносителей и составляет на клетках аденогипофиза крыс 18,7% и на клетках пролактиномы человека 29%.

3. Частота обнаружения АПАГ достоверно выше у пациенток с идиопатической гиперпролактинемией при использовании лактотрофов в качестве антигеноносителей (76,9%), чем при использовании клеток аденогипофиза крыс (38,5%).

4. АПАГ чаще выявляются в сыворотке крови больных с идиопатической гиперпролактинемией по сравнению с пролактиномами. Полученные данные свидетельствуют о том, что одной из причин идиопатической гиперпролактинемии могут быть аутоиммунные нарушения (лимфоцитарный гипофизит?).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение). — М., 1985.
2. Кеда Ю. М., Крюкова И. В., Смирнова Р. М. и др. // Вестн. РАМН. — 1994. — № 12. — С. 33–39.
3. Камолов И. С., Морозова Л. Г., Фазекаш И. и др. // Бюл. exper. биол. — 1978. — № 2. — С. 215–217.
4. Фофанова О. В., Петеркова В. А., Крюкова И. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — Т. 42, № 3. — С. 10–15.
5. Crock P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 2. — P. 609–618.
6. Hattori N., Ikekubo K., Ishihara T. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 438–445.
7. Hattori N., Inagaki C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 3107–3110.
8. Josse R. // Autoimmune Diseases of the Endocrine System / Ed. R. Volpe. — Boca Raton, 1990. — P. 331–352.
9. Komatsu M., Kondo T., Yamauchi K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67, N 4. — P. 633–638.
10. Lee J. H., Laws E. R., Guthrie B. L. et al. // Neurosurgery. — 1994. — Vol. 34. — P. 159–162.
11. Stromberg S., Crock P., Lemmark A., Hulting A. L. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 153, N 3. — P. 475–480.
12. Thodou E., Asa S. L., Kontogeorgos G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 64. — P. 309–312.
13. Thorner M. O., Vance M. L., Laws E. R. et al. // Williams Textbook of Endocrinology. — 9-th Ed. — Philadelphia, 1998. — P. 249–340.
14. Wild R. A., Kepley M. // J. Reprod. Med. — 1986. — Vol. 31. — P. 211–216.

Т. Х.-М. Хашаева, А. А. Арсланбекова, Н. С.-М. Омаров, З. А. Абусуева

ПРОЛАКТИНСЕКРЕТИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА ПОСЛЕ ГИПОТОНИЧЕСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ И ЛАКТАЦИЯ

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Т. Х.-М. Хашаева) Дагестанской медицинской академии

Целью исследования явилось изучение влияния объема кровопотери в родах на пролактинсекретирующую функцию гипофиза. Обследовано 157 родильниц, из них 51 с кровопотерей 0,5–0,7% массы тела (1-я группа), 49 с кровопотерей 0,71–1,2% массы тела (2-я группа), 27 с массивной кровопотерей — более 1,2% массы тела (3-я группа) и 30 здоровых родильниц с физиологической кровопотерей (контрольная группа).

Установлено, что чем выраженнее кровопотеря, тем более значимым оказывается снижение уровня пролактина в крови. Следствием гипопролактинемии является снижение объема молока. Распространенность гипогалактии в 1-й группе составила 37,3%, во 2-й — 67,3%, в 3-й — 88,9%. Полноценная инфузионная терапия, проводимая родильницам в послеродовом периоде и направленная на восполнение ОЦК, оказывает благоприятное влияние на секрецию пролактина. В тех случаях, когда полного восполнения ОЦК не проводилось, мы наблюдали снижение количества молока и сопутствующее этому снижение концентрации пролактина в сыворотке крови родильниц.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с нарастанием объема кровопотери в родах ухудшается пролактинсекретирующая функция гипофиза, а адекватная инфузионная терапия служит средством профилактики риска развития гипогалактии.

Relationship between blood loss in labor and pituitary prolactin secretory function was studied in 157 puerperants, 51 of these with blood loss of 0.5–0.7% body weight (group 1), 49 with blood loss of 0.71–1.2% b. w. (group 2), 27 with massive blood loss of more than 1.2% b. w. (group 3), and 30 healthy puerperae with normal blood loss (controls).

The results indicate that the higher was blood loss, the more marked was drop in the blood prolactin level. Hypoprolactinemia led to a decrease in breast milk volume. The incidence of hypogalactia was 37.3% in group 1, 67.3% in group 2, and 88.9% in group 3.

Adequate infusion therapy in the postpartum period, aimed at restoration of circulating blood volume, had a favorable impact on prolactin secretion. When circulating blood volume was not restored completely, a decrease in the breast milk volume was observed in parallel with a decrease in the serum prolactin concentration.

Hence, the pituitary prolactin secretory function deteriorates after severe hypogalactia in labor; adequate infusion therapy prevents the risk of hypogalactia.

Материнское молоко — идеальная пища для ребенка 1-го года жизни. Оно содержит в оптимальных количествах и соотношениях биологически полноценные белки, углеводы, жиры. Кроме того, в состав грудного молока входят витамины, микроэлементы, иммуномодуляторы, гормоны (пролактин, прогестерон, тиролиберин, инсулин, релаксин и др.), ферменты и изоферменты [3, 11].

Вскармливание материнским молоком имеет огромное значение для здоровья матери и ребенка. Доказано, что на фоне естественного вскармливания наблюдается более быстрое физическое и эмоционально-психическое развитие ребенка [13], обеспечивается защита ребенка от инфекционных заболеваний [10].

Лактация имеет не менее важное значение и для женщины. В исследованиях А. Perez и соавт. [12] показано, что у сексуально активных, не пользующихся контрацептивными средствами и не имеющих менструации женщины, дети которых активно и часто сосут грудь, включая ночное время (что характерно для находящихся исключительно на грудном вскармливании детей), вероятность наступления беременности в первые 6 мес после родов составляет менее 2%.

Исходя из вышеперечисленного, можно сделать заключение о том, что меры и программы, направленные на стимулирование грудного вскармливания, должны стоять в ряду первоочередных задач служб здравоохранения.

Основными гормонами, ответственными за установление и поддержание лактации, являются пролактин и окситоцин [6]. Как базальный, так и

стимулированный сосанием (сцеживанием) уровень пролактина достигает наибольшей величины на 3–4-й день послеродового периода [2, 9]. С 7–8-го дня пуэрперия содержание пролактина в крови снижается, а через 3–4 мес после родов базальная секреция пролактина возвращается к уровню, характерному для небеременных женщин.

Таким образом, высокий уровень пролактина нужен главным образом для инициации процесса лактации, т. е. лактогенеза, а снижение его уровня — признак окончания лактогенеза и начала лактопоза (9-е сутки пуэрперия). К этому времени ведущие позиции в поддержании молокообразования переходят к гормонам задней доли гипофиза — окситоцину и вазопрессину [4].

Нарушение лактации в виде уменьшения количества молока возникает вследствие различных причин и факторов. Они могут действовать во время беременности, а также в родах и в послеродовом периоде. Одним из осложнений послеродового периода являются акушерские кровотечения, которые продолжают оставаться серьезной проблемой. Их частота, по данным разных авторов, колеблется от 2,7–2,9 до 10–11% [1, 8].

Выяснению роли повышенной кровопотери в нарушении лактационной функции посвящено настоящее исследование, задачами которого явились установление особенностей секреции пролактина у женщин с различной степенью кровопотери в раннем послеродовом периоде; выявление связи между концентрацией пролактина и характером лактации, частотой и степенью выраженности ее нарушений.

Материалы и методы

Для выявления влияния объема кровопотери после родов на пролактинсекретирующую функцию гипофиза нами было обследовано 127 женщин в возрасте от 19 до 39 лет, перенесших гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде.

В зависимости от величины кровопотери родильницы были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошла 51 женщина с величиной кровопотери 0,5–0,7% массы тела, что в среднем составило $444,61 \pm 6,45$ (45,61) мл, во 2-ю — 49 родильниц, имевших кровопотерю 0,71–1,2% массы тела, или $707,14 \pm 16,64$ (115,29) мл, в 3-ю — 28 женщин с массивной кровопотерей — более 1,2% массы тела, в среднем $1277,78 \pm 88,48$ (451,16) мл.

Средние показатели кровопотери по группам статистически значимо различаются ($p < 0,001$; по результатам дисперсионного анализа).

В состав 1-й и 2-й групп не вошли женщины с тяжелой соматической патологией (стойкой артериальной гипертензией, сахарным диабетом и др.), гестозом II–III степени, анемией II–III степени, ожирением II–III степени. Данный выбор женщин был необходим для исключения других факторов, оказывающих угнетающее действие на лактационную функцию.

В то же время такой выбор родильниц 3-й группы сделать не удалось, так как массивная кровопотеря у здоровых родильниц — явление редкое. В эту группу вошли женщины с различной соматической патологией, тяжелым гестозом, ожирением II–III степени, а также те, которым было выполнено кесарево сечение.

Контрольную группу составили 30 женщин, сопоставимых по возрасту, соматическому статусу, гинекологическому анамнезу, с физиологической кровопотерей в раннем послеродовом периоде, не превышающей 0,5% массы тела, — $223,25 \pm 5,38$ (28,97) мл.

Помимо общеклинических методов исследования, обследование включало в себя определение уровня пролактина в крови, количества суточного молока и объема циркулирующей крови (ОЦК).

Концентрацию пролактина в крови определяли радиоиммунным методом с использованием набора реактивов РИА производства фирмы "Иммуно-тех" (Чехия) с радиоактивной меткой ^{125}I на анализаторе "Гамма-800". Исследования проводили на 2-е и 6-е сутки послеродового периода.

Для вычисления ОЦК использовали традиционный метод разведения красителя. Учитывая полную безвредность для организма, в качестве индикатора применяли синий Эванса с пиком абсорбции в области 620 нм. Оптическую плотность плазмы с красителем после его разведения определяли с помощью фотоэлектроколориметра ФЭК-56.

Величину ОЦК рассчитывали как отношение количества введенного красителя (в мг) к его концентрации в крови после полного перемешивания (в мг/л):

$$\text{ОЦК} = \frac{\text{ОЦП} \cdot 100}{100 - (\text{Гмк} \cdot 0,96)},$$

где ОЦП — объем циркулирующей плазмы, Гмк — венозный гематокрит.

Величину венозного гематокрита определяли с помощью центрифугирования крови в гепаринизированных капиллярах. Значение ОЦК пересчитывали на массу тела.

Количество молока вычисляли как сумму разностей массы ребенка до и после кормления за все сутки прикладывания и количества молока, сцеженного из обеих молочных желез за сутки, учитывая массу отделяемого из кишечника новорожденного, а также массу мокрых пеленок. Исследования объема молока проводили на 2, 4, 6-е сутки послеродового периода.

При оценке уровня лактации мы проводили сравнение суточного количества молока, необходимого ребенку на соответствующий день его жизни, рассчитанного по формуле А. Ф. Тура, и действительного количества молока.

Формула А. Ф. Тура:

$$X = (H - 1) \cdot 70 \text{ или } 80,$$

где X — количество молока; H — возраст ребенка (в днях); 70 — коэффициент при массе тела ребенка менее 3200 г; 80 — коэффициент при массе ребенка более 3200 г.

Статистическую обработку исследования проводили с помощью программы Fox Pro (Microsoft) для создания и обработки данных на обследуемых больных.

Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку средней (m) и среднеквадратичное отклонение (s).

Для общей оценки значимости отличий использовали дисперсионный анализ. Парные сравнения между группами проводили с помощью критерия Стьюдента с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Наличие сопряженности между распространенностью и выраженностью гипогалактии и объемом кровопотери, а также ее связь с инфузионной терапией оценивали с помощью критерия χ^2 , силу сопряженности — с помощью полихорического коэффициента Чупрова (K). При этом для парных сравнений между изучаемыми группами использовали критерий Стьюдента с предварительным арксинус-преобразованием показателей частоты гипогалактии по Фишеру и с учетом поправки Бонферрони.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные позволили установить, что с увеличением кровопотери ОЦК снижается, а концентрация пролактина в сыворотке крови уменьшается (табл. 1).

Сопоставляя уровень пролактина у женщин 1-й и 2-й групп, мы установили, что он зависит от величины кровопотери. Чем она больше, тем выраженнее снижается концентрация пролактина в сыворотке крови.

Несмотря на то что все женщины 3-й группы получали адекватную и своевременную инфузионную терапию, направленную на восполнение ОЦК и коррекцию волевических расстройств (о чем сви-

Таблица 1

Значения ОЦК и пролактина у женщин с различной степенью кровопотери ($M \pm m(s)$)

Показатель	Срок после родов, сутки	Группа обследованных			
		1-я (n = 51)	2-я (n = 49)	3-я (n = 27)	контрольная (n = 30)
ОЦК, мл/кг	1-е	67,89 $\pm$ 3,94 (27,86)	66,09 $\pm$ 3,71 (25,70)	71,61 $\pm$ 3,27 (16,67)	69,07 $\pm$ 2,71 (14,59)
	4-е	71,07 $\pm$ 4,22 (29,84)	68,92 $\pm$ 4,26 (29,51)	70,02 $\pm$ 4,18 (21,31)	72,87 $\pm$ 2,16 (11,63)
Пролактин, нг/мл	2-е	150,88 $\pm$ 5,39*** (38,11)	130,74 $\pm$ 5,74**** (39,77)	98,55 $\pm$ 7,59**** (38,70)	180,71 $\pm$ 5,67 (30,53)
	6-е	179,53 $\pm$ 6,08**** (42,99)	154,39 $\pm$ 5,49**** (38,04)	115,1 $\pm$ 8,37**** (42,68)	214,35 $\pm$ 4,78* (25,74)

Примечание. Звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — с 1-й группой; две — со 2-й группой; три — с контрольной группой; четыре — с исходным уровнем. Здесь и в табл. 3 в скобках — среднее значение.

детельствуют результаты определения ОЦК), наиболее выраженные изменения в секреции пролактина наблюдались именно у этих родильниц. В этой группе не наблюдалось значимого прироста уровня пролактина на 6-е сутки. Вероятно, это связано не только с кровопотерей, но и с сопутствующими факторами, такими как тяжелый гестоз, соматическая патология, ожирение II—III степени, абдоминальный метод родоразрешения.

Как следствие гипопролактинемии у родильниц развивается гипогалактия — снижение объема секретируемого молока. В процессе наблюдения за родильницами основной группы установлено, что частота и выраженность гипогалактии статистически значимо коррелируют с объемом кровопотери ($\chi^2 = 36,63$; $K = 0,34$; $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота и степень выраженности гипогалактии у родильниц после патологической кровопотери

Степень гипогалактии	Группа обследованных					
	1-я (n = 51)		2-я (n = 49)		3-я (n = 27)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	12	23,5	12	24,5	4	14,8
II	6	11,8	13	26,5	8*	29,6*
III	1	2	8	16,3	10*	37,1*
Агалактия	—	—	—	—	2	7,4
Всего...	19	37,3	33*	67,3*	24*	88,9*

Примечание. Звездочка — достоверность ($p < 0,05$) различий с 1-й группой.

Таблица 3

Значения ОЦК и пролактина у родильниц в зависимости от инфузионной терапии ($M \pm m(s)$)

Показатель	Срок после родов, сутки	Подгруппа родильниц	
		1-я (n = 29)	2-я (n = 20)
ОЦК, мл/кг	1-е	64,08 $\pm$ 2,95 (9,33)	71,65 $\pm$ 6,09 (37,04)
	4-е	67,30 $\pm$ 5,09 (16,10)	70,53 $\pm$ 6,88 (41,85)
Пролактин, нг/мл	2-е	117,14 $\pm$ 5,61 (17,74)	137,31 $\pm$ 9,81* (59,67)
	6-е	140,21 $\pm$ 4,26** (13,47)	168,49 $\pm$ 7,59*** (46,17)

Примечание. Звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — с 1-й группой; две — с исходным уровнем.

Для изучения влияния заместительной инфузионной терапии на синтез пролактина родильницы 2-й группы были разделены на 2 подгруппы (табл. 3).

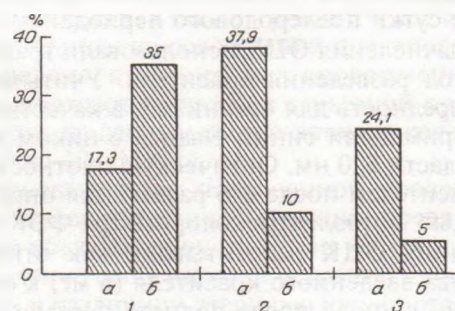
В 1-й подгруппе наблюдались 29 женщин, которым инфузионная терапия проводилась в недостаточном объеме и ограничивалась введением коллоидных и кристаллоидных растворов; 2-ю подгруппу составили 20 родильниц, которым проводили адекватное и своевременное возмещение ОЦК. Для этого, помимо коллоидных и кристаллоидных растворов, применяли инфузию плазмы и крови.

Из данных табл. 3 видно, что адекватная инфузионная терапия оказывает благоприятное влияние на гемодинамику и соответственно на секрецию пролактина.

Кроме того, установлено, что частота и степень выраженности гипогалактии также зависят от проведения инфузионной терапии (см. рисунок) ($\chi^2 = 10,77$; $K = 0,36$; $p < 0,05$).

Наиболее выраженные изменения лактации наблюдались у женщин, не получавших адекватной инфузионной терапии. Что касается родильниц, получавших полноценное возмещение ОЦК, то у них нарушение лактации наблюдалось в основном в виде гипогалактии легкой степени.

С нарастанием объема кровопотери прогрессируют расстройства центральной гемодинамики. Неблагоприятное действие на организм даже сравнительно небольшого кровотечения, с одной стороны, связано с тем, что последнее развивается на фоне имеющейся к концу беременности гемодилюции и относительной анемии. С другой стороны, как показали исследования М. А. Репиной [7], воз-



Зависимость степени выраженности гипогалактии от инфузионной терапии.

I — гипогалактия I степени; II — II степени; III — III степени. а — 1-я подгруппа; б — 2-я подгруппа.

никающий дефицит ОЦК в 1,5—3 раза превышает наружную кровопотерю.

По нашему мнению, все это приводит к тому, что в ответ на кровопотерю в портальной системе гипофиза возникают нарушения микроциркуляции. Элементами передней доли гипофиза, наиболее чувствительными к нарушениям микроциркуляции, являются гиперплазированные во время беременности лактотрофы, вследствие чего может возникать гипопролактинемия [5].

Своевременная и адекватная заместительная терапия предотвращает развитие нарушений макро- и микроциркуляции и, таким образом, является средством профилактики нарушений лактационной функции.

Выводы

1. В послеродовом периоде прослеживается прямая зависимость объема отделяемого молока от концентрации пролактина в сыворотке крови, которая в свою очередь зависит от объема кровопотери у родильниц. Чем выраженнее кровопотеря, тем более значимым оказывается снижение уровня пролактина в крови.

2. Инфузионная терапия, проводимая родильницам, перенесшим повышенную кровопотерю в послеродовом периоде, и направленная на воспол-

нение ОЦК и коррекцию волевических расстройств, оказывает благоприятное влияние на секрецию пролактина и, таким образом, улучшает лактационную функцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. — Н. Новгород, 1997.
2. Алипов В. И., Колодина Л. Н., Корхов В. В. Лактация женщины. — Ашхабад, 1988.
3. Мазурин А. В. // БМЭ. — М., 1977. — Т. 6. — С. 464—467.
4. Масоба П., Реркин И. А. // IX съезд акушеров-гинекологов СССР. — Киев, 1991. — С. 256—258.
5. Мясникова Г. П. Эндокринная система женщин после родов, осложненных массивной кровопотерей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1988.
6. Рагимова Ш. А. // Физиология человека. — 1991. — № 6. — С. 126—132.
7. Репина М. А. Кровотечения в акушерской практике. — М., 1986.
8. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А. Руководство по практическому акушерству. — М., 1997.
9. Синимяэ Х. В. // Тезисы XIII конференции эндокринологов Эстонии. — Тарту, 1990. — С. 147.
10. Beadry M., Fufour R., Marcoux S. // S. Radiats. — 1995. — Vol. 126. — P. 191—197.
11. Kent J. C., Arthur P. G., Retallack R. W. // J. Dairy Res. — 1992. — Vol. 59, N 2. — P. 161—167.
12. Perez A., Labbar M. H., Guenan J. T. // Lancet. — 1992. — Vol. 339, N 4. — P. 968—970.
13. Roqan W. J., Gladen B. C. // Early Hum. Dev. — 1993. — Vol. 31. — P. 181—193.

Поступила 11.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

Д. Е. Шилин, Н. И. Цветкова, Н. А. Горохова, Н. И. Бебишева

АНТИТИРЕОИДНЫЕ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Центральная больница № 6 МПС — детский консультативно-диагностический центр, кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста РМАПО Минздрава РФ, Москва

С целью выявления связи аллергических заболеваний (АЗ) с аутоиммунными эндокринопатиями, а также возможного влияния антигистаминных препаратов на состояние щитовидной железы и секрецию пролактина проведено обследование 33 детей, страдающих АЗ. Среди них было 5 детей с бронхиальной астмой, 8 — с аллергическим дерматитом, 2 — с аллергическим ринитом, 1 — с рецидивирующим ангионевротическим отеком. У 17 детей отмечалось сочетание бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями. Эндокринологическое обследование включало в себя оценку морфофункционального состояния щитовидной железы и двукратную оценку базального уровня пролактина. Выявлено, что у 73% детей с АЗ отягощена наследственность по аутоиммунным эндокринопатиям. Среди заболеваний щитовидной железы у обследованных пациентов преобладал аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (30,3%). Диффузный эндемический зоб выявлен у 9,1% пациентов с АЗ. Выявлено, что наиболее неблагоприятными для развития АИТ являются сочетание 2 АЗ и более и длительный аллергический анамнез. Установлено, что характер проводимой терапии АЗ не влияет существенно на течение аутоиммунной эндокринопатии.

Выявлено, что при длительной терапии блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов частота гиперпролактинемии (ГПРЛ) повышается в 4,8 раза. Во всех случаях ГПРЛ имела вторичный характер по отношению к субклиническому гипотиреозу и не требовала лечения дофаминомиметиками.

Endocrine status of 33 children suffering from allergic diseases (AD) was studied in order to detect the relationship between AD and autoimmune endocrinopathies and the probable effects of antihistaminic drugs on thyroid function and prolactin secretion. The group included 5 children with asthma, 8 with allergic dermatitis, 2 with allergic rhinitis, and 1 with relapsing angioneurotic edema. Asthma was concomitant with other allergic diseases in 17 children. Endocrinological study included evaluation of the thyroid morphology and function and two measurements of basal prolactin levels. 73% children with AD had a family history of autoimmune endocrinopathies. Autoimmune thyroiditis (AIT) predominated (30.3%) among thyroid diseases in the examined group. Diffuse endemic goiter was detected in 9.1% patients with AD. A combination of two and more AD and long allergic history were the most unfavorable factors promoting the development of AIT. Therapy for AD virtually did not influence the course of autoimmune endocrinopathy. Long therapy with H₁ histamine receptor blockers led to a 4.8 times increase in the incidence of hyperprolactinemia (HPRL). HPRL was associated with subclinical hypothyroidism in all cases and did not require dopaminomimetic therapy.

Хорошо известно, что происхождение аллергических заболеваний (АЗ) связано с патологическими реакциями иммунной системы на экзогенные антигены (аллергены), тогда как иммунологическая агрессия против собственных антигенов (эндогенных аутоантигенов) ведет к развитию аутоиммунных болезней. Взаимосвязь АЗ с аутоиммунной патологией обсуждается достаточно давно. Показано, что при неадекватной иммунореактивности по отношению к экзогенным аллергенам в случаях АЗ может формироваться сочетанная сенсибилизация и к аутоантигенам (как синхронная, так и предшествующая или отсроченная по времени дебюта заболеваний) [21]. Более того, в последние годы выявлены аутоиммунные механизмы патогенеза ряда АЗ, традиционно относимых к "классической" аллергической патологии [18]. С другой стороны, нозологический вариант аутоиммунного заболевания зависит от типа ткани, служащей "мишенью" при иммунопатологическом процессе, а последний может захватывать широкий спектр аутоантигенов в самых различных клеточных системах. Наиболее уязвимы в такой ситуации клетки эндокринных желез и в первую очередь щитовидной железы (ЩЖ) [21].

Впервые внимание ассоциации АЗ с патологией ЩЖ было уделено в 1907 г. в работе М. Ravitch [28]. С тех пор опубликовано множество сообщений о патогенетической связи аутоиммунных тиреопатий с характером и тяжестью течения АЗ (хронической крапивницы [3, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 23, 24, 26, 30], ангионевротического отека [14, 19, 20, 25, 31], бронхиальной астмы [4, 8, 11, 21, 29], атопической экземы [15, 21, 22, 27], поллинозов [6, 21]). В этих же публикациях неоднократно сообщалось о благотворном влиянии терапии заболевания ЩЖ не только на тиреоидный статус пациентов, но и как следствие — на течение сочетанного АЗ. В отечественной педиатрической практике подобные исследования современными методами не проводились.

Наряду с этим в последние годы получены сведения о взаимных влияниях продукции разнообразных иммунологических факторов (интерлейкинов, других цитокинов) и гипофизарного пролактина (ПРЛ). Из нормальной физиологии известны гистаминергические механизмы регуляции лактотропной функции гипофиза у человека и животных [1]. Появились данные о возможном влиянии длительного лечения антигистаминными препаратами на лактотропную функцию гипофиза [2]. Вместе с тем в клинической практике взаимосвязь АЗ и их терапии с патологической гиперсекрецией ПРЛ почти не изучена.

В свете изложенного изучение состояния ЩЖ и секреции ПРЛ при АЗ у детей и подростков, ставшее целью нашего исследования, приобретает в клинической практике актуальность как для педиатров, так и для эндокринологов.

Материалы и методы

Морфофункциональное состояние ЩЖ и базальный уровень ПРЛ изучены у 33 детей и подростков в возрасте 6,2—16,9 года с разнообразными

АЗ (20 девочек и 13 мальчиков; 9 в препубертате, 24 в пубертате). Все обследованные с рождения проживали в условиях легкой йодной недостаточности в биосфере (Москва). АЗ были представлены 16 изолированными случаями [атопическая бронхиальная астма (БА; $n = 5$), аллергический дерматит (АД; $n = 8$), другие АЗ ($n = 3$: поллиноз у 2, ангионевротический отек у 1)] и 17 наблюдениями сочетанной аллергической патологии [сочетание БА и АД ($n = 6$), их сочетание с другими АЗ ($n = 11$: с поллинозами у 9, с ангионевротическим отеком у 2)]. Аллергический анамнез составлял 0,5—16 лет (в среднем $6,2 \pm 0,7$ года). У всех детей АЗ протекали в среднетяжелой или тяжелой форме.

Обследование проведено по единому аллергологическому протоколу, включавшему в себя наряду с рутинными клиническими исследованиями лабораторную оценку иммунного статуса (общие Ig A, M, G, E; аллергоспецифические IgE) и определение функции внешнего дыхания (компьютерная спирометрия). По показаниям оценивали субпопуляции и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, уровни циркулирующих иммунных комплексов, комплемента и его фракций, фагоцитоз и органоспецифические антитела. У 18 из 24 больных с АЗ диагностика включала в себя кожный скарификационный тест с аллергенами различных типов после отмены антигистаминных средств. Терапию минимальными дозами глюкокортикоидов ингаляционно (бекломет) ранее проводили 9 пациентам и отменили более чем за 3 мес до включения в исследование.

На момент эндокринологического обследования 9 пациентам терапия по поводу впервые выявленного АЗ еще не была назначена, 9 детей получали ингаляционные препараты селективных адrenomиметиков (салбутамол, дитек), 11 — кромогликат (интал), 16 — противорецидивную терапию кетотифеном. Сведения о наличии тиреоидной патологии отсутствовали у всех детей. Всем определяли базальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина и ПРЛ сыворотки крови (двукратно; ИФА; "Roche", Швейцария). Исследование антитиреоидного аутоиммунитета включало в себя определение титра антител к микросомальному антигену МАТ (РПГА; "ЭРИТРОГНОСТ-Тирео", Россия). Всем пациентам проведена ультразвуковая визуализация ЩЖ на сканере AU-3 датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ рассчитывали по формуле Дж. Брунна (1981) и оценивали по нормативам ВОЗ на площадь поверхности тела (1997).

Никто из детей не получал глюкокортикоиды (в течение последних 3 мес), йодистые препараты, тиреоидные гормоны и медикаменты с ПРЛ-модулирующими эффектами (никогда ранее). Антигистаминные препараты (блокаторы H_1 -рецепторов) на момент обследования получали 15 пациентов (4 ребенка — 1-го поколения, 11 — 2-го).

Статистическую обработку фактического материала проводили с использованием пакета программ для медико-биологических исследований (STATGRAPHICS, версия 2.1) и для эпидемиологического анализа данных (Epi Info 6, версия 6.04b). Она включала в себя одно- и многосторонний дисперсионный анализ ANOVA, корреляцион-

ный анализ, расчет отношений шансов и относительных рисков Ментела—Хенцзела с их 95% доверительными интервалами (Корнфилда—Мета или Тейлора). Количественные сведения представлены средними арифметическими величинами и их стандартными ошибками ($M \pm m$). Оценку значимости выявленных различий средних абсолютных величин для пар проводили по критерию t Стьюдента, для рядов с неравным числом вариантов — по критерию Манна—Вилкоксона—Уитни; значимость различий относительных величин оценивали по критерию χ^2 с учетом поправки Йетса при оценке риска. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Тиреоидный статус при АЗ у детей и подростков

У большинства обследованных пациентов с АЗ был отягощен семейный анамнез по АЗ — у 27 (82%) из 33. Более неожиданным явился факт неблагоприятной наследственности по аутоиммунным эндокринопатиям, распространенность которой находилась на аналогично высокому уровне — 24 (73%) из 33 обследованных. Подобных сведений в современной литературе мы не обнаружили.

Непосредственное эндокринологическое обследование самих пациентов показало высокую частоту патологических отклонений со стороны многих показателей тиреоидной системы при различных АЗ в детском и подростковом возрасте — от 24 до 55% (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что выявленные нарушения в первую очередь определяются количеством вовлеченных в иммунопатологический процесс органов и систем, а также длительностью аллергологического "стажа" (см. табл. 1), но не нозологическим вариантом АЗ (табл. 2). Так, наиболее неблагоприятной по тиреоидной патологии оказалась картина в подгруппе детей с полиор-

ганными проявлениями аллергии: при наличии 3—4 АЗ аутоиммунный тиреоидит (АИТ) выявлен в 2/3 случаев, что почти в 5 раз чаще, чем при 1—2 АЗ ($63,6 \pm 15,2\%$ при $n = 11$ против $13,6 \pm 7,5\%$ при $n = 22$; $p < 0,003$; см. табл. 1). Однако даже среди последних, казалось бы, более благополучных детей, распространенность АИТ превышала популяционную частоту (1% у школьников) как минимум на порядок.

В то же время частота диффузного эндемического зоба (ДЭЗ йоддефицитного генеза) была втрое ниже ($9,1 \pm 5,1\%$) и находилась у обследованных пациентов с АЗ на уровне, идентичном московским школьникам (по данным Эндокринологического научного центра РАМН 1999 г., $9,6 \pm 1,0\%$ у москвичей 9—12 лет; $n = 876$). Распространенность ДЭЗ в отличие от АИТ не зависела ни от нозологического характера АЗ, ни от их количества и давности (см. табл. 1, 2). Индекс отношения частот АИТ/ДЭЗ, указывающий на долю аутоиммунного зоба среди всех случаев увеличения ЩЖ, свидетельствует о явном доминировании аутоиммунных тиреопатий у пациентов с полиоргоанным аллергическим процессом (64:0 при 3—4 АЗ против 1:1 у детей с 1—2 АЗ; $p < 10^{-5}$).

При любых АЗ и у абсолютного большинства больных преобладала избыточная продукция МАТ (см. табл. 2). При отягощенной наследственности по аутоиммунным эндокринопатиям МАТ-носительство встречалось более чем в 6 раз чаще, чем в отсутствие подобного семейного анамнеза: у 17 ($70,8 \pm 9,5\%$) из 24 и у 1 ($11,1 \pm 11,1\%$) из 9 обследованных соответственно; $p = 0,001$. Это определяет неблагоприятный прогноз по формированию у них АИТ и других заболеваний эндокринных желез. Так, относительный риск возникновения АИТ составил 6,4 (1,0—41,2; $p < 0,008$), а отношение шансов — 19,4 (1,8—911; $p < 0,005$). Иными словами, у ребенка с АЗ, имеющего родственников с ау-

Таблица 1

Показатели тиреоидного статуса у детей и подростков при изолированных АЗ и при их сочетаниях

Показатель	Изолированные АЗ ($n = 16$)	Сочетание двух АЗ ($n = 6$)	Сочетание менее трех АЗ ($n = 22$)	Сочетание трех АЗ и более ($n = 11$)	Всего ($n = 33$)
Возраст, годы	$11,14 \pm 0,87$	$12,32 \pm 1,23$	$11,46 \pm 0,71$	$14,45 \pm 0,63^{**}$	$12,46 \pm 0,57$
Доля девочек, %	$50,0 \pm 12,9$	$66,7 \pm 21,1$	$54,6 \pm 10,9$	$72,7 \pm 14,1$	$60,6 \pm 8,6$
Доля детей, вступивших в пубертат, %	$50,0 \pm 12,9$	$83,3 \pm 16,7$	$59,1 \pm 10,7$	100**	$72,7 \pm 7,9$
Число АЗ	1	2	$1,27 \pm 0,1$ (1—2)	$3,18 \pm 0,1$ (3—4)***	$1,91 \pm 0,18$
Сочетание трех АЗ и более, %	0	0	0	100***	$33,3 \pm 8,3$
Длительность аллергологического анамнеза, годы	$4,90 \pm 0,88$	$3,37 \pm 1,04$	$4,49 \pm 0,71$	$9,63 \pm 0,88^{***}$	$6,20 \pm 0,69$
Частота зоба, %	$31,3 \pm 12,0$	0	$22,7 \pm 9,2$	$54,6 \pm 15,8$	$33,3 \pm 8,3$
Относительный тиреоидный объем, % к норме	$100,25 \pm 10,9$ 2	$69,50 \pm 10,80$	$91,86 \pm 8,86$	$102,09 \pm 15,39$	$95,27 \pm 7,73$
Частота МАТ+ (> 1/160), % ТТГ, мЕД/л	$3,00 \pm 0,52$	$5,33 \pm 3,00$	$3,64 \pm 0,88$	$5,06 \pm 0,90$	$4,11 \pm 0,66$
Частота ТТГ+ (> 3,2 мЕД/л), %	$43,8 \pm 12,8$	$16,7 \pm 16,7$	$36,4 \pm 10,5$	$63,6 \pm 15,2^*$	$45,5 \pm 8,8$
Частота зоба с МАТ+, %	$18,8 \pm 10,1$	0	$13,6 \pm 7,5$	$54,6 \pm 15,8^{**}$	$27,3 \pm 7,9$
Частота зоба с ТТГ+, %	$18,8 \pm 10,1$	0	$13,6 \pm 7,5$	$45,5 \pm 15,8^*$	$24,2 \pm 7,6$
Частота ТТГ+ с МАТ+, %	$37,5 \pm 12,5$	$16,7 \pm 16,7$	$31,8 \pm 10,2$	$64,6 \pm 15,2$	$42,4 \pm 8,7$
Частота АИТ, %	$12,5 \pm 8,5$	$16,7 \pm 16,7$	$13,6 \pm 7,5$	$63,6 \pm 15,2^{**}$	$30,3 \pm 8,1$
Частота ДЭЗ, %	$18,8 \pm 10,1$	0	$13,6 \pm 7,5$	0	$9,1 \pm 5,1$

Примечание. Звездочки — достоверные различия между группами "Сочетание менее трех АЗ" и "Сочетание двух АЗ": одна — при $p \leq 0,05$; две — при $p \leq 0,01$; три — при $p \leq 0,001$.

Таблица 2

Показатели тиреоидного статуса у детей и подростков с различными АЗ

Показатель	БА ($n = 5 + 17 = 22^*$)	АД ($n = 8 + 16 = 24^*$)	Другие АЗ ($n = 3 + 9 = 12^*$)
Возраст, годы	$12,81 \pm 0,66$ (6,8—16,9)	$13,05 \pm 0,62$ (6,3—16,9)	$13,77 \pm 0,85$ (6,2—16,9)
Доля девочек, %	$63,6 \pm 10,5$	$66,7 \pm 9,8$	$58,3 \pm 14,9$
Доля детей, вступивших в пубертат, %	$77,3 \pm 9,2$	$83,3 \pm 7,8$	$91,7 \pm 8,3$
Число АЗ	$2,36 \pm 0,20$ (1—4)	$2,17 \pm 0,21$ (1—4)	$2,60 \pm 0,31$ (1—4)
Сочетание трех АЗ и более, %	$50,0 \pm 10,9$	$41,7 \pm 10,3$	$75,0 \pm 13,1$
Длительность аллергологического анамнеза, годы	$6,75 \pm 0,93$ (0,5—16)	$6,57 \pm 0,81$ (0,5—16)	$8,28 \pm 0,73$ (4—11)
Частота зоба, %	$31,8 \pm 10,2$	$37,5 \pm 10,1$	$58,3 \pm 14,9$
Относительный тиреоидный объем, % к норме	$93,0 \pm 9,6$ (20—180)	$97,0 \pm 9,5$ (20—210)	$104,8 \pm 14,0$ (23—175)
Частота МАТ+ ($> 1/160$), %	$72,2 \pm 9,7$	$54,2 \pm 10,4$	$66,7 \pm 14,2$
ТТГ, мЕД/л	$4,94 \pm 0,89$ (0,8—20,2)	$4,45 \pm 0,88$ (0,8—20,2)	$4,52 \pm 0,92$ (0,9—12,6)
Частота ТТГ+ ($> 3,2$ мЕД/л), %	$54,6 \pm 10,9$	$45,8 \pm 10,4$	$50,0 \pm 15,1$
Частота зоба с МАТ+, %	$31,8 \pm 10,2$	$33,3 \pm 9,8$	$50,0 \pm 15,1$
Частота зоба с ТТГ+, %	$27,3 \pm 9,7$	$29,2 \pm 9,5$	$41,7 \pm 14,9$
Частота ТТГ+ с МАТ+, %	$54,6 \pm 10,9$	$41,7 \pm 10,3$	$50,0 \pm 15,1$
Частота АИТ, %	$40,9 \pm 10,7$	$37,5 \pm 10,1$	$58,3 \pm 14,9$
Частота ДЭЗ, %	0	$8,3 \pm 5,8$	$8,33 \pm 8,33$

Примечание. * — первое значение из суммы указывает на число случаев нозологии как таковой, второе — при ее сочетании с другими АЗ. Здесь и в табл. 3 в скобках — среднее значение.

тоиммунными заболеваниями эндокринной системы, вероятность формирования сочетанного АИТ повышена почти в 20 раз по сравнению с детьми с аналогичным АЗ, имеющими благополучный семейный анамнез.

Все больные АЗ с АИТ ($n = 10$) были в возрасте старше 10 лет и в среднем на 2 года старше детей с АЗ без АИТ ($13,8 \pm 0,6$ года против $11,8 \pm 0,8$ года; $n = 23$), находились на стадии активного полового созревания (100% против $60,9 \pm 10,4\%$; $p < 0,02$), среди них преобладали девочки (70% против 56%), а продолжительность основного АЗ была более длительной (длительность анамнеза АЗ более 7 лет у $80,0 \pm 13,3\%$ против $30,4 \pm 9,8\%$; $p = 0,007$). Во всех случаях АИТ сопровождался, по данным гормональной диагностики, субклиническим гипотиреозом, что проявлялось повышением уровня ТТГ

более 3,2 мЕД/л. Компенсация гипотиреоза в результате заместительной терапии адекватными дозами левотироксина способствовала улучшению течения АЗ — урежению и облегчению приступов БА, удлинению ремиссии и смягчению проявлений АД.

Для оценки возможного вмешательства проводимой терапии в формирование отклонений со стороны ЩЖ отдельно проведен сравнительный анализ изученных показателей по подгруппам лечения (табл. 3). Установлено, что у детей, получавших терапию адrenomиметиками или кромогликат, в отличие от детей без всякой терапии на момент обследования и получавших кетотифен имеет место удвоенная частота антителоносительства к МАТ, что скорее всего обусловлено более длительным анамнезом АЗ и (или) более тяжелым течением основной патологии.

Таблица 3

Показатели тиреоидного статуса у детей и подростков с различными АЗ в зависимости от вида терапии

Показатель	Без лечения ($n = 9$)	Адреномиметики ($n = 9$)	Кромогликат ($n = 11$)	Кетотифен ($n = 16$)
Возраст, годы	$12,46 \pm 1,21$	$12,56 \pm 0,96$	$12,74 \pm 1,07$	$12,11 \pm 0,81$
Доля девочек, %	$44,4 \pm 17,6$	$77,8 \pm 14,7$	$81,8 \pm 12,2$	$62,5 \pm 12,0$
Доля детей, вступивших в пубертат, %	$66,7 \pm 6,7$	$75,0 \pm 11,1$	$72,7 \pm 14,1$	$77,8 \pm 14,7$
Число АЗ	$1,78 \pm 0,33$ (1—3)	$2,44 \pm 0,38$ (1—4)	$2,27 \pm 0,36$ (1—4)	$1,81 \pm 0,26$ (1—4)
Сочетание трех АЗ и более, %	$33,3 \pm 16,7$	$44,4 \pm 17,6$	$45,5 \pm 15,8$	$31,3 \pm 12,0$
Длительность аллергологического анамнеза, годы	$5,69 \pm 1,61$	$5,86 \pm 1,19$	$7,41 \pm 0,91$	$6,28 \pm 0,94$
Частота зоба, %	$33,3 \pm 16,7$	$33,3 \pm 16,7$	$36,4 \pm 15,2$	$43,8 \pm 12,8$
Относительный тиреоидный объем, % к норме	$99,0 \pm 16,0$	$94,1 \pm 17,5$	$101,1 \pm 15,7$	$102,1 \pm 10,0$
Частота МАТ+ ($> 1/160$), %	$44,4 \pm 17,6$	$89,0 \pm 11,1^*$	$90,9 \pm 9,1^*$	$43,8 \pm 12,8$
ТТГ, мЕД/л	$3,57 \pm 0,67$	$7,16 \pm 1,97$	$4,79 \pm 0,91$	$3,50 \pm 0,76$
Частота ТТГ+ ($> 3,2$ мЕД/л), %	$33,3 \pm 16,7$	$77,8 \pm 14,7$	$72,7 \pm 14,1$	$43,8 \pm 12,8$
Частота зоба с МАТ+, %	$33,3 \pm 16,7$	$33,3 \pm 16,7$	$36,4 \pm 15,2$	$31,3 \pm 12,0$
Частота зоба с ТТГ+, %	$22,2 \pm 14,7$	$33,3 \pm 16,7$	$36,4 \pm 15,2$	$31,3 \pm 12,0$
Частота ТТГ+ с МАТ+, %	$33,3 \pm 16,7$	$77,8 \pm 14,7$	$72,7 \pm 14,1$	$37,5 \pm 12,5$
Частота АИТ, %	$33,3 \pm 16,7$	$55,6 \pm 17,6$	$36,4 \pm 15,2$	$25,0 \pm 11,2$
Частота ДЭЗ, %	0	0**	$9,1 \pm 9,1$	$18,8 \pm 10,1$

Примечание. Звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — с подгруппой детей без лечения; две — с частотой АИТ в подгруппе детей, получавших терапию адреномиметиками.

Уровень ПРЛ при аллергических заболеваниях у детей и подростков. Патологическая гиперпродукция ПРЛ — гиперпролактинемия (ГПРЛ; > 23 мкг/л) выявлена почти у каждого третьего ребенка — у 10 ($30,3 \pm 8,1\%$) из 33. При этом и ее частота при сочетании 3—4 АЗ преобладала над таковой при 1—2 АЗ ($54,5 \pm 15,7\%$ против $18,2 \pm 8,4\%$; $p = 0,03$). ГПРЛ встречалась в основном на фоне приема антигистаминных средств (у 2 из 4 детей, получавших препараты 1-го поколения, и у 6 из 11, получавших препараты 2-го поколения) — в 4,8 раза чаще, чем в отсутствие терапии H_1 -блокаторами — 8 ($53,3 \pm 13,3\%$) из 15 детей против 2 ($11,1 \pm 7,6\%$) из 18 ($p < 0,08$). У большинства (7 из 10) пациентов ГПРЛ не требовала лечения, и лишь у 3 (9% из всей выборки АЗ) она была персистирующей, т. е. стойко сохранялась при повторном определении в динамике. Все случаи последней наблюдались у пациентов с АЗ, сочетавшимися с АИТ в фазе субклинического гипотиреоза, а его компенсация адекватными дозами левотироксина привела к стойкой нормализации уровня ПРЛ без отмены антигистаминных средств. Поэтому ГПРЛ ретроспективно расценена как вторичная, являющаяся проявлением тиреоидной недостаточности, а не результатом нарушений центральной регуляции лактотропной функции гипофиза (в том числе медикаментозного характера). Поэтому отмену антигистаминных препаратов и(или) назначение лекарственных средств с ПРЛ-ингибирующими эффектами больным с АЗ в связи с ГПРЛ до уточнения состояния ЩЖ следует признать нецелесообразным.

Установленные при обследовании детей и подростков с АЗ признаки частого формирования сочетанной аутоиммунной патологии ЩЖ позволяют широко рекомендовать педиатрам и аллергологам консультации детей с АЗ детским эндокринологом при наличии дополнительных факторов риска (сочетание 3 АЗ и более, отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям эндокринных органов, длительность аллергологического анамнеза более 7 лет, период полового созревания, женский пол).

С целью исключения наиболее распространенного при АЗ сочетания с АИТ показано ультразвуковое обследование ЩЖ (с подсчетом суммарного тиреоидного объема, оценкой эхоструктуры и эхоплотности ткани) наряду с лабораторным исследованием антител к МАТ (тиреоидной пероксидазе) и уровня ТТГ в сыворотке крови. Верификация диагноза АИТ потребует назначения заместительной гормональной терапии препаратами левотироксина ($2,6$ — $2,8$ мкг/кг МТ/сут), что не только обеспечит компенсацию патологии ЩЖ, но и, возможно, позволит повысить эффективность противоаллергического лечения. Наличие диффузного эутиреоидного зоба у ребенка с АЗ будет расценено при условии надежного исключения АИТ как проявления зобной эндемии и послужит поводом для безопасного применения препаратов йодида калия в физиологических дозах (100 мкг/сут детям до 12 лет и 200 мкг/сут подросткам).

Оценка продукции ПРЛ у детей и подростков с АЗ до достижения нормализации функции ЩЖ не-

целесообразна, поскольку возможная при подобных сочетаниях ГПРЛ носит обычно вторичный (по отношению к гипотиреозу) характер и полностью разрешается на фоне приема адекватных доз препаратов тиреоидных гормонов.

Выводы

1. У абсолютного большинства детей с АЗ отягощена наследственность по аутоиммунным эндокринопатиям (почти в $3/4$ случаев), чем определяется неблагоприятный прогноз формирования у них патологии ЩЖ и других эндокринных заболеваний аутоиммунного генеза.

2. Высокая частота аутоиммунного поражения ЩЖ, приводящего к ее гипофункции, на фоне АЗ обосновывает необходимость обследования у эндокринолога детей и подростков — "аллергиков" для исключения АИТ, особенно девочек пубертатного возраста с отягощенным семейным анамнезом, длительностью аллергического процесса более 7 лет, при сочетании 3 аллергических проявлений и более.

3. Учитывая высокую частоту антителоносительства к тиреоидным антигенам у детей с АЗ, требуется дифференцированный подход к индивидуальной йодной профилактике: назначение им йодистых препаратов оправдано только после надежного исключения АИТ.

4. Оценка лактотропного статуса при АЗ в детском и подростковом возрасте показала следующее: а) отягощенный аллергологический статус сам по себе не сопровождается избыточным риском развития дисфункции лактотропной функции гипофиза; б) редкие случаи стойкой вторичной гиперпролактинемии на фоне АЗ могут быть связаны скорее с сочетанным гипотиреозом, чем с приемом антигистаминных препаратов; в) детям с АЗ, сопровождающимся АИТ и симптоматической ГПРЛ, для нормализации лактотропного статуса необходимо назначение тиреоидных гормонов с целью компенсации гипотиреоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шилин Д. Е., Арефьева О. А. // Клин. мед. — 1993. — № 2. — С. 11—16.
2. Сибилева Е. Н., Усыгина А. А. // Материалы Всероссийского съезда эндокринологов (4—7 июня 1996 г.). — М., 1996. — С. 234.
3. Altus P., Blandon R., Wallach P. M., Flannery M. T. // Am. J. Med. Sci. — 1993. — Vol. 306. — P. 379—380.
4. Ayers J., Clark T. J. H. // Lancet. — 1981. — Vol. 2. — P. 1110—1111.
5. Belkahlia M., Hamza M., Thighourti N., Miled M. // Tunis Med. — 1988. — Vol. 66. — P. 619—622.
6. Benvenega S., Trimarchi F., Barbera C. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1984. — Vol. 7. — P. 47—50.
7. Bernelot Moens H., Wiersinga W., Drexhage H. // Lancet. — 1984. — Vol. 2. — P. 582—583.
8. Bush R., Ehrlich E., Reed C. // J. Allergy. — 1977. — Vol. 59. — P. 398—401.
9. Collet E., Petit J. M., Lacroix M. et al. // Ann. Dermatol. Venerol. — 1995. — Vol. 122. — P. 413—416.
10. Dreyfus D. H., Schocket A. L., Milgrom H. // J. Pediatr. — 1996. — Vol. 128. — P. 576—578.
11. Fitzpatrick W., Foreman P., Porter E., Beckett A. // Br. Med. J. — 1984. — Vol. 288. — P. 314—315.
12. Granier F., Marchand C., Navarranne A. et al. // Rev. Med. Interne. — 1987. — Vol. 8. — P. 169—172.

13. Hassan M. L., Perez J. A., Yachi Del Pino E., Schroh R. G. // Med. Cutan. Ibero-Lat. Am. — 1990. — Vol. 18. — P. 179—184.
14. Heymann W. R. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1999. — Vol. 40. — P. 229—232.
15. Hornstein O. P. // Z. Hautkrankh. — 1984. — Bd 59. — S. 1125—1126, 1129—1132.
16. Lanigan S. W., Adams S., Gilkes J., Robinson T. // Lancet. — 1984. — Vol. 1. — P. 1476.
17. Lanigan S. W., Short P., Moul P. // Clin. Exp. Dermatol. — 1987. — Vol. 12. — P. 335—338.
18. Leung D. Y., Diaz L. A., DeLeo V., Soter N. A. // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 270. — P. 1914—1923.
19. Leznoff A., Josse R. G., Denburg J., Dolovich C. // Arch. Dermatol. — 1983. — Vol. 119. — P. 636—640.
20. Leznoff A., Sussman G. L. // J. Allergy. — 1989. — Vol. 84. — P. 66—71.
21. Lindberg B., Ericson U.-B., Fredricson B. et al. // Acta Paediatr. — 1998. — Vol. 87. — P. 371—374.
22. Mullin G. E., Eastern J. S. // Am. Fam. Physician. — 1986. — Vol. 34. — P. 93—98.
23. Pace J., Garretts M. // Br. J. Dermatol. — 1975. — Vol. 93. — P. 97—99.
24. Pandya A. G., Tharp M. D. // Arch. Dermatol. — 1990. — Vol. 126. — P. 1238—1239.
25. Peltz S., Barchuk W., Oppenheimer J. et al. // Clin. Exp. Dermatol. — 1995. — Vol. 20. — P. 351—352.
26. Prigent F. // Ann. Dermatol. Venereol. — 1996. — Vol. 123. — P. 124.
27. Ramanathan M. // Med. J. Malaysia. — 1986. — Vol. 44. — P. 324—328.
28. Ravitch M. // J. Cutan. Dis. — 1997. — Vol. 25. — P. 512.
29. Rowe M. // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 114. — P. 97.
30. Rumblyrt J. S., Katz J. L., Schocket A. L. // J. Allergy. — 1995. — Vol. 96. — P. 901—905.
31. Turkas I., Gokcora, Demirsoy S. et al. // Int. J. Dermatol. — 1997. — Vol. 36. — P. 187—190.

Поступила 19.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-07

Г. А. Мельниченко, Е. И. Марова, Т. И. Романцова, В. А. Черногоров, И. А. Иловайская

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ С УМЕРЕННОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Изучали влияние длительной (от 2 до 15 лет) гиперпролактинемии до 100 нг/мл на состояние репродуктивной системы у 42 пациенток с микроаденомами гипофиза и 40 больных с идиопатической гиперпролактинемией. Также оценивали состояние аденогипофиза и эффективность применения агонистов дофамина у данной категории пациенток. За длительный период наблюдения у больных с умеренной гиперпролактинемией не наблюдалось ухудшения клинических проявлений заболевания, существенного повышения уровня пролактина и (или) отрицательной динамики в состоянии турецкого седла. У пациенток с умеренной гиперпролактинемией независимо от наличия или отсутствия микроаденомы гипофиза отмечалась более низкая чувствительность к дофаминиметикам по сравнению с больными с гиперпролактинемией более 100 нг/мл. С другой стороны, примерно у половины больных независимо от наличия или отсутствия микроаденомы гипофиза возможно спонтанное восстановление менструального цикла и фертильности без медикаментозного лечения. Назначение агонистов дофамина больным с умеренной гиперпролактинемией показано при наличии аменореи и (или) жалоб на бесплодие. Другим пациенткам данного контингента целесообразно находиться под динамическим наблюдением.

Effect of long (2–15 years) hyperprolactinemia (up to 100 ng/ml) on the reproductive status was studied in 40 female patients with pituitary microadenomas and 40 patients with idiopathic hyperprolactinemia. Adenopituitary status and efficiency of dopamine agonists were evaluated. Clinical manifestations of the disease did not deteriorate, prolactin level did not notably increase and (or) there were no negative changes in the sella turcica status during long observation. Patients with moderate hyperprolactinemia were less sensitive to dopaminomimetics in comparison with patients with hyperprolactinemia of more than 100 ng/ml, irrespective of pituitary microadenoma. On the other hand, in about half of all patients (irrespective of pituitary microadenoma) the menstrual cycle and fertility spontaneously recovered without drug therapy. Therapy with dopamine agonists is indicated for patients with moderate hyperprolactinemia with amenorrhea and/or sterility. Other patients with this condition should be regularly examined.

С внедрением в начале 70-х годов в клиническую практику методов определения содержания пролактина (ПРЛ) одним из приоритетных направлений клинической эндокринологии стало изучение нарушений секреции этого гормона. Гиперпролактинемия является широко распространенным эндокринным расстройством.

Одной из причин гиперпролактинемии является ПРЛ-секретирующая аденома гипофиза. Гормональным маркером этого заболевания принято считать уровень пролактинемии более 100 нг/мл [3, 5]. В таких случаях показаны активная медикаментозная терапия или другие виды лечения.

Вместе с тем до настоящего времени остаются нерешенными вопросы тактики в отношении боль-

ных с повышением уровня ПРЛ до 100 нг/мл (так называемая пограничная, или "умеренная" гиперпролактинемия). Влияние стойкой умеренной гиперпролактинемии на организм изучено недостаточно. Часто возникает вопрос, является ли умеренное повышение уровня ПРЛ одним из вариантов течения заболевания или представляет собой этап в дальнейшем развитии значительной гиперпролактинемии и классической симптоматической триады. В связи с этим клиницистами обсуждается необходимость применения агонистов дофамина при каждом зафиксированном стойком повышении уровня ПРЛ.

Целью настоящей работы явились изучение влияния длительной умеренной гиперпролактине-

мии на состояние репродуктивной системы женщин и оценка состояния аденогипофиза и эффективности применения агонистов дофамина у данной категории пациенток.

Материалы и методы

Обследовано 120 женщин в возрасте от 19 до 46 лет, из них 82 больных с гиперпролактинемией до 100 нг/мл: 42 пациентки с микроаденомами гипофиза (1-я группа) и 40 пациенток с идиопатической гиперпролактинемией (2-я группа). 38 женщин с микроаденомами гипофиза и пролактинемией более 100 нг/мл составили группу сравнения (3-я группа). Основными клиническими проявлениями заболевания у пациенток были отсутствие менструаций или нарушение менструального цикла по типу олиго- или опсоменореи, галакторея, бесплодие, головные боли (табл. 1). Состояние области турецкого седла у всех больных оценивали с помощью компьютерной томографии (КТ) с использованием аппарата "Somaton" (фирма "Somaton", ФРГ) и-или магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппарате BNT-1000 (фирма "Bruker", ФРГ). Всем больным проводили эхографическое обследование органов малого таза с помощью приборов "Алока ССД 280" и "Алока ССД 650" с использованием конвексных и линейных датчиков с частотой 3,5 МГц. У всех женщин исследовали содержание в сыворотке крови ТТГ, ЛГ, ФСГ, общего иммунореактивного ПРЛ. У женщин с сохраненным менструальным циклом содержание ПРЛ и гонадотропинов определяли на 5—7-й день менструального цикла. Исследование уровня гормонов проводили исходно (до начала лечения) и каждые 4—6 мес во время наблюдения (лечения). Содержание гормонов определяли с помощью стандартных радиоиммунологических наборов.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое; m — стандартная ошибка

Таблица 1

Данные клинического и гормонального обследования больных с умеренной гиперпролактинемией

Клинические проявления	Группа обследованных		
	1-я (n = 42)	2-я (n = 40)	3-я (n = 38)
<i>Клинические симптомы</i>			
Аменорея	23 (54,7)*	11 (27,5)*	30 (78,9)
Опсоменорея	16 (38,1)*	21 (52,5)*	8 (21,1)
Регулярный менструальный цикл	3 (7,1)	8 (20,0)	—
Бесплодие 1	16 (38,1)*	5 (12,5)*	20 (60,5)
Бесплодие 2	8 (19,0)*	9 (22,5)*	4 (10,5)
Галакторея	34 (81,0)	33 (82,5)	30 (78,9)
Головная боль	19 (45,2)	18 (45,0)	12 (31,5)
<i>Гормональные показатели</i>			
ПРЛ, нг/мл	67,3 ± 5,2*	62,5 ± 3,8*	245,8 ± 72,5
ТТГ, мЕ/мл	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,7
ЛГ, Е/л	5,3 ± 4,5*	4,7 ± 2,1*	1,5 ± 0,4
ФСГ, Е/л	4,7 ± 2,2*	4,4 ± 1,4*	1,0 ± 0,3

Примечание. * — $p < 0,005$ по сравнению с 3-й группой. В скобках — процент.

среднего. Статистическую обработку данных проводили с помощью модифицированного t -критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

Сроки наблюдения за пациентками варьировали от 2 до 15 лет: 76 ± 25 , 81 ± 47 и 75 ± 44 мес по группам соответственно.

Из обследованных больных 95 женщин принимали препараты агонистов дофамина, 25 пациенток не получали медикаментозное лечение по тем или иным причинам (непереносимость агонистов дофамина, отказ не заинтересованных в беременности женщин от лечения, наличие регулярного менструального цикла). Агонисты дофамина (парлодел, норпролак, достинекс) назначали в обычных терапевтических дозах в течение 23—30 мес.

Результаты и их обсуждение

Клинические проявления у больных с умеренной гиперпролактинемией отличались разнообразием и не сводились только к нарушениям менструального цикла и галакторее. Помимо перечисленных жалоб, больных беспокоили диспаурия, тахикардия, слабость, быстрая утомляемость, головокружения и т. д. Однако частота основных жалоб у пациенток 1-й и 2-й групп существенно не различалась (см. табл. 1). По сравнению с пациентками 3-й группы у больных с умеренной гиперпролактинемией статистически значимо реже наблюдалась аменорея независимо от наличия или отсутствия микроаденомы гипофиза.

При исследовании исходного базального уровня гипофизарных гормонов было отмечено, что средний уровень ПРЛ составил $67,3 \pm 5,2$ нг/мл в 1-й группе и $62,5 \pm 3,8$ нг/мл во 2-й группе, т. е. существенно не различался. Средний уровень пролактинемии в 3-й группе значительно превышал показатели 1-й и 2-й групп и составил $245,8 \pm 72,5$ нг/мл. Уровни ЛГ и ФСГ в среднем значимо не различались в группах пациентов с умеренной гиперпролактинемией, составляли в 1-й группе $5,3 \pm 4,5$ и $4,7 \pm 2,2$ Ед/л, во 2-й — $4,7 \pm 2,1$ и $4,4 \pm 1,4$ Ед/л соответственно и находились в пределах нормальных колебаний для фолликулиновой фазы. У больных 3-й группы уровни ЛГ и ФСГ были статистически значимо ниже ($p < 0,005$), чем у больных с умеренной гиперпролактинемией, и составили $1,5 \pm 0,4$ и $1,0 \pm 0,3$ Ед/л соответственно.

По данным КТ/МРТ головного мозга, размеры аденом гипофиза в 1-й группе составляли $6,5 \pm 2,4$ мм, в 3-й — $7,2 \pm 3,5$ мм, т. е. значимо не различались. У всех больных 2-й группы патологические изменения в полости турецкого седла по данным проведенных исследований не визуализировались.

Среди пациенток 1-й группы агонисты дофамина принимали 33 женщины. Из них у 21 больной в дебюте заболевания наблюдалась аменорея, у 11 — олиго- или опсоменорея, у 1 — регулярный менструальный цикл. В результате лечения (табл. 2) у 23 больных удалось добиться восстановления регулярного менструального цикла, олиго- или опсоменорея наблюдалась у 6 больных, продолжали отсутствовать менструации у 3. Среди 9 женщин 1-й группы, не принимавших агонисты дофамина, у 1 боль-

Т а б л и ц а 2

Динамика состояния менструального цикла у больных с гиперпролактинемией за время наблюдения

Группа обследованных	Аменорея	Олиго- или опсоменорея	Регулярный менструальный цикл
1-я: на фоне лечения агонистами дофамина (n=33)	□ n=3 → ▽ □ n=1 → ▽ □ n=17 → ▽	□ n=5 → ▽ □ n=6 → ▽	□ n=1 → ▽
без приема агонистов дофамина (n=9)	□ n=1 → ▽ □ n=1 → ▽	□ n=4 → ▽ □ n=1 → ▽	□ n=2 → ▽
2-я: на фоне лечения агонистами дофамина (n=27)	□ n=2 → ▽ □ n=3 → ▽ □ n=3 → ▽	□ n=7 → ▽ □ n=9 → ▽	□ n=3 → ▽
без приема агонистов дофамина (n=13)	□ n=3 → ▽	□ n=1 → ▽ □ n=4 → ▽	□ n=5 → ▽
3-я: на фоне лечения агонистами дофамина (n=35)	□ n=1 → ▽ □ n=4 → ▽ □ n=22 → ▽	□ n=8 → ▽	
без приема агонистов дофамина (n=3)	□ n=3 → ▽		

П р и м е ч а н и е.

- – наличие симптома в клинической картине заболевания исходно;
 ▽ – наличие симптома в клинической картине заболевания к концу периода наблюдения.

ной с аменореей и у 4 пациенток с опсоменореей было отмечено самопроизвольное восстановление менструального цикла. У остальных пациенток (1 с аменореей, 1 с олигоменореей и 2 с регулярным полноценным менструальным циклом) изменений состояния менструального цикла не отмечено. Прекращение галактореи зарегистрировано у 36,8% пациенток, получавших лечение, и у 33% нелеченых женщин.

Во 2-й группе агонисты дофамина принимали 27 женщин, из них у 8 была аменорея, у 16 — олиго- или опсоменорея, у 3 — регулярный менструальный цикл. В результате лечения нормализация менструального цикла была достигнута в 12 случаях. Аменорея персистировала у 2 больных, олигоменорея сохранялась у 7 женщин. 13 пациенток 2-й группы не получали лечение, из них у 3 женщин с исходной аменореей менструации продолжали от-

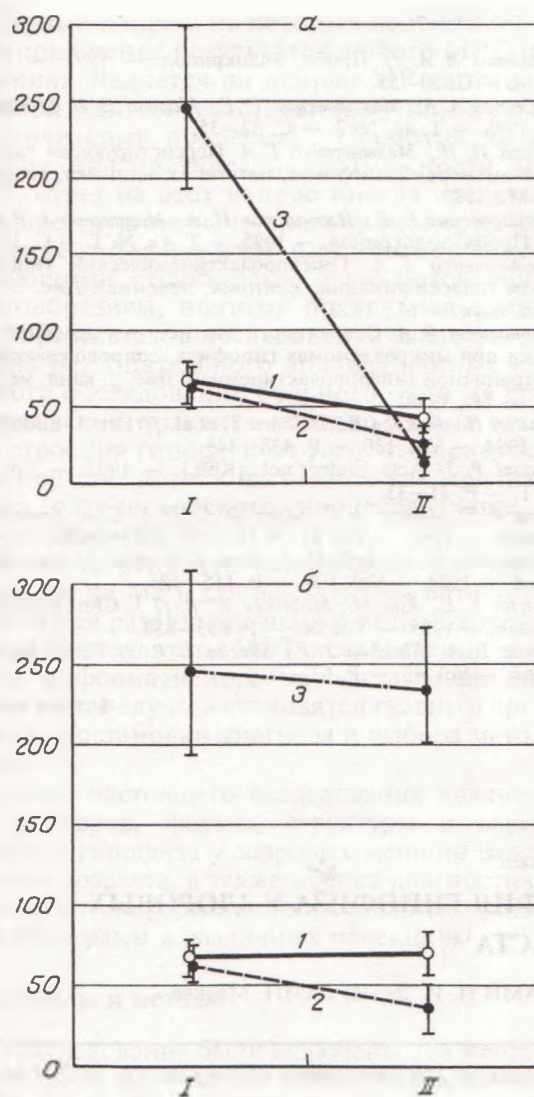
сутствовать, у 4 из 5 женщин с олигоменореей восстановился регулярный менструальный цикл и у 1 больной сохранялась олиго- или опсоменорея. У 5 женщин с сохранной менструальной функцией изменений цикла не отмечено. Галакторея прекратилась у 57% больных, получавших фармакотерапию, и у 50% больных, находившихся лишь под наблюдением.

В 3-й группе терапию агонистами дофамина получали 35 женщин, из них у 27 больных отмечалась аменорея и у 8 — олиго- или опсоменорея. В ходе лечения полное восстановление регулярного менструального цикла достигнуто в 30 случаях, у 4 из 5 больных с аменореей наблюдалась олиго- или опсоменорея и у 1 положительной динамики менструального цикла не отмечено. Без лечения наблюдались только 3 женщины с аменореей, у них спонтанного восстановления менструального цикла не прослежено. Выделения из молочных желез на фоне лечения прекратились у 6 женщин этой группы, самопроизвольного разрешения галактореи не отмечено.

Прослеживая динамику уровня ПРЛ в ходе наблюдения, мы получили следующие результаты (см. рисунок). У больных 1-й группы на фоне приема агониста дофамина отмечалось снижение уровня ПРЛ в среднем на 36,8%. У пациенток этой группы без лечения наблюдалось повышение уровня ПРЛ на 2,8%, что статистически значимо не отличалось от исходного уровня и не превысило 100 нг/мл. У больных 2-й

группы отмечалось снижение уровня ПРЛ на фоне лечения и без него на 56,7 и 42,8% соответственно. У больных 3-й группы прием агонистов дофамина приводил к значительно более выраженному снижению уровня ПРЛ (в среднем на 270%), в то время как без лечения существенного изменения уровня пролактинемии не отмечено. Проведенные ранее исследования также указывают на то, что без лечения у значительного количества больных с гиперпролактинемией прослеживается тенденция к снижению уровня ПРЛ [10–12], хотя зафиксированы и случаи отрицательной динамики пролактинемии.

Оценивая состояние турецкого седла у больных с умеренной гиперпролактинемией, мы отметили, что у большей части больных 1-й группы существенной динамики в состоянии гипофиза не прослеживалось. У 1 больной с микроаденомой гипофиза на фоне приема агонистов дофамина наблюдалось



Динамика уровня ПРЛ у больных с гиперпролактинемией на фоне лечения агонистами дофамина (а) и без лечения (б).

1 — 1-я группа; 2 — 2-я группа; 3 — 3-я группа. I — исходно; II — на фоне наблюдения (лечения). По осям ординат — уровень ПРЛ (в нг/мл)

увеличение размеров аденомы с 7 до 8 мм в течение 1-го года наблюдения, однако дальнейшего роста не отмечалось. Ни в одном случае идиопатической умеренной гиперпролактинемии развитие аденомы гипофиза не отмечено. У 4 больных 3-й группы на фоне лечения отмечалось исчезновение аденомы гипофиза, из них в 2 случаях с исходом в "пустое" турецкое седло. У остальных пациенток с гиперпролактинемией более 100 нг/мл за время наблюдения динамических изменений гипофиза не выявлено.

Таким образом, у женщин с умеренным повышением уровня ПРЛ и микроаденомами гипофиза клинические проявления заболевания сходны с симптоматикой идиопатической гиперпролактинемии и проявляются преимущественно стертыми формами нарушения функции репродуктивной системы. На фоне лечения агонистами дофамина нормализация менструального цикла наблюдалась

у 69,7% больных с микроаденомами гипофиза и у 55,6% больных с идиопатической гиперпролактинемией, т. е. у существенно меньшего числа больных по сравнению с 3-й группой, где восстановление менструального цикла было отмечено у 85,7% пациенток. Более низкую чувствительность к агонистам дофамина среди пациенток 1-й и 2-й групп по сравнению с больными 3-й группы, вероятно, можно объяснить тем, что умеренное повышение содержания ПРЛ не всегда связано с истинным снижением дофаминергического тонуса. Умеренная гиперпролактинемия может быть обусловлена, например, наличием антител к ПРЛ при идиопатической гиперпролактинемии [1, 2, 7] или паракринными интрагипофизарными взаимодействиями при наличии гормонально-неактивной микроаденомы гипофиза [6]. В таких случаях медикаментозная терапия не приводит к существенному снижению уровня ПРЛ [1, 4, 6, 7]. Полученные данные не противоречат мнению зарубежных исследователей о том, что медикаментозная терапия при гиперпролактинемии тем эффективнее, чем выше уровень сывороточного ПРЛ [8].

Без лечения агонистами дофамина примерно у половины пациенток 1-й и 2-й групп (55,5 и 49,5% соответственно) отмечалось спонтанное восстановление регулярных менструаций. Ухудшения клинических симптомов заболевания в ходе наблюдения у пациенток не отмечено.

У женщин с регулярным менструальным циклом и сохранной фертильностью на фоне умеренной гиперпролактинемии не наблюдалось развития симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма без применения агонистов дофамина. Данные нашего исследования подтверждают современную точку зрения о том, что женщины с умеренной гиперпролактинемией без жалоб на нарушения менструального цикла и бесплодие не нуждаются в медикаментозной терапии даже при наличии микроаденомы гипофиза [6, 9]. Таким пациенткам целесообразно рекомендовать динамическое наблюдение эндокринолога с исследованием уровня ПРЛ 1 раз в 6 мес и ежегодной МРТ головного мозга.

Результаты проведенного нами исследования позволяют считать умеренную гиперпролактинемию доброкачественным состоянием. У данного контингента больных не наблюдалось ухудшения клинических проявлений заболевания, существенного повышения уровня ПРЛ и-или отрицательной динамики в состоянии гипофиза по данным МРТ даже без терапии дофаминиметиками. Более того, у значительного количества пациенток с умеренной гиперпролактинемией отмечалась тенденция к самопроизвольному восстановлению менструального цикла без медикаментозного лечения независимо от наличия или отсутствия аденомы гипофиза. С другой стороны, у больных с умеренной гиперпролактинемией прием агонистов дофамина не всегда позволяет нормализовать уровень ПРЛ. Это позволяет сделать вывод о том, что при гиперпролактинемии до 100 нг/мл назначение терапии агонистами дофамина не требуется во всех случаях без исключения.

Выводы

1. У больных с умеренной гиперпролактинемией не наблюдается ухудшения клинических проявлений заболевания, существенного повышения уровня ПРЛ и-или отрицательной динамики в состоянии гипофиза за длительный период наблюдения.

2. У пациенток с умеренной гиперпролактинемией независимо от наличия или отсутствия микроаденомы гипофиза отмечается более низкая чувствительность к дофаминиметикам по сравнению с больными с гиперпролактинемией более 100 нг/мл. С другой стороны, примерно у половины больных независимо от наличия или отсутствия микроаденомы гипофиза возможно спонтанное восстановление менструального цикла и фертильности без медикаментозного лечения агонистами дофамина.

3. Назначение агонистов дофамина больным с умеренной гиперпролактинемией показано при наличии аменореи и(или) жалоб на бесплодие. Другим пациенткам данного контингента целесообразно находиться под динамическим наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов А. А. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — Т. 43, № 4. — С. 50—55.
2. Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Марова Е. И. // Там же. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 32—35.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея-амеорея (этиология, патогенез, клиника, лечение). — М., 1985.
4. Макаровская Е. Е., Иловайская И. А., Мартынов А. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 19—22.
5. Мельниченко Г. А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
6. Черногоров В. А. Особенности диагностики лечебной тактики при микроаденомах гипофиза, сопровождающихся пограничной гиперпролактинемией: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
7. Hattori N., Ikekubo K., Ishihara T. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 438—445.
8. Jaquet P. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1993. — Vol. 129, N 1. — P. 31—33.
9. King J. T., Justice A. C., Aron D. C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 11. — P. 3625—3632.
10. Koppelman M. C., Jaffe M. J., Rieth K. G. et al. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 100. — P. 115—121.
11. Martin T. L., Kim M., Malarkey W. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60. — P. 855—858.
12. Sisam D. A., Sheehan J. P., Sheeler L. R. // Fertil. Steril. — 1987. — Vol. 48. — P. 67—71.

Поступила 04.09.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.432-055.26-073.756.8-073.8

И. И. Дедов, А. В. Воронцов, Ю. В. Новолодская

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГИПОФИЗА У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

В исследовании проведена оценка результатов МРТ-исследования гипофиза у 294 здоровых женщин. Проанализированы размеры, форма, структура и варианты строения гипофиза, а также оценка диагностической ценности и информативности магнитно-резонансных томограмм в различных проекциях. МРТ-исследования проводили в лаборатории МРТ Эндокринологического научного центра РАМН с помощью магнитно-резонансного томографа "Siemens Magnetom Impact" напряженностью магнитного поля 1 Тл. Показано, что для получения максимальной информации о состоянии гипофиза и параселлярных структур оптимальным является проведение МРТ в трех проекциях, толщиной среза 3 мм, в режимах T1-SE и T2-SE. Размеры, форма и структура гипофиза у здоровых женщин репродуктивного возраста характеризуются значительной вариабельностью, что необходимо учитывать при интерпретации данных МРТ. Максимальный вертикальный размер у женщин 21—40 лет не превышает 9 мм. Так называемые "косвенные" признаки микроаденомы гипофиза нередко встречаются в различных сочетаниях и у здоровых женщин; следовательно, их обнаружение не может служить единственным основанием для постановки диагноза.

The results of MR tomography of the pituitary in 294 healthy women are evaluated. The size, shape, structure, and variants of the pituitary are analyzed and the diagnostic and informative value of MR tomograms in different projections are assessed. Magnetic imaging was carried out on a Siemens Magnetom Impact MR tomographer with magnetic field tension of 1 T. MR tomography in three projections of 2 mm sections in T1-SE and T2-SE modes provides the optimal information about the pituitary and parasellar structures. The size, shape, and structure of the pituitary in healthy women of reproductive age vary within a wide range, which should be borne in mind when interpreting the data of MR tomography. The maximum vertical size in women aged 21—40 years is no more than 9 mm. The so-called indirect signs of pituitary microadenoma in various combinations are often detected in healthy women, and hence, their presence cannot serve as the only reason for the diagnosis.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее информативным методом диагностики патологии головного мозга. Особенно ярко ее преимущества проявляются при оценке состояния гипофиза и параселлярных структур.

Благодаря высокой разрешающей способности, возможности получения срезов толщиной

2—3 мм в любой плоскости, четкой визуализации передней и задней долей гипофиза, воронки гипофиза и прилежащих структур, таких как перекрест зрительных нервов и кавернозные синусы, МРТ является методом выбора в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной области.

Первый вопрос, на который необходимо ответить при оценке результатов любого МРТ-исследования: "Является ли данная МР-картина нормальной или соответствует тому или иному патологическому процессу?". Несмотря на высочайшие диагностические возможности метода МРТ, ответ на этот вопрос иногда представляет большие трудности, поскольку размеры, форма, строение гипофиза и его взаимоотношение с окружающими структурами отличаются большим многообразием, поэтому правильная интерпретация результатов исследования зачастую невозможна без тщательного анализа данных клинического обследования больного. В то же время в клинической практике нередко любые отклонения строения гипофиза от того, что принято считать нормой, истолковываются как признак наличия патологического процесса (чаще всего микроаденомы).

Женщин репродуктивного возраста часто направляют на МРТ для исключения патологии гипофиза при различных эндокринных нарушениях. При этом результаты МРТ-исследования как наиболее информативного метода лучевой диагностики в ряде случаев становятся главным аргументом для постановки диагноза и выбора метода лечения.

Целью настоящего исследования явились анализ размеров, формы, структуры и вариантов строения гипофиза у здоровых женщин репродуктивного возраста, а также оценка диагностической ценности и информативности магнитно-резонансных томограмм в различных проекциях.

Материалы и методы

В исследование были включены 294 женщины в возрасте от 21 года до 40 лет (средний возраст $29,79 \pm 0,33$ года). Критерием отбора являлось отсутствие клинических симптомов, лабораторных данных и МРТ-признаков, свидетельствующих о наличии патологии гипоталамо-гипофизарной системы, в том числе синдрома пустого турецкого седла. При подозрении на наличие аденомы гипофиза для ее исключения проводили исследования с контрастным усилением, повторные исследования. В исследование также не включали женщин в период беременности и лактации.

МРТ-исследования проводили в лаборатории МРТ Эндокринологического научного центра РАМН с помощью магнитно-резонансного томографа "Siemens Magnetom Impact" напряженностью магнитного поля 1 Тл. Они включали в себя сле-

дующие диагностические последовательности: 1) T1-SE (TR = 330 мс, TE = 12 мс, FA = 70°), сагиттальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256 × 256; 2) T1-SE (TR = 330 мс, TE = 12 мс, FA = 70°), фронтальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256 × 256; 3) T2-TSE (TR = 5000 мс, TE = 199 мс, FA = 180°), сагиттальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256 × 256; 4) T2-TSE (TR = 5000 мс, TE = 119 мс, FA = 180°), фронтальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256 × 256, срезы толщиной 3 мм; 5) T2-TSE (TR = 5000 мс, TE = 119 мс, FA = 180°), аксиальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256 × 256, срезы толщиной 3 мм.

При этом в каждом случае оценивали следующие показатели: размеры гипофиза в трех проекциях; форму, симметричность гипофиза; состояние верхнего контура гипофиза; структуру адено- и нейрогофиза; положение воронки гипофиза.

Статистический анализ материала проводили с использованием компьютерных программ Statistica (StatSoft, USA) и BIOSTAT (S. A. Glans; М.: Практика, 1998).

Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое; m — стандартная ошибка среднего.

Результаты и их обсуждение

Проведенный в работе анализ позволил сделать выводы о диагностической ценности магнитно-резонансных томограмм в различных проекциях для оценки структур гипоталамо-гипофизарной области (табл. 1). При этом T1-взвешенные изображения давали возможность оценить структуры адено- и нейрогофиза, состояние воронки гипофиза (см. рисунок, а, в), а T2-взвешенные изображения лучше выявляли контраст между мягкотканными структурами и ликворными пространствами, а также латеральные границы турецкого седла, кавернозные синусы (см. рисунок, б, г).

Размеры гипофиза. В табл. 2 представлены результаты измерений размеров гипофиза в трех плоскостях для женщин в возрасте от 21 года до 40 лет. Кроме того, для расчета приблизительного объема гипофиза мы использовали упрощенную формулу объема эллипса

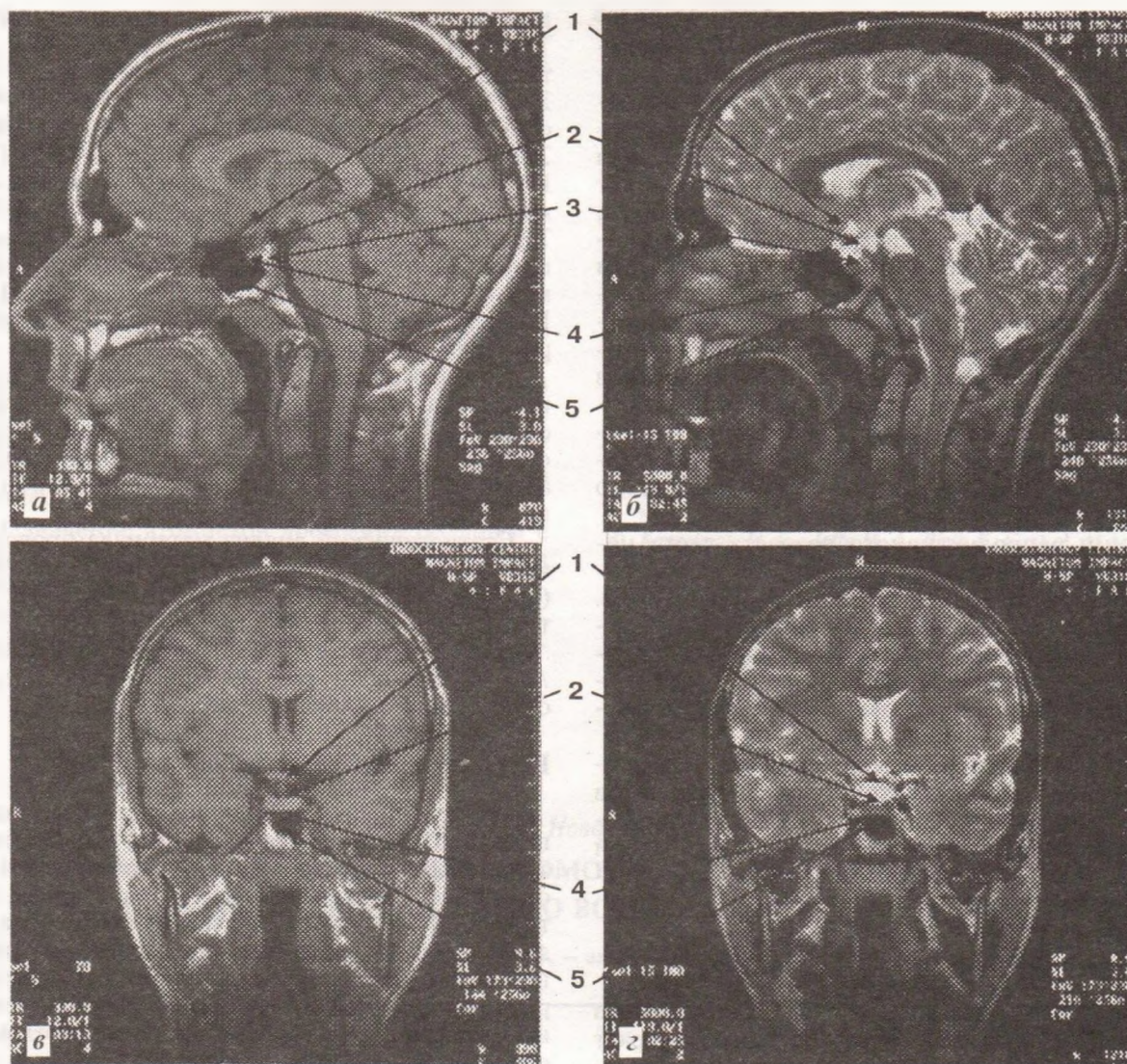
$\text{Объем (в мм}^3\text{)} = 0,5 \cdot (\text{сагиттальный размер} \cdot \text{поперечный размер} \cdot \text{вертикальный размер})$.

Нами была предпринята попытка выявить статистически значимые изменения размеров гипофиза на протяжении возрастного периода 21—40

Таблица 1

Диагностическая ценность магнитно-резонансных томограмм в различных проекциях для оценки состояния области турецкого седла, гипофиза и экстракеллярных структур

Проекция	Толщина среза, мм	Диагностическая ценность
Сагиттальная	3	Визуализация адено- и нейрогофиза, воронки гипофиза, пазухи основной кости, супраселлярной цистерны и перекреста зрительных нервов, спинки седла и цистерны моста
Фронтальная	3	Оценка симметрии гипофиза, положения воронки гипофиза, супраселлярной цистерны и перекреста зрительных нервов, пазухи основной кости, кавернозных синусов
Аксиальная	3	Визуализация адено- и нейрогофиза, кавернозных синусов, спинки седла и цистерны моста



МРТ — изображение гипофиза и окружающих структур в норме.

а — T1-взвешенные изображения, сагиттальная проекция; *б* — T2-взвешенные изображения, сагиттальная проекция; *в* — T1-взвешенные изображения, фронтальная проекция; *г* — T2-взвешенные изображения, фронтальная проекция.
1 — хиазма зрительных нервов; 2 — воронка гипофиза; 3 — нейрогипофиз; 4 — аденогипофиз; 5 — пазуха основной кости.

лет. Сравнение различных возрастных групп не дало статистически значимого отличия ни по одному из исследованных количественных показателей. Поиск корреляционной зависимости с использованием коэффициента ранговой корреляции также не выявил каких-либо закономерностей. В табл. 3 представлены средние значения размеров гипофиза для 4 возрастных интервалов по 5 лет каждый.

Форма и структура гипофиза. В большинстве наблюдений в сагиттальной проекции на срезе, про-

ходящем по средней линии, гипофиз, как правило, имел эллипсоидную форму; во фронтальной плоскости его форма была близка к прямоугольной. В каждом случае мы оценивали следующие показатели (табл. 4—7): состояние верхнего контура гипофиза, структуру адено- и нейрогипофиза, симметричность гипофиза, положение воронки гипофиза, особенности строения турецкого седла и кавернозных синусов, положение нейрогипофиза.

Особенности строения турецкого седла и кавернозных синусов, положение нейрогипофиза. Форма нижнего контура гипофиза повторяет форму дна турецкого седла и в большинстве случаев на фронтальных срезах нижний контур турецкого седла располагался горизонтально. В 7 (2,4%) случаях дно турецкого седла располагалось наклонно, в связи с чем имела место асимметрия расположения гипофиза и воронки. В 12 случаях на границе адено- и нейрогипофиза имелись небольшие ликвор-содержащие полости — остатки кармана Ратке. В 4 случаях была отмечена аномалия расположения си-

Таблица 2

Размеры гипофиза

Показатель	Минимальный	Максимальный	Средний
Вертикальный размер, мм	3	9	$5,8 \pm 0,07$
Поперечный размер, мм	9	19	$13,9 \pm 0,11$
Сагиттальный размер, мм	6	16	$10,4 \pm 0,08$
Объем, мм ³	136,5	728	$418,9 \pm 6,99$

Таблица 3

Размеры гипофиза в различных возрастных группах

Показатель	Возраст, годы			
	21—25 (n = 89)	26—30 (n = 74)	31—35 (n = 68)	36—40 (n = 63)
Вертикальный размер, мм	5,9 ± 0,13	5,9 ± 0,13	5,8 ± 0,14	5,6 ± 0,14
Поперечный размер, мм	13,9 ± 0,19	13,6 ± 0,22	14,2 ± 0,25	13,9 ± 0,23
Сагиттальный размер, мм	10,2 ± 0,14	10,3 ± 0,14	10,2 ± 0,18	10,9 ± 0,21
Объем, мм ³	421,3 ± 13,33	415,3 ± 13,67	414,1 ± 14,68	425 ± 14,52

фонов внутренних сонных артерий: их петли вдавались в полость турецкого седла, суживая его.

Нейрогипофиз выявлялся в виде гиперинтенсивного участка на T1-взвешенных изображениях в задней части турецкого седла. Оптимальными для его визуализации являются сагиттальные срезы. В 238 (81%) случаях он располагался по средней линии, а в 56% (19%) был смещен латерально. В некоторых случаях возникали затруднения в четком отграничении его от гиперинтенсивных на T1-взвешенных изображениях структур кливуса; в этих случаях задняя граница нейрогипофиза наиболее отчетливо видна на T2-взвешенных изображениях в сагиттальной плоскости.

Вопрос о выборе диагностической последовательности, проекций томографирования, толщины среза и других характеристик МРТ является чрезвычайно важным, поскольку от правильного ответа на него во многом зависит информативность исследования. Основные параметры исследования задаются заранее и зависят прежде всего от объекта визуализации. Большинство авторов [4, 6, 7] отда-

ют предпочтение фронтальным и сагиттальным срезам, полученным в режиме T1-SE. По нашим данным, диагностически ценными являются и T1-, и T2-взвешенные изображения во всех трех проекциях. Однако зачастую время исследования ограничено (например, из-за психологических особенностей пациента), вследствие чего необходимо определить наиболее информативные последовательности. Наши наблюдения показывают, что абсолютно необходимыми являются T1-взвешенные изображения во фронтальной и сагиттальной проекциях, а также T2-взвешенные изображения в аксиальной и фронтальной проекциях. В определенных случаях T2-взвешенные изображения в сагиттальной проекции также крайне важны. При этом каждая из этих последовательностей направлена на получение информации о строении тех или иных структур (см. табл. 1).

Размеры в различных проекциях являются наиболее доступным количественным показателем, характеризующим состояние гипофиза. По нашим данным, сагиттальный, поперечный и вертикальный размеры гипофиза составили $10,4 \pm 0,08$, $13,9 \pm 0,11$ и $5,8 \pm 0,07$ мм соответственно. Сагиттальный и поперечный размеры в большинстве случаев определяются размерами турецкого седла, в то время как вертикальный размер является наиболее вариабельным и чаще всего изменяется при патологии гипофиза. Большинство авторов [6, 7] оценивают вертикальный размер гипофиза в пре-

Таблица 4

Форма верхнего контура гипофиза в различных возрастных группах

Верхний контур гипофиза	Возраст, годы				
	21—25 (n = 89)	26—30 (n = 74)	31—35 (n = 68)	36—40 (n = 63)	21—40 (n = 294)
Горизонтальный	80 (89,9)	67 (90,5)	58 (85,3)	54 (85,7)	259 (88,1)
Вогнутый	3 (3,4)	5 (6,8)	6 (8,8)	7 (11,1)	21 (7,1)
Выпуклый	6 (6,7)	2 (2,7)	4 (5,9)	2 (3,2)	14 (4,8)

Примечание. Здесь и в табл. 5—7 в скобках — процент.

Таблица 5

Характеристика структуры аденогипофиза

Структура аденогипофиза	Возраст, годы				
	21—25 (n = 89)	26—30 (n = 74)	31—35 (n = 68)	36—40 (n = 63)	21—40 (n = 294)
Однородная	68 (76,4)	59 (79,8)	55 (80,0)	56 (88,9)	238 (80,9)
Диффузно неоднородная	19 (21,4)	13 (17,6)	10 (14,7)	7 (11,1)	49 (16,7)
Неоднородная в центре	1 (1,1)	1 (1,3)	2 (2,9)	0	4 (1,4)
Неоднородная в периферических отделах	1 (1,1)	1 (1,3)	1 (1,4)	0	3 (1,0)

Таблица 6
Симметричность гипофиза в различных возрастных группах

Гипофиз	Возраст, годы				
	21—25 (n = 89)	26—30 (n = 74)	31—35 (n = 68)	36—40 (n = 63)	21—40 (n = 294)
Симметричный	82 (92,1)	69 (93,2)	67 (98,5)	59 (93,7)	277 (94,2)
Асимметричный	7 (7,9)	5 (6,8)	1 (1,5)	4 (6,3)	17 (5,8)

Таблица 7

Положение воронки гипофиза в различных возрастных группах

Положение воронки гипофиза	Возраст, годы				
	21—25 (n = 89)	26—30 (n = 74)	31—35 (n = 68)	36—40 (n = 63)	21—40 (n = 294)
По средней линии	84	70	66	61	281
Отклонена	5	4	2	2	13 (4,4)

делах 3—8 мм. По данным А. Elster [3], максимальный вертикальный размер гипофиза составляет для женщин 10 мм. В нашем исследовании вертикальный размер гипофиза колебался между 3 и 9 мм. Ни у одной из 294 женщин он не достигал 9 мм, что, по нашему мнению, позволяет считать именно этот размер верхней границей нормы для данной возрастной группы. В то же время, по-видимому, физиологическая гипертрофия аденогипофиза в период полового созревания может приводить к увеличению вертикального размера более 9 мм.

Анализ зависимости размеров и объема гипофиза от возраста у женщин 21—40 лет не выявил каких-либо закономерностей. Это свидетельствует о том, что данная возрастная группа является относительно однородной.

Во фронтальной плоскости форма гипофиза обычно близка к прямоугольной, а в сагиттальной проекции на срезе, проходящем по средней линии, гипофиз, как правило, имеет эллипсоидную форму. Структура его однородна на T1- и T2-взвешенных изображениях. Воронка гипофиза располагается строго по средней линии. Данное описание характеризует МРТ-картину нормального гипофиза [1].

И действительно, в нашем исследовании 72,8% случаев соответствовали этому описанию. В то же время в 80 (27,2%) из 294 случаев имели место те или иные отклонения от "нормальной картины" МРТ-изображения гипофиза. Мы проанализировали, с какой частотой встречаются подобные отклонения. Наиболее часто имела место неоднородность структуры аденогипофиза (19,1%). При этом в 16,7% случаев она была диффузно неоднородной, в 1,4% — неоднородной в центральной части и в 1,0% неоднородность была отмечена на периферии аденогипофиза. Нижний контур гипофиза повторяет форму дна турецкого седла. Верхний контур гипофиза может быть выпуклым (4,8%), вогнутым (7,1%) или горизонтальным (88,1%). При этом было отмечено, что частота встречаемости вогнутого верхнего контура несколько возрастала с возрастом (от 3,4% у женщин 21—25 лет до 11,1% у женщин 36—40 лет), что отражает тенденцию к уплощению гипофиза. Выпуклый верхний контур часто вызывает подозрение на наличие аденомы гипофиза. В пубертатном периоде сферическая форма гипофиза встречается у многих здоровых девочек [2]. В то же время она встречается и у каждой двадцатой здоровой взрослой женщины.

Положение воронки гипофиза и симметричность гипофиза на фронтальных и аксиальных срезах являются одним из наиболее наглядных признаков, позволяющих судить о наличии той или иной патологии. Чаще всего асимметрия гипофиза и отклонение воронки рассматриваются как признаки наличия микроаденомы гипофиза. В нашем исследовании асимметрия гипофиза в той или иной степени отмечалась у 5,8% женщин, а отклонение воронки от средней линии — у 4,4%. Это может быть вызвано рядом причин, среди которых асимметрия положения турецкого седла, наклонное дно турецкого седла, асимметричная деформация

латеральной стенки кавернозного синуса за счет аномалии положения сифона внутренней сонной артерии.

Таким образом, перечисленные и проанализированные особенности МРТ-картины гипофиза, которые зачастую рассматриваются как косвенные признаки наличия микроаденомы гипофиза [5], нередко (27,2%) встречаются у здоровых женщин. Мы, разумеется, не ставим под сомнение необходимость тщательного анализа всех особенностей изображения гипофиза и окружающих его структур, однако формальный подход к интерпретации результатов МРТ-исследования может приводить к серьезным диагностическим ошибкам. По нашему мнению, заключение о наличии аденомы гипофиза правомерно только в тех случаях, когда возможна ее непосредственная визуализация с использованием всех возможностей как бесконтрастной МРТ, так и МРТ с контрастным усилением.

Выводы

1. Для получения максимальной информации о состоянии гипофиза и параселлярных структур оптимальным является проведение МРТ в трех проекциях, толщиной среза 3 мм, в режимах T1-SE и T2-SE. Любое исследование должно включать в себя получение T1-взвешенных изображений во фронтальной и сагиттальной проекциях, а также T2-взвешенных изображений в аксиальной и фронтальной проекциях.

2. Размеры, форма и структура гипофиза у здоровых женщин репродуктивного возраста характеризуются значительной вариабельностью, что необходимо учитывать при интерпретации данных МРТ. Максимальный вертикальный размер у женщин 21—40 лет не превышает 9 мм.

3. В группе здоровых женщин 21—40 лет отсутствует статистически значимая зависимость размеров, формы и структуры гипофиза от возраста.

4. Так называемые "косвенные" признаки микроаденомы гипофиза нередко встречаются в различных сочетаниях и у здоровых женщин; следовательно, их обнаружение не может служить единственным основанием для постановки диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников / Дедов И. И., Беленков Ю. Н., Беличенко О. И., Мельниченко Г. А. — М., 1997.
2. Elster A. D., Chen M. Y., Williams D. V. III // Radiology. — 1990. — Vol. 174. — P. 681—685.
3. Elster A. D. // Semin. Ultrasound. — 1993. — Vol. 14. — P. 182—194.
4. Kulkarni M. V., Lee K. F., McArdle C. B. // Am. J. Neuroradiol. — 1988. — Vol. 9. — P. 5—11.
5. Rand T., Kink E., Sator M. // Neuroradiology. — 1996. — Vol. 38. — P. 744—746.
6. Yukonori Korogi, Mutsumasa Takahashi // Semin. Ultrasound. — 1995. — Vol. 16. — P. 270—278.
7. Zucchini S., di Natale B., Abrosetto P. // Hormone Res. — 1995. — Vol. 44. — Suppl. — P. 8—14.

Поступила 06.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 615.272.4.03:616-056.527-053.81

Н. Т. Старкова, Е. В. Малыгина, Е. В. Мураховская, Е. Г. Старостина, М. А. Поленова

ПРИМЕНЕНИЕ ОРЛИСТАТА ПРИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОМ ОЖИРЕНИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Московский государственный медико-стоматологический университет, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

В исследование вошли 30 больных с гипоталамическим вариантом ожирения (ГО) в возрасте от 18 до 29 лет. Целью исследования явилась оценка влияния орлистата на массу тела и на гормонально-метаболические нарушения, а также его переносимости у больных ГО. Продолжительность лечения орлистатом составила 6 мес с соблюдением больными гипокалорийной диеты. Исходно и через 1, 3 и 6 мес лечения определяли антропометрические параметры, артериальное давление, показатели углеводного и липидного обмена, рассчитывали индекс инсулинорезистентности. За время лечения наблюдалась положительная динамика всех антропометрических показателей, в том числе и характеризующих абдоминальное ожирение, артериальное давление, нормализация базальной инсулинемии, снижение стимулированной инсулинемии, повышение чувствительности к инсулину, улучшение показателей липидного спектра крови с уменьшением выраженности атерогенных сдвигов. Таким образом, в результате проведенного исследования впервые получены данные, показавшие высокую эффективность орлистата у больных ГО.

Thirty patients with hypothalamic obesity (HO) aged 18-29 years were examined in order to evaluate the effect of orlistat on body weight and hormonal metabolic disorders and the tolerance of this agent in patients with HO. The duration of orlistat therapy was 6 months; the treatment was paralleled by low-caloric diet. Anthropometric parameters, arterial pressure, carbohydrate and lipid metabolism values, and insulin resistance index were evaluated initially and after 1, 3, and 6 months of treatment. Positive changes in arterial pressure and all anthropometric parameters, including those characterizing abdominal obesity, normalization of basal insulinemia, decrease of stimulated insulinemia, increase of insulin resistance, improvement of lipid spectrum of the blood with leveling of atherogenic shifts were observed during the treatment. Hence, the results demonstrated high efficiency of orlistat therapy in patients with HO.

Гипоталамическое ожирение (ГО) юношеского периода — хроническое нейроэндокринное заболевание, сопровождающееся нарушением жирового и углеводного обмена, трофики кожи, артериальной гипертензией. После окончания пубертатного периода ожирение и гормонально-метаболические нарушения в большинстве случаев не исчезают, а остаются на всю жизнь.

Ожирение у лиц молодого возраста является мощным, но потенциально устранимым фактором риска метаболических, сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований, нарушения свертываемости крови и функции дыхательной системы [1, 6]. По данным литературы, снижение массы тела на 10% и более от исходной значительно уменьшает риск дальнейшего развития сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Одними из наиболее важных факторов патогенеза ожирения являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Снижение гиперинсулинемии свидетельствует о нормализации метаболических нарушений и улучшает прогноз заболевания.

В лечении больных ГО молодого возраста практические врачи сталкиваются с определенными трудностями в выборе препарата для коррекции массы тела. Чаще всего ограничиваются диетотерапией, имеющей при данной патологии недостаточную клиническую эффективность. Большинство больных ГО не способны поддерживать свою массу тела на стабильном уровне в течение длительного времени, что делает необходимым поиск более эффективных подходов к лечению ожирения.

Учитывая важную роль избытка пищевых жиров в развитии ожирения и инсулинорезистентности [3], для снижения массы тела и ее стабилизации на

более низком уровне необходимо уменьшить потребление жира, включающегося в метаболизм. Препарат орлистат (ксеникал фирмы "Хоффманн-Ля Рош Лтд.") имеет локальный механизм действия. Подавляя активность липаз желудочно-кишечного тракта и уменьшая всасывание пищевых жиров в среднем на 30%, орлистат уменьшает поступление калорий в организм, создавая дефицит энергии и тем самым снижая массу тела [2, 5]. Являясь мощным ингибитором желудочно-кишечных липаз и уменьшая количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в тонком кишечнике, орлистат понижает растворимость и всасывание холестерина (ХС), благотворно влияя на липидный обмен, что в свою очередь может уменьшить инсулинорезистентность.

Целью настоящего открытого, неконтролируемого исследования явилась оценка влияния орлистата на массу тела и гормонально-метаболические нарушения, а также его переносимости у больных ГО.

Материалы и методы

В исследование вошли 30 больных ГО мужского и женского пола с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ 28—40 кг/м²) в возрасте от 18 до 29 лет. В исследование не включали пациентов, принимавших аноректики и ферментные препараты, содержащие липазу; имевших булимию, заболевания желудочно-кишечного тракта с диареей, панкреатит, сахарный диабет, психические заболевания, находившихся в периоде беременности или лактации или не использовавших адекватные меры контрацепции (для женщин детородного возраста).

Продолжительность лечения составила 6 мес (после 2-недельного вводного периода на гипокалорийной диете). Орлистат назначали внутрь по 1 капсуле (120 мг) с каждым основным приемом пищи (3 раза в сутки). Весь период лечения пациенты соблюдали умеренно гипокалорийную диету, содержащую не более 30% жиров. Пациентов наблюдали в ходе 5 визитов. Во время каждого визита определяли антропометрические показатели (ИМТ, окружность талии — ОТ и бедер — ОБ, соотношение ОТ/ОБ), АД, показатели углеводного и липидного обмена, рассчитывали индекс инсулинорезистентности — уровень гликемии (в мг%) / концентрация инсулина натощак (в мкЕД/мл); норма > 6 [1]. Исходно и после 6-месячного курса терапии орлистатом проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением гликемии и иммунореактивного инсулина (ИРИ) до и через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Показатели теста оценивали по критериям ВОЗ (1985). Липидный спектр оценивали по показателям ХС, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, коэффициенту атерогенности (КА).

В анализ эффективности и безопасности включили всех больных ("intention to treat"; $n = 30$). Данные 1 пациентки, выбывшей из исследования после 2-го визита в связи с отказом от участия, были включены в анализ с помощью метода "продвижения вперед последнего наблюдения". Все результаты представлены в виде среднего $\pm SD$ (стандартное отклонение). Разницу между показателями считали статистически значимой при $p < 0,05$. Значимость различий между исходными показателями и показателями в динамике внутри одной и той же группы анализировали с помощью парного t -критерия Стьюдента (при нормальном типе распределения данных) и знакового критерия Вилкоксона (при других типах распределения).

Результаты и их обсуждение

За время лечения наблюдалась положительная динамика всех антропометрических показателей, причем она была значимой уже через 1 мес терапии и продолжала увеличиваться через 3 и 6 мес (табл. 1).

В абсолютном выражении снижение массы тела составило от 3 до 16 кг. Клинически значимое уменьшение массы тела на $\geq 5\%$ от исходной в конце исследования наблюдалось у 22% больных, у 56% больных снижение массы тела составило $\geq 10\%$ от исходной. Через 6 мес лечения абсолютное умень-

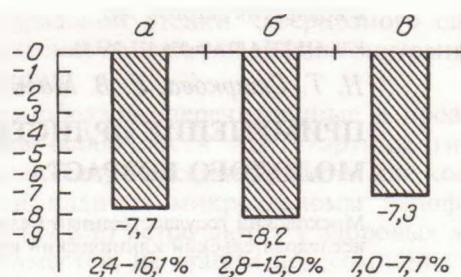


Рис. 1. Снижение массы тела (в %) по сравнению с исходной при различном исходном ИМТ в процессе терапии орлистатом (разница между группами статистически незначима). Исходный ИМТ: а — 25–29,9 кг/м²; б — 30–39,9 кг/м²; в — ≥ 40 кг/м².

шение ОТ и ОБ составило $8,1 \pm 4,0$ и $5,3 \pm 3,14$ см соответственно. Степень снижения массы тела в конце исследования не зависела от исходного ИМТ (рис. 1).

Важным симптомом ГО, ухудшающим его течение и прогноз, является артериальная гипертензия. Группа больных в целом исходно имела нормальный средний показатель систолического АД — САД (см. табл. 1), который к концу лечения снизился статистически значимо, но клинически незначительно (на 4,6 мм рт. ст.). Однако у 10 пациентов с исходно повышенным САД ($141,3 \pm 10,4$ мм рт. ст.) уже через 1 мес лечения наблюдалось статистически и клинически значимое снижение САД, которое через 6 мес достигло $142,20 \pm 9,05$ мм рт. ст. ($p < 0,01$, знаковый критерий Вилкоксона), при этом среднее САД в этой подгруппе полностью нормализовалось ($127,50 \pm 9,80$ мм рт. ст.). Доля больных с нормальным САД исходно составила 67%, а через 6 мес лечения — 90%.

Анализ динамики диастолического АД (ДАД) показал, что группа в целом имела также нормальный исходный средний показатель ($81,33 \pm 8,90$ мм рт. ст.), который снизился уже через 1 мес лечения. В конце исследования он снизился статистически значимо, но клинически незначительно (на 4,17 мм рт. ст.). У 6 больных с исходной диастолической гипертензией ($94,20 \pm 4,92$ мм рт. ст.) ДАД нормализовалось уже через 1 мес терапии ($88,0 \pm 7,62$ мм рт. ст.), достигнув через 6 мес $84,20 \pm 8,01$ мм рт. ст.; таким образом, ДАД снижалось в среднем на $10,20 \pm 9,05$ мм рт. ст. Это снижение было статистически незначимым, но доля больных с нормальным ДАД возросла с 80 до 93%.

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей и АД при лечении больных ГО орлистатом

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
ИМТ, кг/м²	$33,05 \pm 5,22$ (28,0–52,4)	$32,14 \pm 5,25^*$ (26,2–50,6)	$31,50 \pm 5,05^*$ (26,2–49,6)	$30,58 \pm 5,03^*$ (24,9–47,8)
ОТ, см	$97,97 \pm 12,90$ (80–134)	$93,40 \pm 11,94^*$ (77–125)	$90,52 \pm 10,85^*$ (76–123,5)	$89,87 \pm 12,59^*$ (74–121)
ОБ, см	$117,53 \pm 9,71$ (104–143)	$115,60 \pm 9,13^*$ (103–136)	$113,33 \pm 20,87^*$ (101–134)	$112,30 \pm 8,90^*$ (99–129)
ОТ/ОБ	$0,83 \pm 0,07$ (0,71–1,06)	$0,80 \pm 0,06^*$ (0,70–0,99)	$0,80 \pm 0,07^*$ (0,66–1,00)	$0,79 \pm 0,07^*$ (0,67–0,98)
САД, мм рт. ст.	$125,93 \pm 12,97$ (110–160)	$121,17 \pm 8,77$ (110–145)	$122,50 \pm 7,28$ (110–145)	$121,33 \pm 7,54^{**}$ (74–121)
ДАД, мм рт. ст.	$81,33 \pm 8,90$ (65–100)	$78,83 \pm 7,34^{***}$ (65–98)	$77,67 \pm 6,40^{**}$ (70–95)	$76,83 \pm 6,3^{**}$ (70–95)

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочки — значимость различий, определенная с помощью парного t -критерия Стьюдента: одна — при $p < 0,001$; две — при $p < 0,01$; три — при $p < 0,05$. В скобках указаны диапазоны значений.

Таким образом, в ходе проведенного исследования доля больных ГО с нормальным АД увеличилась с 63 до 90%, что свидетельствовало о положительном влиянии орлистата на артериальную гипертензию при данной патологии.

По данным ГГГ, у всех больных ГО до и после лечения орлистатом была нормальная толерантность к глюкозе. Исходный уровень гликемии натощак у 8 пациентов был ниже границы нормы ($2,97 \pm 0,20$ ммоль/л), что было обусловлено гиперинсулинемией (см. далее). Уже через 1 мес лечения орлистатом уровень гликемии у этих пациентов нормализовался и к концу исследования составил $4,36 \pm 0,35$ ммоль/л ($p < 0,02$, знаковый критерий Вилкоксона). За счет этого средний уровень гликемии по группе в целом значительно повысился, не выходя за пределы нормального уровня (табл. 2). К концу исследования доля больных с нормальным уровнем гликемии натощак возросла с 73 до 93%. Гликемия в 2-часовой точке ГГТ в ходе лечения не менялась, оставаясь в пределах нормы.

Ключевыми характеристиками углеводного обмена у больных ГО являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, предопределяющие развитие сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Средние показатели базальной инсулинемии исходно находились на верхней границе нормы (см. табл. 2). Уже через 3 мес лечения наблюдалось значимое снижение ИРИ натощак, увеличившееся к концу лечения, когда у 93% больных этот показатель нормализовался. Особенно выраженная положительная динамика отмечена у 10 пациентов, имевших базальную гиперинсулинемию (снижение с $31,96 \pm 10,16$ до $12,09 \pm 8,18$ мЕд/мл; $p < 0,001$, знаковый критерий Вилкоксона). В ходе лечения отмечалось и выраженное снижение постпрандиальной гиперинсулинемии (с $88,22 \pm 128,57$ до $37,50 \pm 29,85$ мЕд/мл; $p < 0,05$, парный t -критерий Стьюдента), причем доля больных с нормальной базальной инсулинемией возросла с 67 до 93%, а с нормальной постпрандиальной — с 10 до 37%.

Глюкозо-инсулиновый индекс (ГИИ) является одним из показателей, характеризующих степень инсулинорезистентности. В среднем группа больных ГО исходно характеризовалась сниженной чувствительностью к инсулину, которая начала улучшаться через 1 мес лечения, нормализовалась через 3 мес терапии и продолжала повышаться до окончания исследования (рис. 2), причем этот процесс происходил у пациентов и с исходно нормальным, и с исходно сниженным ГИИ ($p < 0,001$ для обеих подгрупп, парный t -критерий Стьюдента). Доля пациентов с нормальным ГИИ к 6 мес лечения составила 67% по сравнению с 27% в начале

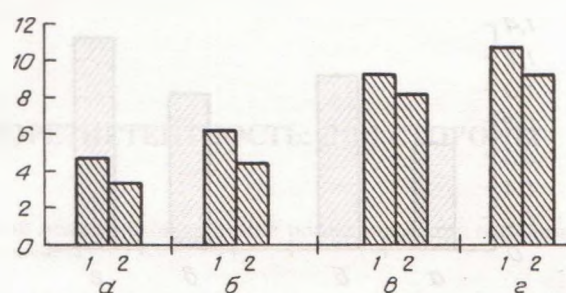


Рис. 2. Динамика ГИИ у больных ГО в ходе терапии орлистатом.

По оси ординат — ГИИ. 1 — исходно нормальная чувствительность; 2 — исходно сниженная чувствительность. Здесь и на рис. 3: а — исходный показатель; б — через 1 мес лечения; в — через 3 мес; з — через 6 мес.

исследования. Нормализация чувствительности к инсулину не коррелировала со степенью снижения массы тела.

Таким образом, у больных ГО 6-месячный курс терапии орлистатом почти полностью нормализовал базальную инсулинемию, снизил стимулированную гиперинсулинемию и улучшил чувствительность к инсулину.

Клинически значимые изменения в ходе исследования наблюдались и в липидном спектре сыворотки. Средний исходный уровень ХС и ТГ по группе в целом был нормальным и в ходе лечения значимо не изменялся. Девять пациентов исходно имели гиперхолестеринемию ($6,02 \pm 0,89$ ммоль/л), у них через 3 мес лечения средний уровень ХС нормализовался и оставался нормальным до конца исследования (среднее снижение уровня ХС $0,92 \pm 0,89$ ммоль/л; $p < 0,01$, знаковый критерий Вилкоксона).

Уровень ЛПНП у данных пациентов исходно был нормальным, однако через 6 мес терапии он снизился на $0,42 \pm 1,02$ ммоль/л ($p < 0,05$, парный t -критерий Стьюдента) (см. табл. 2). Наиболее выраженное снижение уровня ЛПНП отмечалось у 9 пациентов с исходным повышением этого показателя ($4,52 \pm 0,67$ ммоль/л); через 3 мес терапии их средний уровень нормализовался и оставался нормальным к 6-му месяцу ($3,24 \pm 1,10$ ммоль/л; $p < 0,02$, знаковый критерий Вилкоксона).

На фоне терапии отмечалось статистически значимое повышение среднего уровня ЛПВП по группе в целом (см. табл. 2). Динамика уровня ЛПВП у 8 больных с исходно низким их уровнем ($0,65 \pm 0,13$ ммоль/л) отражена на рис. 3. Этот показатель нормализовался уже через 1 мес исследования и сохранялся таковым до конца лечения ($1,31 \pm 0,49$ ммоль/л; $p < 0,05$, знаковый критерий Вилкоксона).

Таблица 2

Динамика показателей углеводного и липидного обмена при лечении больных ГО орлистатом

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Гликемия натощак, ммоль/л	$3,63 \pm 0,65$ (2,6—5,3)	$3,83 \pm 0,46$ (3,1—4,7)	$4,24 \pm 0,71^*$ (3,0—5,3)	$4,34 \pm 0,60^*$ (3,2—6,2)
ИРИ натощак, мЕд/мл	$20,78 \pm 15,23$ (5,7—48,7)	$15,65 \pm 8,05$ (1,6—31,6)	$10,99 \pm 6,80^{**}$ (3,0—26,8)	$11,07 \pm 7,53^*$ (3,3—28,9)
ЛПНП, ммоль/л	$2,95 \pm 1,31$ (0,78—5,97)	$3,12 \pm 1,25$ (1,87—6,99)	$2,52 \pm 1,07$ (0,47—5,18)	$2,54 \pm 0,92^{***}$ (1,08—4,65)
ЛПВП, ммоль/л	$1,02 \pm 0,29$ (0,4—1,6)	$1,18 \pm 0,44^{***}$ (0,6—2,1)	$1,27 \pm 0,42^{***}$ (0,5—2,2)	$1,48 \pm 0,48^*$ (0,4—2,6)

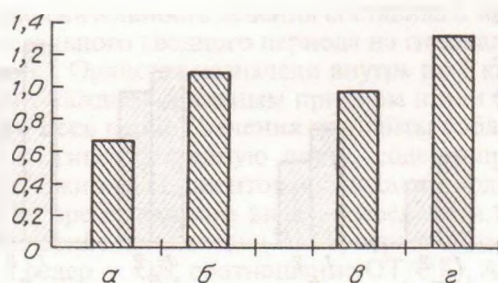


Рис. 3. Динамика уровня ЛПВП у пациентов с исходно низким их уровнем ($n = 8$) в ходе лечения орлистатом.

По оси ординат — уровень ЛПВП (в ммоль/л).

Исходно средний КА по группе в целом находился на верхней границе нормы — $3,81 \pm 2,44$ (норма $< 3,8$). К концу лечения он снизился до $2,61 \pm 2,09$ ($p < 0,02$, парный t -критерий Стьюдента). Десять пациентов исходно имели атерогенные сдвиги липидного профиля (КА $> 3,8$; средний КА $6,58 \pm 2,14$). К концу лечения у них отмечалась нормализация КА — снижение его до $3,72 \pm 1,75$ ($p < 0,001$, знаковый критерий Вилкоксона).

Таким образом, изменения липидного профиля под влиянием орлистата характеризовались снижением уровня ХС при наличии гиперхолестеринемии, уменьшением концентрации ЛПНП, повышением уровня ЛПВП и нормализацией КА, что, очевидно, связано с механизмом действия препарата. Указанные эффекты орлистата можно охарактеризовать как антиатерогенные; они не коррелировали со степенью уменьшения массы тела у больных ГО.

Нежелательные явления на фоне приема препарата проявлялись хорошо известными желудочно-кишечными реакциями (стеаторея, учащение стула), не требовали отмены препарата и самостоятельно проходили до завершения исследования, кроме стеатореи, наблюдавшейся на всем протяжении лечения.

При ГО выбор лекарственных препаратов, снижающих массу тела, ограничен, учитывая молодой возраст больных, заинтересованность гипоталамо-гипофизарной системы, вегетативную дисфункцию, артериальную гипертензию, гормонально-метаболические нарушения и психологические личностные особенности пациентов. В связи с этим предпочтение в выборе лечения должно отдаваться

препаратам не центрального, а периферического действия, к которым относится орлистат. Применение препаратов центрального действия у больных ГО требует дальнейших исследований.

Таким образом, в результате проведенного клинического исследования впервые получены данные, показавшие высокую эффективность орлистата у больных ГО. Терапия препаратов в течение 6 мес на фоне соблюдения умеренной гипокалорийной диеты с преимущественным ограничением жиров сопровождается положительной динамикой антропометрических показателей, в том числе характеризующих абдоминальное ожирение, АД, улучшением показателей обмена липидов с уменьшением выраженности атерогенных сдвигов, а также уменьшением гиперинсулинемии и повышением чувствительности к инсулину. Прогностически важно, что даже незначительное снижение массы тела при приеме орлистата привело к позитивным изменениям метаболических показателей и улучшению чувствительности к инсулину.

Выводы

1. Применение орлистата является эффективным методом лечения больных ГО. Орлистат снижает массу тела и нормализует гормонально-метаболические нарушения.

2. На фоне лечения орлистатом в течение 6 мес, как правило, нормализуется базальная гиперинсулинемия и в меньшей степени снижается стимулированная (постпрандиальная) гиперинсулинемия, возрастает чувствительность к инсулину.

3. Позитивная динамика липидного спектра крови при лечении орлистатом в основном касается снижения уровня ХС, ЛПНП и повышения уровня ЛПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caro J. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. N 4. — P. 691—695.
2. Fines N., James W. P. T., Kopelman P. G. // Int. J. Obesity. — 2000. — Vol. 24, N 3. — P. 306—313.
3. Goldstein D. J. // Ibid. — 1992. — Vol. 6. — P. 397—415.
4. Lissner L., Heitmann B. L. // Eur. J. Clin. Nutr. — 1995. — Vol. 49. — P. 79—90.
5. Prent M. L., Larsson I., William-Olsson T. // Int. J. Obesity. — 1995. — Vol. 19, N 2. — P. 221—226.
6. Zhi J., Melia A. T., Guercioli R. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol. 56. — P. 82—85.

Поступила 25.05.01

© А. С. АМЕТОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-092

А. С. Аметов (Москва)

ИНСУЛИНОСЕКРЕЦИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ МЕДАЛИ

Кафедра эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последиplomного образования, Центр ВОЗ по обучению и информатике в области диабета

Сахарный диабет представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных и необходимостью создания системы специализированной помощи. В настоящее время во всем мире насчитывается около 160 млн больных сахарным диабетом, а по прогнозу экспертов ВОЗ уже в 2025 г. число лиц, страдающих этим заболеванием, составит около 300 млн человек.

Сахарный диабет типа 2 составляет 85–90% в общей структуре заболеваемости диабетом. Как правило, развивается у лиц старше 40 лет. Более чем у 80% этих пациентов имеется избыточная масса тела или ожирение, кроме того, чаще всего они ведут малоподвижный образ жизни.

Согласно общепринятому мнению (Gerich J., 2000), сахарный диабет типа 2 является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате комбинации врожденных и приобретенных факторов.

Риск развития сахарного диабета типа 2 возрастает в 2–6 раз при наличии диабета у родителей или ближайших родственников. В настоящее время генетическая детерминированность развития этого заболевания не вызывает никаких сомнений, причем при сахарном диабете типа 2 она наиболее важна, чем при сахарном диабете типа 1. Однако, говоря практически о 100% генетической основе данного заболевания, следует отметить, что в настоящее время первичный генетический дефект, ответственный за развитие сахарного диабета типа 2, до конца не установлен. Необходимо помнить, что генетика этого заболевания достаточно сложна, и, очевидно, речь идет о комбинированном полигенном расстройстве, за исключением диабета MODY, редких генетических дефектов рецепторов инсулина и сахарного диабета типа 1 с поздним началом (LADA), составляющих только около 15% фенотипов сахарного диабета типа 2 [5, 18, 19].

Следует также отметить особую связь сахарного диабета типа 2 с ожирением. Хорошо известно, что риск заболевания сахарным диабетом типа 2 увеличивается в 2 раза при наличии ожирения I степени, в 5 раз при наличии ожирения II степени и более чем в 10 раз при наличии ожирения III степени. И наконец, говоря о риске заболевания сахарным диабетом типа 2, необходимо упомянуть высказывание американского диабетолога (Kahn, 2000): "Если каждый житель нашей планеты будет жить до 80 лет, то число больных сахарным диабетом типа 2 составит 17% в общей популяции".

Известно, что регуляция глюкозы зависит от механизма обратной связи в системе β -клетки поджелудочной железы—печень—периферические ткани, в связи с чем гипергликемия при сахарном диабете типа 2 обусловлена нарушением нормальных взаимоотношений между функцией β -клеток поджелудочной железы и чувствительностью к инсулину на уровне периферических тканей или печени.

В норме β -клетки быстро адаптируются к снижению чувствительности к инсулину на уровне печени или периферических тканей, повышая секрецию инсулина и предотвращая развитие гипергликемии натощак. При сахарном диабете типа 2 гипергликемия может развиваться тогда, когда скорость поступления глюкозы в циркуляцию крови будет превышать скорость захвата глюкозы тканями. Другими словами, причиной гипергликемии может быть повышение выделения глюкозы или снижение утилизации глюкозы тканями, или, наконец, комбинация этих дефектов.

Последние 10–15 лет характеризуются публикацией огромного количества противоположных точек зрения в отношении роли функции β -клеток поджелудочной железы, а также инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2. В большинстве случаев дискуссии происходили больше на качественном уровне, авторы пытались ответить на вопрос, какой из факторов наиболее важен в плане развития заболевания, какой феномен развивается раньше, старались "соединить" теорию с лекарственными препаратами, разработанными той или иной фармацевтической компанией.

Чаще всего звучали вопросы:

1. Стимулировать или не стимулировать β -клетки поджелудочной железы?
2. Существует ли гиперинсулинемия у больных сахарным диабетом типа 2?
3. Существует ли выраженный дефицит в секреции инсулина при этом заболевании?
4. Является ли инсулинорезистентность единственной причиной при сахарном диабете типа 2?
5. Является ли недостаточная функция β -клеток единственной причиной при этом заболевании?

По мнению E. Cierasi [3], мы только сейчас начинаем понимать, что оба эти феномена — и инсулинодефицит, и инсулинорезистентность — имеют место и что, с небольшими оговорками, не существует сахарного диабета типа 2 только с дефицитом секреции инсулина или только с "чистым" периферическим дефектом. И наконец, речь идет о настолько гетерогенном заболевании, что сторонники практически всех теорий и взглядов могут

найти подтверждение в отношении механизмов развития этого заболевания в своей клинической практике.

Те, кто придерживается теории первичности инсулинорезистентности, предполагают, что во время преддиабетического состояния, когда толерантность к глюкозе не нарушена, уже имеет место снижение чувствительности к инсулину и компенсаторное увеличение секреции инсулина обеспечивает нормальную толерантность к глюкозе.

Затем развивается нарушение толерантности к глюкозе вследствие усиления инсулинорезистентности без соответствующей компенсации в виде повышения секреции инсулина. И наконец, нарушенная толерантность к глюкозе переходит в развернутую клиническую картину сахарного диабета типа 2 в результате истощения β -клеток в связи с имевшей место в течение многих лет гиперинсулинемией. Примером такого возможного развития событий является гестационный диабет.

Напротив, те, кто разделяют точку зрения о первичности нарушенной секреции инсулина, предполагают, что преддиабетическое состояние связано с субклиническим дефектом β -клеток, но секреция инсулина пока еще достаточна, чтобы поддержать нормальную толерантность к глюкозе. Нарушение толерантности развивается потому, что к этому состоянию присоединяется инсулинорезистентность, а клиническая картина сахарного диабета развивается и вследствие усиления дефекта секреции инсулина и/или в случае усиления инсулинорезистентности. Более чем 25 лет назад в нескольких лабораториях было убедительно доказано, что у пациентов с сахарным диабетом типа 2 или с нарушенной толерантностью к глюкозе имеются нарушения кинетики выделения инсулина и снижение инсулинового ответа на пищевую нагрузку.

Последние два десятилетия были в основном посвящены работам по изучению рецепторов к инсулину и транспортеров глюкозы, а также попыткам внедрения этих данных в клинические исследования. Таким образом, теория о первичности инсулинорезистентности стала лейтмотивом и доминировала в исследованиях и лечении больных сахарным диабетом типа 2. Это привело ко всеобщему одобрению и принятию точки зрения, что снижение чувствительности к инсулину является основным дефектом при сахарном диабете типа 2, а также, что состояние β -клеток до очень поздних стадий заболевания не нарушено (особенно в плане развития гиперинсулинемии) и что лечение должно быть направлено на борьбу с инсулинорезистентностью без учета секреции инсулина и мер по улучшению его транспорта.

В настоящее время начинает появляться сбалансированное мнение, оценивающее ситуацию более трезво, с пониманием того, что патофизиология сахарного диабета типа 2 является крайне сложной и что навряд ли существует заболевание только с "чистым" дефектом β -клеток или только исключительно с инсулинорезистентностью.

В своей замечательной статье, опубликованной в журнале *Lancet* (1969), Джон Хендерсон отметил: "100 лет тому назад П. Лангерганс очень скромно написал, что он обнаружил в поджелудочной желе-

зе кролика некоторые бледные (палевые) пятна, которые на протяжении многих лет являлись предметом устойчивого внимания и удивления исследователей: их окрашивали и делили, вводили пациентам и давали вместе с пищей, их маркировали, пытались сосчитать, их извлекали и выделяли, их пытались истощать и, наоборот, стимулировать, и все-таки до сих пор неясно, почему они должны существовать в таком виде" (цит. [9]).

В настоящее время появились убедительные доказательства того, что β -клетки поджелудочной железы существуют в организме человека в динамическом состоянии [2]. Установлено, что структуральные параметры β -клеток позволяют им меняться в течение жизни за счет процессов репликации, неогенеза, изменения объема клеток и, наконец, наступает смерть β -клеток в результате апоптоза или некроза.

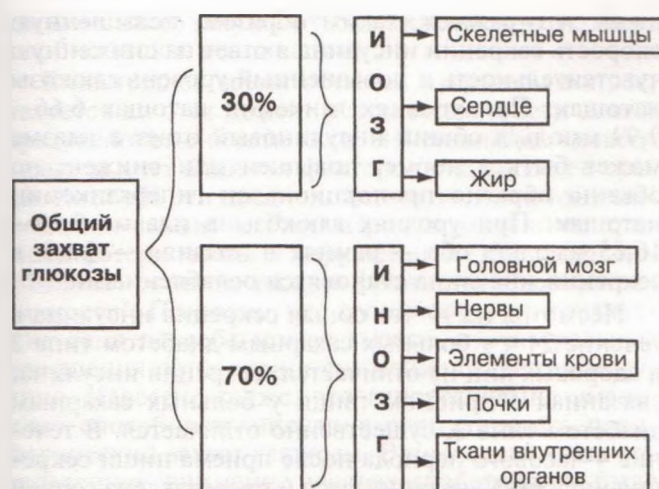
И, пожалуй, самое главное — существуют дополнительные компенсаторные возможности, необходимые для поддержания гомеостаза глюкозы. В связи с этим абсолютно правомочен термин "пластичность" эндокринной части поджелудочной, которая трактуется как способность массы β -клеток адаптироваться к потребностям организма в инсулине [1]. Например, на поздних сроках беременности или при ожирении увеличивается масса β -клеток в связи с необходимостью их гиперактивности в плане увеличения секреции инсулина в ответ на развивающуюся инсулинорезистентность. Известно, что плацентарные гормоны, особенно плацентарный лактоген, ответственны за изменение β -клеток поджелудочной железы во время беременности. В этой связи необходимо отметить, что способности у массы β -клеток значительно больше, чем считалось ранее.

Проводя параллели между пластичностью β -клеток и массой β -клеток поджелудочной железы, в первую очередь следует рассмотреть роль, место и время секреции инсулина в норме, а затем уже при сахарном диабете типа 2.

Хорошо известно, что в организме человека существует инсулинопосредованный захват глюкозы (ИОЗГ) и инсулиннеопосредованный захват глюкозы (ИНОЗГ). В базальном состоянии (натощак) преобладает ИНОЗГ, отвечающий практически за 70% (!) общего распределения глюкозы в организме человека (см. рисунок).

В норме скорость распределения глюкозы составляет 2 мг/кг/мин. В этом случае ИНОЗГ составит 1,4 мг/кг/мин (70%), а ИОЗГ — 0,6 мг/кг/мин (30%). Таким образом, даже 50% снижение ИОЗГ составит всего 0,3 мг/кг/мин. В этом случае незначительное повышение уровня глюкозы (на 15%) в плазме — это все, что необходимо для восстановления нормального уровня.

Известно, что уровень глюкозы натощак отражает баланс между продукцией глюкозы и распределением глюкозы в тканях, в связи с чем снижение распределения, как правило, не приводит к значительному повышению уровня глюкозы натощак. В то же время повышение продукции глюкозы печенью является фактором, непосредственно отвечающим за развитие гипергликемии натощак. В случае повышения продукции глюкозы печенью до



Распределение глюкозы в норме [15].

2,6 мг/кг/мин требуется увеличение ИОЗГ в 2 раза (до величины 1,2 мг/кг/мин), что позволит контролировать распределение глюкозы в тканях на уровне, равном продукции глюкозы печенью, не изменяя уровень глюкозы натощак.

В норме, для того чтобы увеличить в 2 раза ИОЗГ, требуется менее чем двукратное увеличение секреции инсулина. Напротив, при сахарном диабете типа 2 в связи с наличием инсулинорезистентности для повышения ИОЗГ в 2 раза необходимо увеличение уровня инсулина в 5–6 раз.

В этом случае точка зрения о недостаточности функции β -клеток поджелудочной железы получает подтверждение.

При сахарном диабете типа 2 неспособность к увеличению ИОЗГ вследствие выраженной инсулинорезистентности или недостаточной секреции инсулина создает метаболический фундамент, который позволяет даже относительно незначительному повышению продукции глюкозы печенью вызвать прямое и пропорциональное повышение уровня глюкозы натощак.

В постпрандиальном периоде глюкоза попадает в циркуляцию крови непосредственно из абсорбированных с пищей углеводов, а затем распределяется в основном в скелетные мышцы через многократное увеличение ИОЗГ. В связи с тем что у пациентов с сахарным диабетом типа 2 возможности к острому увеличению ИОЗГ ограничены, постпрандиальная гликемия будет значительно повышаться. Необходимо подчеркнуть, что постпрандиальная гипергликемия развивается и существует в течение нескольких лет до развития и появления гипергликемии натощак.

Известно, что инсулин способствует накоплению запасов глюкозы в виде гликогена. Несмотря на то что большая часть глюкозы необходима для других тканей, например тканей головного мозга, этот процесс происходит в основном в скелетных мышцах. Накопление запасов глюкозы в первую очередь мышечной тканью частично объясняется тем, что эта ткань способна абсорбировать глюкозу достаточно быстро и в больших количествах, препятствуя развитию постпрандиальной гиперглике-

мии в физиологических условиях. Причем колебания постпрандиального уровня глюкозы являются важной составляющей общей гипергликемии. Таким образом, общая длительность повышения постпрандиальных уровней глюкозы в течение 24 ч составила 13 ч 28 мин [16].

Рассматривая вопросы секреции инсулина в норме и при сахарном диабете типа 2, необходимо отметить, что у здоровых лиц происходит постоянная базальная секреция инсулина, причем даже тогда, когда отсутствуют любые экзогенные стимулы для выделения инсулина. И даже в тех случаях, когда уровень глюкозы плазмы после ночного голодания низкий (80–100 мг%), все равно поддерживается базальная секреция инсулина.

Lang и соавт. [8] впервые сообщили о наличии острых колебаний как уровня глюкозы, так и инсулина у здоровых людей. В настоящее время считается, что периодические колебания секреции инсулина, так называемый пульсовый характер секреции инсулина, занимают от 8 до 14 мин с амплитудой колебаний 1,6 мкЕД/мл, при средних значениях 4,6 мкЕД/мл. Причем колебания секреции инсулина у здоровых лиц четко коррелируют с колебаниями уровней С-пептида. Интересно отметить, что конкурентные циклы глюкозы в плазме появляются за 2 мин до начала инсулиновой волны и имеют среднюю амплитуду колебаний в пределах 1 мг%. Кроме того, группой Stagner и соавт. [17] было показано, что наряду с циклическим характером секреции инсулина и глюкозы таким же образом ведут себя глюкагон и секретин, имеющие также пульсирующий характер секреции с периодичностью в среднем 10 мин. Считается, что этот пульсирующий характер отражает внутреннюю электрическую активность β -клеток и осцилляторные изменения процессов гликолиза в β -клетках, а также обратную связь, отражающую флюктуации внеклеточных уровней глюкозы. В ряде исследований установлено, что пульсовый характер секреции более эффективен, чем непрерывное выделение инсулина, применительно к подавлению продукции глюкозы печенью или, наоборот, стимуляции утилизации глюкозы тканями.

Особое место в исследованиях занимает информация, касающаяся двухфазности секреции в норме и при патологии. В настоящее время известно, что выделение инсулина происходит двухфазным образом, характеризующимся наличием острых пиков, продолжающихся в среднем в течение 10 мин (первая фаза), с последующим постепенным повышением выделения инсулина (вторая фаза). Существует точка зрения, что эти 2 фазы в секреции фактически представляют 2 различных внутриостровковых пула инсулина. Первый пул, или пул быстрого реагирования, составляет около 5–7% внутриостровкового содержания инсулина. Речь идет о гранулах инсулина, находящихся максимально близко к мембране β -клетки, и считается, что именно этот быстровыделяемый пул обеспечивает первую, раннюю фазу в секреции инсулина. Второй, или резервный, пул инсулина, для выделения которого необходима аденозинтрифосфатзависимая мобилизация инсулинсодержащих гранул, перемещающихся постепенно в первый

пул, с последующим экзоцитозом, фактически представляет 93—95% запасов инсулина, содержащихся в β -клетках. Несомненно, что обе фазы в секреции инсулина важны для поддержания нормального гомеостаза глюкозы. Однако значительно большее внимание в настоящее время уделяется значению именно первой фазы инсулиновой секреции. Предполагается, что это и есть главная детерминанта в "раннем" выделении инсулина в течение первых 30 мин после приема пищи или глюкозы.

Были зафиксированы нарушения как пульсирующего характера, так и ранней фазы в секреции инсулина при сахарном диабете типа 2, а также у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и у здоровых лиц, но имеющих родственников I степени родства, болеющих сахарным диабетом типа 2. Нарушения пульсирующего характера и выпадение первой фазы в секреции инсулина коррелируют с нарушениями как ИОЗГ в тканях, так и подавления продукции глюкозы печенью. Следует отметить, что молекулярная основа этих нарушений функций β -клеток поджелудочной железы до конца не изучена. С одной стороны, рассматриваются варианты нарушений молекулярных механизмов узнавания глюкозы, а с другой — обсуждается роль феномена потери чувствительности β -клеток к более высокому уровню глюкозы в крови. Принимая во внимание, что сахарный диабет типа 2 — это комплексное заболевание, нужно скорее всего думать о комбинации молекулярных дефектов.

Основное наблюдение, которое используют те, кто разделяют точку зрения о первичности инсулинорезистентности, — это связь между 2-часовым уровнем глюкозы и 2-часовым уровнем инсулина во время глюкозотолерантного теста. Было многократно показано, что 2-часовая секреция инсулина прогрессивно нарастала параллельно нарастанию 2-часового уровня глюкозы до 200 мг%. Затем инсулиновый ответ резко падал. Все это дало возможность заключить, что когда нарушается пластичность β -клеток в отношении секреции инсулина, развивается сахарный диабет. Однако существуют данные, свидетельствующие против такой формы объяснения событий. В частности, при изучении динамики секреции инсулина у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе имело место снижение раннего инсулинового ответа, сочетающегося с поздней гиперинсулинемией. В этом случае при определении уровня инсулина в течение 2 ч, ранний — 30-минутный инсулиновый ответ прогрессивно уменьшается, как только развивается нарушение толерантности.

По данным Н. Rifkin [15], у больных с умеренной гипергликемией основной дефект заключается в снижении чувствительности к инсулину, отмечаемом на уровне периферических тканей, в основном в мышцах. Тогда как повышение глюконеогенеза, а также повышение печеночной продукции и выброса глюкозы связываются с прогрессивным увеличением уровня глюкозы натощак. Несмотря на то что ранний ответ инсулина "теряется", когда уровень глюкозы в плазме крови находится в пределах 6,33—6,66 ммоль/л, базальные концентрации инсулина в этих случаях в норме или даже повы-

шены и отражают, таким образом, повышенную скорость секреции инсулина в ответ на сниженную чувствительность и повышенный уровень глюкозы натощак. При уровнях гликемии натощак 6,66—9,99 ммоль/л общий инсулиновый ответ в плазме может быть в норме, повышен или снижен, но обычно обратно пропорционален гипергликемии натощак. При уровнях глюкозы в плазме 9,99—16,65 ммоль/л обе — ранняя и поздняя — фазы в секреции инсулина становятся ослабленными.

Несмотря на то что общая секреция инсулина в течение 24 ч у больных сахарным диабетом типа 2 и здоровых лиц не отличается, секреция инсулина, связанная с приемом пищи у больных сахарным диабетом типа 2, существенно отличается. В течение 4-часового периода после приема пищи секреция инсулина увеличивается и представлена серией пульсовых колебаний, причем у больных сахарным диабетом типа 2 они значительно снижены по сравнению с таковыми у лиц, не болеющих диабетом. У здоровых лиц отмечается острое повышение уровня инсулина в течение 1-го часа после еды и затем в течение 4-го часа, а у больных сахарным диабетом типа 2 эти подъемы были менее выраженными.

Определенный интерес представляют данные, свидетельствующие о том, что при определении уровня глюкозы после еды пики глюкозы у больных сахарным диабетом типа 2 в 2,4—3 раза выше, чем в контрольной группе. Однако при определении совпадения пиков секреции инсулина с пиками глюкозы установлено, что в контрольной группе они совпадали в 70% случаев, а у больных сахарным диабетом типа 2 — всего в 46% случаев. Слабая корреляция между пиками в секреции инсулина и колебаниями уровней глюкозы в течение суток у больных сахарным диабетом типа 2 может свидетельствовать о нарушении механизмов, осуществляющих координацию функции β -клеток во времени, что может играть важную роль в развитии этого заболевания.

При изучении возможных причин дисфункции β -клеток поджелудочной железы особый интерес вызывают данные, касающиеся массы β -клеток при сахарном диабете типа 2. За некоторым исключением, большинство исследований, выполненных на аутопсии, убедительно показывают 40—60% снижение массы β -клеток у больных сахарным диабетом типа 2. Наибольший интерес представляют данные G. Kloppel [7], обнаружившего наибольшую массу β -клеток поджелудочной железы у лиц с ожирением и без диабета, а наименьшую массу β -клеток у лиц с сахарным диабетом типа 2, но без ожирения. Другими словами, уменьшение массы β -клеток поджелудочной железы может способствовать снижению резервных возможностей в отношении секреции инсулина. Следует особо подчеркнуть, что нарушение пластичности β -клеток параллельно снижению массы обуславливает нарушение секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. В то же время инсулиновая секреция в ответ на другие стимулы может быть абсолютно нормальной. Заслуживает внимания также факт, свидетельствующий о том, что нарушение толерантности к

глюкозе часто совпадает со снижением способности β -клеток к репликации.

В настоящее время остается открытым вопрос, является ли этот дефект результатом генетической предрасположенности или измененного метаболизма за счет влияния факторов окружающей среды. Хотя оба эти предположения не являются взаимоисключающими. Рассматривая различные причины потери массы и нарушения их функции, необходимо остановиться на феномене "глюкозотоксичности". Показано, что хроническая гипергликемия сама по себе может вызвать структуральные нарушения островков и снижение секреции инсулина. Известно также, что гипергликемия уменьшает способность инсулина стимулировать периферический захват глюкозы. В последние годы определенное внимание ученых-диабетологов было также привлечено к работам, в которых отмечены изменения в морфологии β -клеток, включая фиброз островков и накопление в них амилоида. Относительно недавно установлено, что амилоид состоит из специфического белка амилина, структуру которого составляют 37 аминокислот. В исследованиях *in vitro* показано, что амилин уменьшает захват глюкозы и подавляет секрецию инсулина изолированными β -клетками.

Для более детального рассмотрения вопроса, касающегося секреции инсулина при сахарном диабете типа 2, следует также изучить соотношение секреции инсулина и уровня глюкозы в динамике в ответ на прием пищи у здоровых лиц. Хорошо известно, что начиная с 10–15-й минуты в ответ на прием пищи у здоровых лиц имеет место выраженный подъем уровня инсулина, позволяющий компенсировать возникшую гипергликемию. И затем, спустя 60 мин, регистрируются практически исходные величины как инсулина, так и глюкозы. В отличие от здоровых лиц, увеличение скорости секреции инсулина у больных сахарным диабетом типа 2 сглажено, а иногда четкого инсулинового ответа на прием пищи вообще не происходит. В то же время базальная (фоновая) секреция инсулина остается в пределах нормы, хотя и сочетается с повышенным уровнем глюкозы, что было проиллюстрировано фундаментальными работами К. Polonsky [12]. Необходимо особо подчеркнуть, что на ранних этапах сахарного диабета типа 2 базальная секреция инсулина сохранена или даже превышает таковую у здоровых лиц. Эта ситуация позволяет держать под относительным контролем уровень гликемии в течение ночи и натощак. Этот факт также был четко продемонстрирован в исследованиях группы К. Polonsky [13].

При обсуждении различных механизмов нарушения функции β -клеток при сахарном диабете типа 2 в основном рассматривают два варианта. 1-й вариант — гипергликемия сама по себе может снижать чувствительность β -клеток за счет глюкозотоксичности. Подтверждает эту точку зрения тот факт, что после достижения нормогликемии чувствительность β -клеток к глюкозе восстанавливается. 2-й вариант предусматривает наличие генетического дефекта β -клеток независимо от нарушения чувствительности или глюкозотоксичности. В подтверждение этой точки зрения приводятся данные

о том, что при сахарном диабете типа 2 имеет место выпадение первой фазы в секреции инсулина еще до развития персистирующей гипергликемии (Leahy J. L., 1990).

Таким образом, подводя итоги исследований в области секреции инсулина при сахарном диабете типа 2, можно выделить следующие моменты:

- Суммарное количество инсулина, секретируемого за 24 ч, аналогично таковому у здоровых людей.

- Нарушение ранней фазы секреции инсулина в ответ на внутривенное введение глюкозы.

- Снижение, замедление или отсутствие секреции инсулина в ответ на прием пищи.

- Отсутствие возврата к базальному уровню инсулина между приемами пищи.

- Повышение секреции проинсулина.

Современные данные о патогенезе сахарного диабета типа 2 свидетельствуют о том, что он может развиваться как инсулиночувствительный, так и инсулинорезистентный вариант. Для инсулиночувствительного варианта характерна сниженная функция β -клеток поджелудочной железы в отношении секреции инсулина. В то же время действие инсулина на органы и ткани в плане регуляции гомеостаза глюкозы не нарушено. Такой вариант может развиваться на фоне ряда дефектов, связанных с нарушением "узнавания" глюкозы или чувствительности к глюкозе на уровне β -клеток поджелудочной железы, или нарушения ионных каналов, или нарушения синтеза инсулина. Как правило, у пациентов с подобной патологией нормальная или слегка увеличенная масса тела, у них не столь выражены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В случаях инсулинорезистентного варианта гипергликемия у этих пациентов сопровождается гиперинсулинемией, развивающейся в течение многих лет. Однако следует отметить, что сахарный диабет типа 2 встречается у инсулинорезистентных больных только с дефицитом резервных возможностей в плане секреции инсулина. Другими словами, в этом случае сахарный диабет у этих больных развивается на фоне кульминации двух одномоментно протекающих процессов — инсулинорезистентности и нарушения функции β -клеток. Причем инсулинорезистентный вариант сахарного диабета типа 2 может встречаться чаще, чем инсулиночувствительный. Следует указать, что инсулинорезистентность может быть и вторичной как по отношению к ожирению, так и по отношению к целому ряду факторов. Что касается первичной инсулинорезистентности, очевидно, что она встречается намного реже. Необходимо подчеркнуть также, что инсулинорезистентный вариант сахарного диабета типа 2 более тесно связан с повышением целого ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (синдром X).

В свою очередь хроническая гипергликемия может присутствовать и прогрессировать в каждом варианте, вызывая нарушение функции β -клеток (глюкозотоксичность) и повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний опосредованно, через повышение уровней липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов, стимулируя ус-

корение процессов гликозилирования различных протеинов и липидов.

Как сказано выше, далеко не все ученые-диабетологи разделяют мнение, что снижение функциональной активности β -клеток в отношении секреции инсулина является основной отличительной чертой сахарного диабета типа 2. Многие из них считают, что в патогенезе этого заболевания главную роль играет резистентность периферических тканей к действию инсулина.

Известно, что основными органами-мишенями для действия инсулина являются печень, мышечная и жировая ткань. Первый этап на пути действия инсулина на клетку заключается в связывании его со специфическими рецепторами, расположенными на наружной поверхности мембраны клетки. Активированный инсулином рецептор включает каскад внутриклеточных процессов, типичных для реакции инсулина (запуск тирозинкиназной активности, усиление процессов фосфорилирования). Клетка может стать резистентной на двух уровнях: на уровне рецептора к инсулину и на уровне послерецепторных путей. Кроме того, инсулинорезистентность может быть обусловлена продукцией измененной молекулы инсулина, с одной стороны, и феноменом неполной конверсии проинсулина в печени — с другой. Рассматривая феномен инсулинорезистентности при сахарном диабете типа 2, следует также обратить внимание на группу антагонистов инсулина в циркуляции крови, таких как контринсулярные гормоны, антитела к инсулину, антитела к рецепторам инсулина.

На XV конгрессе IDF в Японии, говоря о многочисленных теориях инсулинорезистентности, профессор Альберти из Великобритании выбрал название для своей лекции "Призы и чудеса" из одноименной книги Р. Киплинга (1910). Под призами автор подразумевал истинные и достоверные факты, а под чудесами — домыслы и фиктивные гипотезы. Во-первых, профессор Альберти напомнил, что термин "инсулинорезистентность" был официально введен в обращение лауреатами Нобелевской премии Р. Ялоу и С. Берсоном, а также подчеркнул, что наиболее адекватным методом оценки наличия и степени инсулинорезистентности является метод "эугликемического гиперинсулинемического клэмп". Остальные методы, которые описаны и встречаются в литературе, основаны на многочисленных предположениях, достоверность которых не всегда бесспорна. Во-вторых, наконец, что считать нормальной чувствительностью к инсулину? У здоровых лиц 4 фактора определяют чувствительность к инсулину: 1) количество жира в теле; 2) общая масса тела; 3) распределение жира; 4) уровень физической подготовки (самый важный показатель). Немногие исследователи принимают во внимание этот последний, пожалуй, самый главный, фактор.

Большинство данных литературы свидетельствует, что инсулинорезистентность предшествует сахарному диабету типа 2 в некоторых случаях за 15 лет и более, фактически являясь предиктором этого заболевания. Следует подчеркнуть, что инсулинорезистентность может сопровождаться абсолютно нормальной толерантностью к глюкозе при пол-

ном отсутствии какой-либо клинической симптоматики. Несмотря на значительные успехи в раскрытии механизмов действия инсулина, точного, однозначного понимания причин развития инсулинорезистентности на молекулярном уровне до сих пор нет. На животных моделях, а также при исследовании тканей, полученных от больных сахарным диабетом типа 2, показано:

- снижение количества рецепторов к инсулину;
- снижение тирозинкиназной активности рецепторов к инсулину;
- дефект инсулинстимулированного транспорта глюкозы вследствие снижения транслокации инсулинчувствительных транспортеров глюкозы, в частности GluT-4, GluT-2, GluT-1;
- дефект различных внутриклеточных ферментов, вовлеченных в действие инсулина, включая гликогенсинтазу, гексокиназу и S 6 киназу.

Наконец, особый интерес исследователей в настоящее время привлекает изучение роли фактора некроза опухоли альфа, а также механизмов, с помощью которых этот фактор снижает чувствительность к инсулину на уровне жировой и мышечной тканей. Пока до конца не ясно, реализуется ли механизм развития инсулинорезистентности в этом случае путем модулирования экспрессии транспортного белка GluT-4 или это прямое влияние на рецептор инсулина, или, наконец, в этом процессе участвуют и другие дополнительные механизмы, такие как лептин, свободные жирные кислоты и триглицериды, также одновременно вовлеченные в механизм развития патологического процесса [6].

История может начинаться с инсулинорезистентности, которая является генетической или приобретенной, и если функция β -клеток в норме, то компенсаторно будет развиваться гиперинсулинемия, способная обеспечить нормальный метаболизм глюкозы. Напротив, существуют серьезные доказательства того, что когда у человека или животных экспериментальным путем вызывают гипергликемию, у них развивается инсулинорезистентность.

Итак, повышение уровня глюкозы в крови усиливает состояние инсулинорезистентности и, возможно, приводит к снижению чувствительности β -клеток, тем самым вызывая нарушение секреции инсулина. Таким образом, развивается порочный круг: повышение уровня глюкозы усиливает инсулинорезистентность, что способствует развитию еще более выраженной гипергликемии [10, 14].

Подводя итоги дискуссии — что важнее или что появляется раньше — дефицит секреции инсулина или инсулинорезистентность, необходимо также рассмотреть вопрос, с какими факторами связаны оба этих патологических феномена. Как следует из многочисленных данных литературы, инсулинорезистентность связана с генотипом, возрастом, массой тела, физической активностью, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особо обращает на себя внимание тот факт, что инсулинорезистентность может быть и без сахарного диабета. Другими словами, наличие инсулинорезистентности еще не означает обязательного развития сахарного диабета типа 2. В свою очередь дефицит секреции инсулина возникает

только у больных сахарным диабетом. Причем эффект наиболее очевиден в связи с приемом пищи и уже при манифестации заболевания. Кроме того, недостаточная функция β -клеток поджелудочной железы прогрессирует параллельно прогрессированию сахарного диабета.

Связь гипергликемии с развитием микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2 была установлена в ряде исследований, в связи с чем были разработаны четкие цели терапии применительно к метаболическому контролю через призму низкого и высокого риска развития фатальных осложнений сахарного диабета типа 2. В любом случае речь должна идти о комплексном, поэтапном, желателно патогенетически обоснованном лечении с учетом хронического течения заболевания, гетерогенности метаболических нарушений, прогрессирующего уменьшения массы β -клеток и снижения их функции, возраста больных и опасности гипогликемий, а также необходимости восстановления нарушенной секреции инсулина и достижения эффективного долгосрочного гликемического контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernard-Kargar C. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 30.
2. Bonner-Weir S. // Ibid. — P. 20.
3. Cerasi E. // Metabolism. — 2000. — Vol. 49, N 10. — Suppl. 2. — P. 1–3.
4. De Fronzo R. // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 131. — P. 281–303.
5. Fajans S. // Diabet. Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5. — P. 579–606.
6. Hotamisligil G. // Exp. Clin. Endocr. — 1999. — Vol. 107. — P. 110–125.
7. Kloppel G. et al. // Surv. Synth. Pathol. Res. — 1985. — Vol. 4. — P. 110–125.
8. Lang et al. // N. Engl. J. Med. — 1979. — Vol. 301. — P. 1023. Cit. by: Ellenberg M., Rifkin H. Diabetes Mellitus. Theory and Practice. — 3-rd Ed. — 1983.
9. Malaisse W. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 4. — P. 44.
10. Olefsky J. // Curr. Option Endocrinol. Diabet. — 1995. — Vol. 2. — P. 290–299.
11. Owens D., McDougall A. // Diabet., Obes., Metab. — 2000. — Suppl. 2. — P. 43–48.
12. Polonsky K. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1231–1239.
13. Polonsky K. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 871–877.
14. Reaven G. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 44–48.
15. Rifkin H. Diabetes Mellitus. Theory and Practice. — 4-th Ed. — 1992.
16. Slama G. // Int. J. Clin. Pract. — 2000. — Suppl. 112. — P. 9–13.
17. Stagner et al. // J. Clin. Invest. — 1980. — Vol. 65. — P. 939. Cit. by: Ellenberg M., Rifkin H. Diabetes Mellitus. Theory and Practice. — 3-rd Ed. — 1983.
18. Taylor S. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 1473–1490.
19. Turner R. et al. // UKPDS, 49. — 1999. — Vol. 281. — P. 2005–2012.

Поступила 27.12.01

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Т. И. УСТИНКИНА, 2002

УДК 616.681-008.1-092

Т. И. Устинкина

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧЕК

Кафедра терапии усовершенствования врачей (нач. — проф. С. Б. Шустов) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Две важнейшие функции яичек — сперматогенная и стероидогенная — обеспечивают поддержание репродуктивной способности и мужского фенотипа организма. Недостаточность этих функций, или гипогонадизм, сопровождается бесплодием, нарушениями полового и соматического развития.

Регуляторное участие нейроэндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса в гаметогенной функции не вызывает сомнений [3]. Вместе с тем высокая частота нарушений репродуктивной функции мужчины в отсутствие повреждения стероидогенеза и при интактном состоянии гипоталамо-гипофизарно-гонадных эндокринных связей [10] свидетельствует о преобладающем значении иных, негормональных факторов в инициации нарушения функции яичек.

На уровне гонад структурную основу сперматогенной функции составляют половые и фолликулярные, сертолиевы клетки герминативного эпителия семенных канальцев, основу стероидогенной функции — интерстициальные, или лейдиговы, клетки. Являясь неотъемлемой частью герминативного эпителия, сертолиевы клетки объединяют половые клетки с нейроэндокринным гипоталамо-гипофизарно-гонадным циклом, формируя тем самым функциональную систему гаметогенез—эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл. Изменение состояния любого уровня функциональной системы закономерно приводит к адаптационно-компенсаторным изменениям

других ее уровней или подсистем. Наиболее изученными уровнями структурной организации этой функциональной системы являются циклы сперматогенеза, герминативного эпителия, биосинтеза стероидов, нейроэндокринных гипоталамо-гипофизарно-гонадных связей. Обычно их рассматривают по отдельности, вне связи друг с другом, тогда как из результатов деятельности каждого формируется деятельность иерархической системы в целом. Вместе с тем очевидно, что функция системы не является простой суммой составляющих ее элементов с дифференцированными системами управления. Интегрированную оценку организации функциональной системы позволяет дать системный подход [1, 2, 9, 13, 22]. Наши представления о патогенезе гипогонадизма построены на основе данных, характеризующих состояние отдельных иерархически взаимодействующих и согласованных между собой уровней в структуре функциональной системы гаметогенез—эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл.

Структурная особенность яичек такова, что обмен сигналами информации между развивающимися половыми клетками всех стадий развития и целым организмом осуществляется главным образом сертолиевыми клетками. Сперматогонии, помимо взаимодействия с клетками Сертоли, могут в какой-то мере участвовать в обмене информацией с клетками Лейдига. Эти взаимодействия ограничены проницаемостью базальной мембраны.

Соматические клетки гонад, взаимодействуя с половыми клетками, с одной стороны, и регуляторными системами, в том числе эндокринной, с другой, осуществляют важнейший этап взаимосвязи гаметогенеза и среды [6, 8].

Прямые и обратные связи эндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла осуществляются, как известно, его основными сигнальными продуктами, а именно гонадолиберин-гипоталамуса, ФСГ и ЛГ гипофиза, половыми гормонами, АСБ и ингибином гонад [3].

Рецепторный аппарат сертолиевых клеток связывается с ФСГ, лейдиговых клеток — с ЛГ. При взаимодействии со сперматогониями, сперматоцитами и сперматидами клетки Сертоли секретируют ингибин, который оказывает дозозависимое отрицательное влияние на секрецию ФСГ [15, 20]. Эндогенный холестерин в лейдиговых клетках конвертируется в прогестерон и далее в андрогены. Основным секреторным продуктом является тестостерон. Помимо маскулинизирующих и анаболических эффектов в формировании и поддержании фенотипа, тестостерон активно участвует в сперматогенезе [14]. Доставка тестостерона к сперматогенным клеткам обеспечивается главным образом секретиремыми клетками Сертоли АСБ. Соединяясь с тестостероном, основная часть АСБ переходит в семенные канальцы [16]. В сертолиевых клетках часть андрогенов ароматизируется в эстрадиол. Андрогеновые рецепторы в клетках Сертоли и эстрогеновые в клетках Лейдига образуют короткую петлю гормонального взаимодействия, местно регулирующую секрецию тестостерона [18]. Закономерности во взаимосвязях половых и соматических клеток гонад в рамках функциональной системы гаметогенез—эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл позволяет определить направленность и последовательность развития событий в патогенезе расстройства состояния гонад.

Так, исследования показывают, что нарушение гаметогенной функции яичек, в частности изменение морфологии и двигательной способности половых клеток при относительно, по крайней мере в пределах физиологической нормы, снижении продукции сперматозоидов, протекает на фоне нормальных уровней гормонов, характеризующих состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла. Первым эндокринным сигналом небагополучия в гонадах является повышение содержания ФСГ в крови, что имеет место при снижении продукции половых клеток (умеренной олигозооспермии — менее 20 млн/мл). По мере дальнейшего снижения продукции половых клеток (олигозооспермия менее 10 млн/мл) и соответствующего повышения уровня ФСГ начинает возрастать и уровень ЛГ, тогда как концентрация тестостерона сохраняется в нормальных пределах. Гипоандрогенемия имеет место при азооспермии, сопровождаемой высоким уровнем секреции обоих гонадотропных гормонов, достигающей в среднем 15,0 МЕ/л для каждого [11].

Эти факты свидетельствуют о том, что нарушение гаметогенной функции яичек в отношении состояния половых клеток предшествует изменениям эндокринной функции сертолиевых и лейдиговых клеток. Усугубление гаметогенных расстройств, а именно количественная недостаточность сперматозоидов, участвует в нарушении гормональной функции сертолиевых клеток. Компенсаторным ответом на снижение гормональной активности клеток Сертоли является усиление секреции ФСГ. В итоге складывается картина гипергонадотропного по ФСГ гипогонадизма, при котором усиленная стимуляция ФСГ не приводит к увеличению секреции ингибина, что свидетельствует о декомпенсации функции сертолиевых клеток в этом отношении. Формируется порочный круг — недостаточность сперматогенеза—гормональная недостаточность сертолиевых клеток—гиперсекреция ФСГ.

Дальнейшее снижение продукции сперматозоидов (до крайней олигозооспермии и азооспермии) сопровождается еще более значительным дефицитом гормональной активности сертолиевых клеток, о чем свидетельствует продолжение нарастания уровня ФСГ. На этом этапе возрастает и секреция ЛГ, при этом надо отметить, что клетки Лейдига пока еще обеспечивают достаточный стероидогенез. Из этого следует, что, по всей вероятности, информация лейдиговых клеток на гипофизарном уровне в значительной мере опосредуется сертолиевыми клетками. Возможно, это происходит через изменение ароматизации активности клеток Сертоли [18, 21]. По нашим наблюдениям, эстрадиол, но не тестостерон, отрицательно коррелирует с содержанием ЛГ в крови [10]. Другой причиной может быть неадекватное связывание андрогенов в условиях недостаточной секреции андрогенсвязывающего белка. Однако в любом случае картина гипергонадотропного по ФСГ и ЛГ гипогонадизма формируется не иначе, как через нарушение функционального состояния

клеток Сертоли. Повышение секреции ЛГ на фоне нормального уровня тестостерона в крови, но связанное с дальнейшим повышением секреции ФСГ свидетельствует скорее о наступлении декомпенсации функции сертолиевых клеток опосредовать связи с лейдиговыми клетками, которые пока продолжают обеспечивать достаточный стероидогенез, по-видимому, за счет гиперплазии [22]. Эта компенсаторная реакция лейдиговых клеток может быть обусловлена как раз дефицитом информации от половых и сертолиевых клеток. Последующее повышение уровня ФСГ и ЛГ в крови, связанное с появлением гипоандрогенемии, свидетельствует о наступлении декомпенсации гормональной функции и лейдиговых клеток.

Такая последовательность в нарушении состояния половых и соматических клеток гонад при гипогонадизме подтверждается и особенностями коррелятивных связей между показателями гаметогенной функции яичек и функционального состояния эндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса [12].

Так, отсутствие корреляции между морфофункциональным состоянием половых клеток и содержанием гормонов в крови предполагает неучастие гормональных факторов в повреждении структуры и функции сперматозоидов при гипогонадизме.

Отрицательная корреляция между концентрацией сперматозоидов и уровнем ФСГ в крови свидетельствует об участии информации половых клеток в формировании функции гипофиза. Как известно, ингибирующие секрецию ФСГ факторы поступают от сертолиевых клеток. Из не вызывающей сомнений отрицательной взаимосвязи ФСГ с гормональной секрецией сертолиевых клеток и имеющей место отрицательной корреляции ФСГ с концентрацией сперматозоидов следует, что половые клетки положительно связаны с гормональной функцией клеток Сертоли. При этом в положительной взаимосвязи половых и сертолиевых клеток доминирующими являются сигналы от половых клеток, так как их недостаточность приводит к усилению секреторной функции соответствующих клеток аденогипофиза. Материальная основа информативных сигналов половых клеток сертолиевым, сигналов, которые оказывают воздействие на гормональную функцию последних, пока не дифференцирована, но обратное участие димеров ингибина, как и тестостерона, в паракринных взаимодействиях с половыми клетками известно [17, 20].

Между концентрацией сперматозоидов и содержанием тестостерона в крови имеется положительная корреляция. По-видимому, половые клетки начальных стадий развития, лежащие на базальной мембране, непосредственно, а также опосредованно, через сертолиевы клетки, воздействуют на функциональное состояние клеток Лейдига.

Отрицательная корреляция тестостерона с ФСГ, но не с ЛГ, дает основание предполагать, что на гипофизарном уровне лейдиговы клетки в значительной мере опосредуют свое влияние через клетки Сертоли. Дополнительной аргументацией в пользу этого заключения является и наличие отрицательной корреляции между эстрадиолом и ЛГ при отсутствии взаимосвязи между эстрадиолом и ФСГ. Учитывая то, что именно сертолиевы клетки принимают участие в ароматизации андрогенов [18], такая связь представляется вполне закономерной.

Фактические данные о взаимоотношениях половых и соматических клеток гонад в преломлении этих отношений на гипоталамо-гипофизарном уровне позволяют утверждать, что последовательность изменений в патогенезе первичного гипогонадизма имеет восходящее направление и выглядит следующим образом: за нарушениями гаметогенеза следуют повреждения эндокринной функции сертолиевых клеток яичек. Недостаточность информационных сигналов от этих клеток вызывает усиление секреторной активности аденогипофиза в плане ФСГ, т. е. включается компенсаторная гиперсекреция ФСГ. Формируется порочный круг во взаимоотношениях сертолиевых клеток с гонадотропными аденогипофиза. Расстройство эндокринной функции сертолиевых клеток далее (вероятно, через недостаточность секреции АСБ, нарушение ароматизации андрогенов или иных связей с лейдиговыми клетками) участвует в гиперсекреции ЛГ. И, наконец, последующее снижение стероидогенеза объясняется наступлением декомпенсации эндокринной функции клеток Лейдига.

В зависимости от времени наступления таких изменений во взаимоотношениях половых и соматических клеток гонад в онтогенезе формируется картина гипогонадизма с соматическими проявлениями гипоандрогенемии и нарушением полового развития или без таковых.

Восходящее направление изменений структурных уровней функциональной системы гаметогенез—эндокринный гипота-

ламо-гипофизарно-гонадный цикл в патогенезе гипогонадизма закономерно повторяет восходящее направление в их онтогенетическом развитии. Как известно, формирование первичной половой клетки происходит к 3-й, начало формирования будущих гонад — к 4–5-й, втягивание эмбриональной "глотки" или формирование кармана Ратке (зачаток аденогипофиза) — к 6-й, появление диэнцефальной пластинки (зачаток гипоталамуса) — к 11-й неделе эмбриональной жизни [4, 19]. В такой же последовательности происходит и становление функциональной активности этих структурных уровней системы гаметогенеза — эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл [7].

Наши данные по этиопатогенетической структуре нарушений состояния гонад свидетельствуют о том, что в большинстве наблюдений тестикулярная недостаточность является следствием внегонадных заболеваний, имеющих начало в постпубертатном возрасте: инфекций и воспалительных процессов добавочных половых желез, варикоцеле, системных процессов. В этих случаях тяжесть тестикулярных повреждений зависит от тяжести или длительности воздействия повреждающего фактора [10]. Патология, которая своим началом уходит к раннему периоду онтогенетического развития, например аномалии кариотида, формирует, как известно, более серьезные тестикулярные нарушения и соматические проявления гипогонадизма.

Частным случаем в патогенезе гипогонадизма является повреждение на гипоталамо-гипофизарном уровне функциональной системы гаметогенеза — эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл с формированием гипогонадотропного гипогонадизма. Он составляет порядка 1% в структуре нарушений состояния гонад [10].

В соответствии с вовлеченностью в патологический процесс последовательных структурных уровней функциональной системы гаметогенеза — эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл мы выделяем 5 степеней гипогонадизма у мужчин.

I степень включает в себя расстройство морфофункционального состояния половых клеток. Снижено относительное количество морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте (менее 50%) и сперматозоидов с прогрессивным поступательным движением (менее 40%). Общая продукция половых клеток также имеет тенденцию к снижению, хотя и сохраняется в пределах физиологической нормы (20 млн/мл и более). Эндокринная функция сертолиевых и лейдиговых клеток не нарушена или вполне компенсирована, о чем свидетельствует нормальный уровень половых и гонадотропных гормонов в крови. Объем яичка не изменен (каждое составляет 15 см³ и более).

II степень гипогонадизма сопровождается усугублением расстройства гаметогенеза и декомпенсацией эндокринной функции клеток Сертоли в плане гормонов обратной связи с секрецией ФСГ. Продукция сперматозоидов ниже нормы (олигозооспермия менее 20 млн/мл). Уровень ФСГ в крови повышен. Гормональная функция клеток Лейдига не изменена. Уровень ЛГ в крови нормальный. Объем яичек может быть снижен (менее 15 см³ каждое).

III степень гипогонадизма связана с выраженным расстройством гаметогенеза вплоть до крайней олигозооспермии и азооспермии, а также с декомпенсацией эндокринной функции сертолиевых клеток в отношении гормонов, воздействующих на секрецию и ФСГ, и ЛГ. Уровень ФСГ в крови высокий. Имеется умеренное повышение содержания ЛГ. Стероидогенез в клетках Лейдига достаточный — уровень тестостерона в крови в пределах нормы. Объем яичек снижен (менее 12 см³).

IV степень гипогонадизма сопровождается асперматогенезом, декомпенсацией гормональной функции сертолиевых и лейдиговых клеток. Уровень гонадотропных гормонов в крови высокий, содержание тестостерона снижено. Тестикулярный объем низкий, соответствует инфантильным гонадам. Имеются и другие соматические проявления гипогонадизма. Половая дифференциация гениталий не нарушена.

V степень гипогонадизма включает в себя тяжелые нарушения состояния гонад с аномалиями полового развития.

Таким образом, начальным клиническим проявлением гипогонадизма является изменение структуры и соответственно функционального состояния половых клеток. Более выраженное повреждение гаметогенеза с дефицитом половых клеток вовлекает в патологический процесс эндокринную функцию клеток Сертоли. Их гормональная недостаточность обуславливает компенсаторную реакцию гонадотропоцитов гипофиза в отношении секреции ФСГ. Следующим этапом патогенеза гипогонадизма являются компенсаторное повышение секреции ЛГ и гиперплазия клеток Лейдига как ответ на изменение взаимосвя-

зей с клетками Сертоли. Он завершается декомпенсацией эндокринной функции клеток Лейдига, а недостаточность и дисбаланс половых стероидов приводят к нарушениям белкового синтеза в клетках-мишенях различных органов и соматическим проявлениям этих нарушений.

Последовательная вовлеченность в патологический процесс половых, а далее и соматических клеток гонад, которые изменением своего функционального состояния вызывают ответные закономерные изменения на более высоких уровнях структурной организации функциональной системы, отражает не только степень (качественно иное состояние), но и стадию (поступательный переход количественных изменений в новое качество) нарушения состояния гонад.

По-видимому, при гонадотропной недостаточности имеет место та же последовательность проявлений гипогонадизма, однако дефект на гипоталамо-гипофизарном уровне изменяет картину расстройства состояния системы в целом [5].

Определение степени (стадии) гипогонадизма имеет существенное значение в плане проведения лечения, направленного на коррекцию нарушенных функций. Эффективная этиотропная терапия с целью восстановления гаметогенеза возможна при гипогонадизме I степени, т. е. до наступления необратимых изменений — декомпенсации эндокринной функции сертолиевых клеток. При гонадотропной недостаточности для инициации и поддержания гаметогенеза показана заместительная терапия препаратами, содержащими ФСГ и ЛГ. Заместительную терапию андрогенами с целью вирилизации и нормализации половой (копулятивной) функции проводят при III–IV степени гипогонадизма, при которой нарушена или декомпенсирована функция клеток Лейдига. Гипогонадизм V степени требует не только гормональной, но нередко и хирургической коррекции пола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. // Бюл. exper. биол. — 1948. — Т. 25, № 8. — С. 81–99.
2. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М., 1975.
3. Бабичев В. Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пушино, 1995.
4. Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез. — Л., 1967.
5. Потин В. В., Устинкин Т. И. // Пробл. эндокринол. — 1989. — № 2. — С. 3–5.
6. Райцина С. С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. — М., 1985.
7. Резников А. Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. — Киев, 1982.
8. Современные проблемы сперматогенеза / Под ред. С. Л. Бурнашевой и др.). — М., 1982.
9. Уголев А. М. // Журн. эволюц. биохим. и физ. — 1983. — Т. 19, № 4. — С. 390–399.
10. Устинкина Т. И. Этиологическая и патогенетическая структура бесплодия в семье: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990.
11. Устинкина Т. И. // Пробл. эндокринол. — 1999. — № 4. — С. 28–30.
12. Устинкина Т. И. // Клини. мед. и патофизиол. — 1999. — № 2. — С. 54–57.
13. Шмальгаузен И. И. Кибернетические вопросы биологии. — Новосибирск, 1968.
14. Dufau M. L. // Ann. Rev. Physiol. — 1988. — Vol. 50, N 4. — P. 483–508.
15. Franchimont P. // Ann. Endocrinol. — 1987. — Vol. 48, N 6. — P. 441–451.
16. Galdieri M., Monaco L., Stefanini M. // J. Androl. — 1984. — Vol. 5, N 6. — P. 409–415.
17. Griswold M. D. // Biol. Reprod. — 1995. — Vol. 5, N 2. — P. 211–216.
18. Mills N. C. // Int. J. Androl. — 1990. — Vol. 13, N 2. — P. 123–134.
19. Page R. B. // The Physiology of Reproduction / Eds E. Knobil, J. Neill. — New York, 1988. — P. 1161–1233.
20. Risbridger G. P., Robertson D. M., de Kretser D. M. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 122, N 6. — P. 673–682.
21. Tsai Pei-San, Hayes Tyrone B., Licht P. // Biol. Reprod. — 1994. — Vol. 50, N 1. — P. 144–151.
22. Von Bertalanffy L. General System Theory. Foundation, Development, Application. — New York, 1968.

Поступила 25.04.2000

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.8-009.831-02:616.441-002]-036.88

М. И. Балаболкин, Н. А. Петунина, З. И. Левитская, Э. Р. Хасанова

ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД ПРИ ГИПОТИРЕОИДНОЙ КОМЕ

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФППО Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, городская клиническая больница № 67, Москва

В последние годы участились случаи поздней диагностики гипотиреоза, практически на стадии гипотиреоидной комы, которая более чем в 60% случаев заканчивается летальным исходом. Это связано с недостаточной осведомленностью практических врачей о клинических вариантах течения гипотиреоза.

Самой частой причиной развития приобретенного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), клиническая картина которого развивается очень медленно и постепенно. Особенно это касается атрофической формы АИТ. Известно, что клинические симптомы гипотиреоза часто напоминают проявления других соматических заболеваний (терапевтических, гинекологических, хирургических, психиатрических и неврологических нарушений). Г. А. Мельниченко и соавт. в "Новом медицинском журнале" [3] называют эти заболевания "масками" гипотиреоза. Иногда больные с гипотиреозом годами наблюдаются по поводу различных заболеваний: ИБС, атеросклероза, анемии неясного генеза, полиартрита, шизофрении, болезни Альцгеймера, бесплодия и др. Особенно трудна диагностика гипотиреоза у лиц пожилого возраста, что зависит от неспецифических проявлений гипотиреоза и других сопутствующих заболеваний. Известно, что возрастной фактор является одним из самых значимых факторов риска развития АИТ. Так, среди женщин старше 60 лет распространенность этого заболевания достигает 6—11%. Скрининг "здоровой" популяции в возрасте старше 60 лет, произведенный во Фременигемском исследовании, выявил у 8% обследованных лиц уровень ТТГ выше 7 МЕ/л (субклинический гипотиреоз); по данным других исследований, этот показатель составляет от 1,8 до 14,4%. Такие клинические симптомы гипотиреоза, как депрессия, сухость кожи, ухудшение слуха, могут быть расценены как симптомы старения. В то же время гипотиреоз может проявлять себя монотипно, особенно у пожилых больных. Такими симптомами могут быть перикардиты, гипотиреоидные церебральные дисфункции, психозы. Вот причины, лежащие в основе высокого процента недиагностированных форм гипотиреоза.

Примером вышеизложенного могут служить 2 клинических случая, описание которых мы приводим ниже.

Больная К., 46 лет, поступила в психосоматическое отделение (ПСО) городской клинической больницы (ГКБ) № 67 из психиатрической больницы № 15, где находилась на лечении с диагнозом: шизофрения — шубообразная форма, астенодепрессивный приступ; гипохромная анемия; гипотиреоз, декомпенсация?

Из анамнеза известно, что больная в течение 10 лет наблюдается у психиатра, неоднократно проводилось стационарное лечение. Клиническая симптоматика характеризовалась аффектно-бредовыми и параноидальными расстройствами, идеями отношения. Ухудшение состояния с июня 1999 г., когда больная перестала выходить из дома, есть, ухаживать за собой. Госпитализирована в психиатрическую больницу № 15, в дальнейшем из-за выраженной анемии переведена в 1-ю Градскую больницу, где причина анемии так и не была установлена. Через 3 нед больная вновь возвращена в психиатрическую больницу № 15, при этом она предъявляла жалобы на слабость и вялость, отмечались бледность кожных покровов, умеренная брадикардия (56 в минуту), АД 90/60 мм рт. ст. Симптомов поражения ЦНС не выявлено. На ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 53 в минуту. Замедление атриовентрикулярной проводимости, изменения миокарда диффузного характера. Флюорография: органы грудной клетки без видимой патологии. Психический статус: в сознании, ориентирована правильно, но тусклая, монотонная, апатичная, периодически — состояние аффективной неустойчивости с раздражительностью, злобой, немотивированной агрессией.

Несмотря на проводимую терапию галоперидолом и циклодолом, психосоматическое состояние больной ухудшилось: появились вялость, заторможенность, смазанность речи, нарушилась ориентация во времени и пространстве. АД снизилось до 70/40 мм рт. ст. Назначено лечение преднизолоном, кокарбосилазой, мезатоном. В это же время возникает подозрение на декомпенсированный гипотиреоз, и больной назначают терапию L-тироксином в дозе 100 мкг/сут. С диагнозом: шизофрения, шубообразная форма, астенодепрессивный синдром; гипотоническая болезнь; хронический гастрит с пониженной функцией, кардиосклероз, гипотиреоз? больная 21.09 переведена в ПСО ГКБ № 67, где имеются эндокринологические отделения, для обследования функции щитовидной железы (ЩЖ).

При осмотре в ПСО состояние больной крайне тяжелое, кожные покровы бледные, сухие, холодные; лицо одутловатое, передняя стенка живота отечная, акроцианоз, температура тела 34°C. В легких ослабленное везикулярное дыхание, ЧСС 60 в минуту, АД 40/0 мм рт. ст., тоны сердца глухие. Живот мягкий, имеется асцит. Психически: практически не реагирует на вопросы, элементарные команды не выполняет. На основании клинических данных поставлен диагноз: гипотиреоз, прекома. Больная переведена в реанимационное отделение. Диагноз гипотиреоза, тяжелой формы в фазе прекомы подтвержден данными гормонального исследования: ТТГ 39,7 МЕ/мл (норма 0,47—5,0 МЕ/мл), свТ₄ 0,00 (норма 9,14—23,81 нмоль/л), свТ₃ 1,23 нмоль/л (норма 2,58—5,44 нмоль/л). По данным УЗИ ЩЖ не визуализируется. В биохимическом анализе крови отмечается гиперхолестеринемия (8,6 ммоль/л), в общем анализе крови — анемия: Нb 90 г/л, снижение гематокрита (Ht 26%). Все это косвенно подтверждает диагноз гипотиреоза.

В реанимационном отделении больной проводится терапия преднизолоном (по 30 мг внутривенно каждые 3—4 ч) и L-тироксинном через зонд 100 мкг каждые 6 ч. Постепенно нарастает ухудшение сознания. с 22.09 — глубокий сон, брадикардия до 35—40 ударов в минуту. 24.09 в 20 ч 35 мин наступила смерть. На аутопсии обнаружены отек мягких тканей, двусторонний гидроторакс, выпот в перикард и брюшную полость, дистрофия внутренних паренхиматозных органов, надпочечников и ЩЖ; отек головного мозга, диффузный лейкофиброматоз тела матки. Патологоанатомический диагноз: тиреоидит, гипотиреоз, гипотиреоидная кома.

Таким образом, в данном случае преобладающими в клинической картине гипотиреоза были симптомы нарушения психики. Был поставлен диагноз шизофрении с шубообразным течением. Оценивая ситуацию ретроспективно, трудно отвергнуть на 100% диагноз шизофрении, однако скорее всего эти симптомы можно отнести на счет гипотиреоидной энцефалопатии.

В изученной нами литературе, изданной за последние 5 лет, мы встретили единственное описание гипотиреоидной комы [2], диагноз которой также был поставлен посмертно и подобно нашему случаю состояние больной первоначально расценивали как психическое заболевание (болезнь Альцгеймера, шизофрения). В то же время необходимо упомянуть, что частота выявления аутоиммунных заболеваний ЩЖ в семьях, в которых имеются больные с болезнью Альцгеймера, в 2 раза больше, чем в среднем у населения [5].

Приводим описание второго клинического случая.

Больная И., 59 лет, переведена в эндокринологическое отделение ГКБ № 67 04.10.99 из ГКБ № 1, где она находилась в течение 5 дней, с диагнозом: хронический АИТ, гипотиреоз тяжелой формы, сахарный диабет типа 2 в стадии компенсации; ревматизм, неактивная фаза; недостаточность митрального клапана; ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения IIБ стадии; энцефалопатия смешанного генеза. В анамнезе имеются указания на острое на-

рушение мозгового кровообращения в 1993 г. Необходимо отметить, что в последние 3 года больная к врачам не обращалась и терапию, назначенную ранее по поводу сахарного диабета, артериальной гипертензии и гипотиреоза, не проводила.

При поступлении жалоб не предъявляет, контакт практически невозможен из-за резкого снижения памяти. Состояние больной тяжелое, в сознании, однако резко заторможена, речь медленная "смазанная". Больная повышенного питания, кожные покровы бледные, сухие, холодные, температура тела 35°C. Лицо одутловато, отмечается пастозность передней брюшной стенки и голеней. В легких ослабленное дыхание, тоны сердца глухие, ЧСС 60 в минуту, пульс ритмичный. АД 120/70 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный, стул — запоры. ШЖ II степени, эластичной консистенции.

Электрокардиографическое исследование выявило гипертрофию и перегрузку обоих желудочков и предсердий, резкую перегрузку правого желудочка, блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса, выраженные диффузные изменения миокарда. Рентгенография органов грудной клетки свидетельствует о значительном увеличении размеров сердца, особенно левого желудочка. Легочные поля с обогащенным рисунком за счет сосудистого и интерстициального компонента, корни легких малоструктурны, что указывает на застойные явления в легких. Эхокардиографическое исследование показало наличие выраженного гидроперикарда. Общий анализ крови и мочи без особенностей, в биохимическом исследовании крови отмечены гиперхолестеринемия (7,8 ммоль/л), гипертриглицеридемия (3,08 ммоль/л), гликемия от 3,7 до 5,9 ммоль/л (без сахарпонижающей терапии). При исследовании гормонов ШЖ выявлено повышение уровня ТТГ до 50,0 МЕ/мл (норма 0,47—5,0 МЕ/мл) и снижение уровня свТ₄ до 0,75 нмоль/л (норма 9,14—23,81 нмоль/л), что свидетельствует о тяжелом декомпенсированном гипотиреозе. Нормализация уровня гликемии без сахарпонижающей терапии у больной сахарным диабетом также обусловлена декомпенсированным гипотиреозом. Известно, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к снижению активности глюконеогенеза и гликогенолиза, а также к замедлению всасывания глюкозы в тонкой кишке.

Больной проводили терапию L-тироксинем 100 мкг утром с постепенным увеличением дозы до 200 мкг под контролем пульса, АД и электрокардиографических показателей; также назначили фуросемид внутривенно по 80 мг, затем 40 мг 2 раза в неделю; ампиокс внутримышечно.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика; больная стала активнее, контактнее, стала правильно отвечать на вопросы, значительно уменьшились отеки. ЧСС 66 в минуту, АД 140—160/90 мм рт. ст. В связи с повышением АД доза L-тироксина уменьшена до 125 мкг/сут. Однако 15.10.99 больная стала менее активной, а 17.10.99 состояние ее ухудшилось: перестала вставать с постели, в сознании, на вопросы отвечает с трудом. Повысилась температура тела до 37,3°C. Появилась одышка до 22—24 в минуту, в легких ослабленное дыхание. ЧСС 78 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. В связи с подозрением на пневмонию больной назначено повторное рентгенологическое исследование легких, при котором обнаружена двусторонняя застойная пневмония.

18.10 больная с диагнозом декомпенсированного гипотиреоза, двусторонней пневмонии, легочно-сердечной недостаточности переведена в отделение реанимации, где при нарастании сердечной недостаточности, отека легких и головного мозга она скончалась в 8 ч 19.10.99.

Патологоанатомический диагноз: двусторонняя субтотальная дилатокковая пневмония. Отек легких, отек головного мозга, венозное полнокровие внутренних органов. Хронический АИТ с субатрофией ШЖ. Гипотиреоз. Левосторонний гидроторакс, паренхиматозная дистрофия печени, дистрофия миокарда.

В данном случае декомпенсация гипотиреоза связана с прекращением заместительной терапии тиреоидными гормонами самой больной. Можно предположить, что с нарастанием клинических симптомов гипотиреоза и развитием гипотиреоидной энцефалопатии больная не смогла адекватно оценивать ситуацию, чтобы принимать тиреоидные препараты. Поступила в стационар в связи с резким ухудшением состояния вследствие декомпенсации гипотиреоза и сердечной недостаточности, где на фоне застойных явлений в легких развилась пневмония, которая привела к летальному исходу. Пневмония при гипотиреозе протекает, как правило, без лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза и часто провоцирует развитие гипотиреоидной комы [1]. Выраженная альвеолярная гиповентиляция, застойные явления, подавление иммунитета способствуют воспалительному

процессу в легких. В данном случае, как и в предыдущих, симптомы гипотиреоза и гиперлипидемии трактовались как ИБС, сердечно-сосудистая недостаточность.

Анализируя данные истории болезни, необходимо подчеркнуть, что недиагностированный или плохо леченный гипотиреоз, особенно на фоне переохлаждения, инфекции, хирургического вмешательства, введения наркотиков, анестетиков, фенобарбитала, алкоголя, может привести к развитию гипотиреоидной комы, смертность при которой, по данным литературы, составляет около 80% [4, 6].

Гипотермия, гиповентиляция, гиперкапния оказывают токсическое действие на ЦНС, где резко угнетаются окислительные и ферментативные процессы, что и приводит к коме.

Таким образом, задача врача состоит в том, чтобы вовремя поставить диагноз гипотиреоза.

В связи с трудностью клинической диагностики нарушений функции ШЖ, особенно у лиц пожилого возраста, повышается роль лабораторных исследований. Тестом I уровня в диагностике нарушений функции ШЖ является показатель ТТГ при определении его чувствительным методом.

Наиболее дешевым является определение уровня общего Т₄, однако необходимо учитывать, что его уровень может быть повышен у женщин, получающих заместительную терапию эстрогенами, беременных пациенток. Препараты типа даназола и кордарона могут изменять результаты теста, как и высокие дозы β-адреноблокаторов, за счет нарушения конверсии Т₄ в Т₃. В описании первого клинического случая обращает на себя внимание несоответствие между уровнем ТТГ и Т₄. Вероятнее всего, это обусловлено влиянием галоперидола, принимаемого пациенткой, который влияет на секрецию дофамина. Острые заболевания либо обострение хронических также могут быть причиной снижения содержания Т₃ и Т₄ и изменения секреции ТТГ как у больных, так и у здоровых. Более информативным тестом, лишенным воздействия большинства других факторов, является определение показателя свободного Т₄. В случае, если причиной развития первичного гипотиреоза является АИТ, необходимо исключить наличие надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза (синдром Шмидта). В этом случае необходимо сначала компенсировать надпочечниковую недостаточность назначением глюкокортикоидов, а затем назначать тиреоидные гормоны. В противном случае есть риск спровоцировать развитие аддисонического криза. С учетом результатов Фремингемского исследования существуют рекомендации о включении скрининга по уровню ТТГ либо свТ₄ в программу обязательного обследования пожилых людей. В группу обследуемых также можно рекомендовать лиц с гиперхолестеринемией, так как, по данным разных авторов, до 10% случаев этого нарушения обусловлено наличием гипотиреоза. На наш взгляд, в пожизненном диспансерном наблюдении с контролем уровня ТТГ нуждаются и больные с различными формами зоба, прооперированные либо получавшие терапию ¹³¹I. Послеоперационные и пострадиационные гипотиреозы являются второй по частоте после АИТ причиной гипофункции ШЖ. Хотя гипотиреоз в подавляющем большинстве случаев развивается в первые годы после операции, описаны также случаи его развития через 10 лет и более после радикального лечения тиреотоксикоза.

Залогом успешной профилактики развития гипотиреоидной комы является не только своевременная диагностика, но и адекватная терапия. Наибольшие трудности в проведении заместительной терапии имеются у лиц старшей возрастной группы с отягощенным анамнезом по кардиоваскулярным заболеваниям. Особенностью лечения этих больных является использование низких доз L-тироксина (12,5 мкг/сут) с постепенным повышением дозы через 2 нед в 2 раза под контролем общего самочувствия, ЭКГ, уровня ТТГ до его нормализации (норма 0,47—5,0 МЕ/мл). При плохой переносимости L-тироксина можно назначать β-адреноблокаторы, уменьшающие потребность миокарда в кислороде. У лиц пожилого возраста в случае плохой переносимости тиреоидных гормонов допустимо поддержание уровня ТТГ не выше 10,0 МЕ/мл. Что касается лечения самой гипотиреоидной комы, то, к сожалению, даже реанимационные службы города не имеют растворов L-тироксина для парентерального введения, что затрудняет проведение ургентной терапии.

В заключение хочется сказать, что, как и при других хронических заболеваниях, в наблюдении больных с гипотиреозом особую важность приобретают вопросы обучения. Клинические случаи, один из которых приведен в данной статье, указывают на то, что часто больные не ориентированы в необходимости проведения пожизненной заместительной терапии, не критичны к своему состоянию, увлекаются нетрадиционными метода-

ми лечения. Повысить уровень знаний о заболевании, научить больных ориентироваться в своем состоянии по субъективным и объективным критериям, знать основы проведения заместительной терапии — задачи, которые должны быть решены при обучении больных гипотиреозом.

В целом осуществление рекомендованных мероприятий может служить надежной профилактикой развития гипотиреотической комы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 321—325.

2. Банин В. Б., Котов С. В., Киселев А. М. // Вестн. практ. неврол. — 1998. — № 4. — С. 105—111.
3. Мельниченко Г. А., Серебрянский О. Ю. // Новый мед. журн. — 1996. — № 3—4. — С. 3—8.
4. Пфанненстиля П. Болезни щитовидной железы. Диагноз и терапия. — Берлин. 1991.
5. Ewins D. L., Rossor M. N. et al. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 35. — P. 93—96.
6. Geul K. W., Van Sluisveld I. L. L., Grobbee D. E. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 275—280.

Поступила 31.10.2000

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 615.256.51.038

Т. И. Иваненко, Г. Н. Плужникова, В. П. Федотов

ГОРМОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ 11 α -ОКСИПРОИЗВОДНЫХ ЭСТРОГЕНОВ

Лаборатория биологических исследований гормональных соединений (зав. — проф. В. П. Федотов) ЭНЦ РАМН (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов), Москва

Определяли антиэстрогенную активность у группы новых 11 α -окисленных эстрогенов. Было показано, что 11 α -формокси- и ацетоксипроизводные эстронов и этинилэстрадиола, а также 11 α -нитроксид-17 β -ацетат этинилэстрадиола проявляли выраженные антиэстрогенные свойства, например антиактивность последнего составляла от 40 до 55% в зависимости от дозы. 11 α -оксипроизводные этих эстрогенов и 11 α -форматы эстрадиола не проявляли антиэстрогенности. Введение цитотоксической группировки в 3-е положение 11 α -формокси- и ацетоксипроизводных эстронов и этинилэстрадиола усиливало их антиэстрогенную активность. Исследование этих соединений на моделях перевиваемых и индуцированных опухолей у мышей и крыс показало более выраженные противоопухолевые эффекты по сравнению с тамоксифеном. 11 α -формокси- и 11 α -ацетоксипроизводные эстронов, эстрадиола и этинилэстрадиола без цитотоксической группировки оказались неактивными эстрогенами.

Antiestrogen activity in new 11 α -hydroxyderivative estrogens was evaluated. Estron and ethynylestradiol 11 α -formoxy- and acetoderivatives and 11 α -nitroxy-17 β -acetate ethynylestradiol showed pronounced antiestrogen activity; for example, the antiactivity of the latter agent was 40–55%, depending on its dose. These estrogens 11 α -hydroxyderivatives and estradiol 11 α -formate showed no antiestrogen activity. Insertion of the cytotoxic group into the 3rd position of estron and ethynylestradiol 11 α -formoxy- and acetoderivatives potentiated their antiestrogen activity. Study of these compounds on transplanted and induced tumors in mice and rats showed their higher antitumor effects in comparison with tamoxifene. Estron, estradiol, and ethynylestradiol 11 α -formoxy- and 11 α -acetoderivatives without cytotoxic group were inactive estrogens.

Окисленные по кольцу С-эстрогены являются предметом интенсивного изучения. Так, введение β -метоксигруппы в 11-е положение молекулы резко усиливает их эстрогенное действие. Примером может служить 11 β -метокси-17-этинилэстрадиол (моксэстрол), превосходящий по эффекту все известные эстрогены и являющийся в отличие от природных эстрогенов орально активным [6]. Изменение конфигурации 11-метоксигруппы привело к появлению у 11 α -изомера свойств антиэстрогена [10]. Исследованные нами ранее 11 β -оксизамещенные эстрогены, в том числе и 9 α -окси-11 β -нитроксипроизводные [1–3], как и моксэстрол, проявляли эстрогенную активность при введении *per os* и не обладали антиэстрогенностью. Представляло интерес выяснить, как повлияет изменение конфигурации заместителей по 11-му положению молекулы эстрогенов на гормональную активность. Мы определяли наличие или отсутствие антиэстрогенных свойств у некоторых новых представителей 11 α -окси-, формокси-, ацетокси- и нитроксипроизводных эстронов, эстрадиола и этинилэстрадиола. Целью исследования было также выяснить, как влияет на антиактивность введение в молекулу этих стероидов цитотоксической группировки (Cyt)-остатка бис (β -хлорэтил)-аминофенилуксусной кислоты. Это особенно важно, так как известно, что стероидные гормоноцитостатики занимают одно из первых мест среди противоопухолевых агентов при лечении гормонозависимых опухолей [4–5, 11].

Материалы и методы

Для тестирования были использованы следующие препараты: 11 α -оксиэстрон (I), 11 α -формоксиэстрон (II), 11 α -ацетоксиэстрон (III), 3-Сyt-11 α -ацетоксиэстрон (IV), 11 α -формоксиэстрадиол (V), 11 α -формокси-17 β -пропионат эстрадиола (VI), 3-Сyt-11 α -формокси-17 β -пропионат эстрадиола (VII), 11 α -окси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (VIII), 11 α -формоксиэтинилэстрадиол (IX), 11 α -формокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (X), 3-Сyt-11 α -формокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XI), 11 α -ацетокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XII), 3-Сyt-11 α -ацетокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XIII) и 11 α -нитроксид-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XIV). Все эти препараты были предоставлены ведущим научным сотрудником лаборатории гормональных биорегуляторов ЭНЦ РАМН В. М. Ржевниковым.

Антиэстрогенную активность соединений I–XIV определяли, используя метод R. Edgren и D. Calhoun в модификации R. Dorfman и соавт. [7]. Неполовозрелым самкам мышей в течение 3 дней вводили подкожно спиртово-масляные растворы агониста эстрогенов (эстронов или эстрадиола). В опытах использовали либо один эстроген, либо одновременно с различными дозами тестируемого препарата антагониста, который вводили *per os* или подкожно в другой участок тела. Животные контрольной группы получали растворитель. В опытах использовали 800 мышей, в каждой группе не менее 8–10 животных. На 4-й день мышшей декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли массу матки с точностью до 0,1 мг. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента. Антиэстро-

генный (ингибирующий) эффект (ИЭ) тестируемого вещества вычисляли по формуле [9]

$$\text{ИЭ (\%)} = \frac{B-C}{B-A} \cdot 100,$$

где A — масса матки животных контрольной группы; B — масса матки животных, получивших эстроген (агонист); C — масса матки животных, получивших агонист + тестируемое вещество (антагонист).

Эстрогенную активность определяли в 3-дневном утеротропном тесте на неполовозрелых самцах крыс способом, который описан ранее [1].

Результаты и их обсуждение

Данные исследования антиэстрогенной активности соединений I—XIV представлены в таблице. Показано, что 11α -оксипроизводные эстрогена (препарат I) и этинилэстрадиола (препарат VIII) не проявили антиэстрогенной активности, как и 11α -форматы эстрадиола (V и VI). В отличие от препаратов V, VI 11α -форматы эстрогена (II) и этинилэстрадиола (IX, X), а также 11α -ацетаты эстрогена (III) и этинилэстрадиола (XIII) показали выраженную дозозависимую антиэстрогенную активность. Особо следует отметить 11α -нитроксипроизводное этинилэстрадиола (XIV), проявившее в зависимости от дозы от 40 до 55,6% ингибирующей активности при введении *per os*.

Введение цитотоксической группировки в 3-е положение молекулы 11α -ацетоксиэстрогена (IV) усиливало антиэстрогенные свойства по сравнению с его 11α -ацетоксипроизводным (III), так же как и у 11α -ацетоксипроизводного этинилэстрадиола (XIII) по сравнению с его 11α -ацетоксизамещенным (XII). В ряду эстрадиола подобные изменения были выражены значительно слабее.

Следует отметить, что исследование в утеротропном тесте некоторых из представленных в таблице препаратов (I, V, VI, VIII, IX, XII) показало практически полное отсутствие у них эстрогенности (в пределах от 1 % до десятых и сотых его долей).

Антиэстрогенная активность 11α -оксипроизводных эстрогена ($\mathcal{E}_1$), эстрадиола ($\mathcal{E}_2$) и этинилэстрадиола

Агонист	Антагонист			
	№ препарата	Способ введения	Суммарные дозы, мкг/животное	ИЭ, %
Производные $\mathcal{E}_1$				
$\mathcal{E}_1$, 1,0	I	п/к	10—30—100	Не активен
$\mathcal{E}_1$, 1,0	II	п/к	5—50—500	8,4—15,5—20,1
$\mathcal{E}_1$, 1,0	III	п/к	10—50—250	9,1—17,5—20,2
$\mathcal{E}_1$, 1,0	IV	п/к	10—50—250	31,1—31,3—10,7
Производные $\mathcal{E}_2$				
$\mathcal{E}_2$, 0,3	V	п/к	6—30—60	Не активен
$\mathcal{E}_2$, 0,3	VI	п/к	6—30—60	" "
$\mathcal{E}_1$, 1,0	VII	п/к	5—20—100	8,8—0—7,6
Производные этинилэстрадиола				
$\mathcal{E}_2$, 0,1	VIII	п/к	10—30—100	Не активен
$\mathcal{E}_2$, 0,3	IX	<i>per os</i>	10—30—100—300	7,9—16,6—22,5—10,7
$\mathcal{E}_2$, 0,3	X	п/к	10—30—100	11,3—20,3—6,0
$\mathcal{E}_1$, 1,0	XI	<i>per os</i>	5—20—100	8,5—1,7—17,8
$\mathcal{E}_2$, 0,3	XII	п/к	10—30—100	2,5—17,0—0
$\mathcal{E}_1$, 1,0	XIII	п/к	100—250—400	13,1—16,5—27,0
$\mathcal{E}_1$, 1,0	XIII	<i>per os</i>	3—30—150	6,9—17,7—26,8
$\mathcal{E}_1$, 1,0	XIV	<i>per os</i>	10—50—250	41,5—55,6—40,1

Примечание. п/к — подкожно.

Известно, что для лечения рака молочной железы и других гормонозависимых опухолей широко используются нестероидные антиэстрогены, такие как тамоксифен [8]. Некоторые из исследованных нами 11α -замещенных эстрогенов с цитотоксической группировкой в 3-м положении молекулы (IV, XI, XIII) прошли сравнительное с тамоксифеном исследование на перевиваемых опухолях у мышей и крыс в Онкологическом научном центре РАМН [4—5, 11]. Изучение противоопухолевого действия этих препаратов на карциноме легкого LLC показало более выраженный и длительный терапевтический эффект по сравнению с тамоксифеном. При испытании на ДМБА-индуцируемых опухолях молочной железы также выявлен пролонгированный противоопухолевый эффект этих соединений. Через 1 мес после окончания введения препараты вызвали регрессию опухолей более чем на 50% у 75% животных, тогда как эффект тамоксифена к этому сроку полностью исчезал [4—5, 11]. Таким образом, можно сделать заключение о том, что выявление новых 11α -окисленных эстрогенов с антиэстрогенной активностью может служить предпосылкой для дальнейшей разработки противоопухолевых препаратов. Не исключено, что введение цитотоксической группировки в 3-е положение молекулы соединения XIV может еще более усилить его антиэстрогенную активность.

Выводы

1. Исследование гормональных свойств 11α -модифицированных эстрогенов показало, что 11α -формоксиды и ацетоксипроизводные эстрогена и этинилэстрадиола, а также 11α -нитроксипроизводные этинилэстрадиола проявили выраженные антиэстрогенные свойства в отличие от 11α -оксипроизводных этих эстрогенов. 11α -форматы эстрадиола оказались неактивными антиэстрогенами.

2. Введение в 3-е положение молекулы 11α -формоксидов и ацетоксипроизводных эстрогена и этинилэстрадиола цитотоксической группировки — остатка бис (β-хлорэтил)-аминофенилуксусной кислоты — усиливало их антиэстрогенную активность.

3. Совместные с Онкологическим научным центром РАМН исследования препаратов, содержащих цитотоксическую группировку в 3-м положении молекулы, на моделях перевиваемых и индуцированных опухолей у мышей и крыс показали более выраженный и пролонгированный противоопухолевый эффект этих соединений по сравнению с известным антиопухолевым агентом тамоксифеном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иваненко Т. И., Пивницкий К. К., Федотов В. П. // Пробл. эндокринол. — 1979. — Т. 25, № 6. — С. 62—68.
2. Иваненко Т. И., Покровская Е. В., Ржезников В. М., Федотов В. П. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1994. — Т. 57, № 4. — С. 36—39.
3. Иваненко Т. И., Федотов В. П., Ржезников В. М. // Там же. — 1996. — Т. 59, № 4. — С. 34—37.
4. Смирнова З. С., Осетрова И. П., Ржезников В. М., Федотов В. П. и др. // Тезисы докл. II Всероссийского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1995. — С. 204.
5. Смирнова З. С., Осетрова И. П., Ржезников В. М. и др. // Тезисы докл. III Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 23—24.
6. Azadian-Boulanger G., Bertin D. // Chim. Ther. — 1973. — Vol. 8. — P. 451—454.
7. Dorfman R. I., Kinkl F. A., Ringold H. J. // Endocrinology. — 1961. — Vol. 68, N 1. — P. 17—19.
8. Jordan V. S., Dowse L. J. // J. Endocrinol. — 1976. — Vol. 68. — P. 297.
9. McKinney J. R., Braselton J. P. // Steroids. — 1970. — Vol. 15. — P. 405—412.
10. Ojasoo T., Raunaud J. P. // Cancer Res. — 1978. — Vol. 38. — P. 86—98.
11. Smirnova Z. S., Osetrova I. P., Rzhiznikov V. M. // 8-th NCI FORTS Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. — Amsterdam, 1994. — P. 119 (Abst.).

© В. Н. БАБИЧЕВ, 2002

УДК 615.281:547.551.525.211.1].015.44:612.343

В. Н. Бабичев

ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ ВТОРОЙ ГЕНЕРАЦИИ НА АКТИВНОСТЬ АТФ-ЗАВИСИМЫХ K^+ -КАНАЛОВ β -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лаборатория физиологии эндокринной системы Эндокринологического научного центра РАМН, Москва

Работа посвящена анализу активности АТФ-зависимых K^+ -каналов интактных β -клеток поджелудочной железы, а также функционально ослабленных β -клеток под влиянием стрептозотцина с одновременной оценкой их реакции на сульфаниламидные препараты: глибенкламид, глипизид и гликлазид. Показано наличие специфических ответных реакций исследуемых ионных каналов под действием как глюкозы, так и сульфаниламидных препаратов. Анализ динамики электрофизиологических процессов в каналах показал наличие существенных изменений: уменьшение длительности разряда и удлинение интервала между разрядами, что приводит к более замедленному процессу секреции инсулина, начиная с момента воздействия глюкозы или сульфаниламидных препаратов до момента экзотозитоза кванта инсулина. В экспериментальных условиях наиболее активным из исследуемых нами препаратов в плане их секретогенных свойств был глибенкламид.

The activity of ATP-dependent K^+ channels of intact pancreatic β -cells and functionally weak β -cells after streptozotocin treatment is analyzed and the reaction of these channels to sulfonyl drugs (glybenclamide, glyipiside, and glyclazide) is evaluated. The ionic channels specifically reacted to glucose and sulfonyl drugs. Analysis of the time course of electrophysiological processes in the channels showed a shorter duration of a discharge and a longer interval between discharges, which decelerated insulin secretion starting from the moment of glucose or sulfonyl treatment till exocytosis of insulin quantum. Glybenclamide was the most effective of the tested drugs as regards secretory activity under experimental conditions.

Согласно современным представлениям, процесс секреции инсулина тесно связан с электрической активностью мембраны β -клеток поджелудочной железы [1—3, 15]. Механизм, с помощью которого происходит стимуляция освобождения инсулина, включает в себя метаболизм глюкозы в β -клетках, увеличение внутриклеточной концентрации АТФ и снижение калиевой проводимости за счет инактивации АТФ-зависимых калиевых каналов. Возникающая в результате деполяризация мембраны приводит к возникновению потенциалов действия. Вход ионов кальция внутрь β -клетки во время спайков вместе с выделением его из внутриклеточного депо приводит к увеличению концентрации свободного кальция в цитозоле до уровня, необходимого для активации экзотозитоза секреторных гранул [16]. Ввиду особой важной пусковой роли электрических процессов на мембране в сопряжении стимула и секреции функциональный дефект любого из каналов может приводить к нарушению секреторной реакции β -клетки, и многие исследователи склонны считать, что инсулиннезависимый диабет (ИНСД) является результатом нарушения работы АТФ-зависимых K^+ -каналов [4, 5, 10, 17, 21].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи электрофизиологических процессов, происходящих на мембране клетки под влиянием сульфаниламидных препаратов второй генерации, и стимулирующего действия этих секретогенов на выделение инсулина. Нами изучена активность АТФ-зависимых K^+ -каналов интактных β -клеток поджелудочной железы и β -клеток, частично пораженных различными дозами стрептозотцина, который избирательно связывается с β -клетками и постепенно снижает их способность секретировать инсулин. Также охарактеризована реакция β -клеток в ответ на введение сульфаниламидных препаратов второго поколения, которые являются более активными секретогенами инсулина и в настоящее время широко применяются в клинике [9, 12, 14].

Материалы и методы

Работа проведена на культуре островковых клеток поджелудочной железы. Выделение и культивирование β -клеток проводили по методу S. Mislér [15]. Клетки высевали на 35-миллиметровые пластиковые чашки Петри со средой RPMI и выдерживали минимум 24 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 для прикрепления их ко дну. Перед началом электрофизиологических исследований в культуральную среду добавляли растворенный в цитратном буфере стрептозотцин в концентрациях 1, 2 и 5 мМ. Этот препарат, обладающий свойством специфически связываться с рецепторами на мембране β -клеток вплоть до их разрушения, подавали в камеру с помощью локальной микроперфузии. Затем клетки отмывали. В инкубационной среде до и после введения стрептозотцина определяли концентрацию инсулина, что и являлось показателем функциональных изменений способности β -клеток секретировать инсулин. Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) в среде определяли с помощью наборов КИТ ("Cea-Ire-Sorin").

В работе использовали метод локальной фиксации потенциала (patch-clamp) для регистрации токов от целой клетки и от фрагмента наружной поверхности клетки (конфигурация cell-attached). При проведении электрофизиологических исследований культуральную среду меняли на изотонический раствор, который содержал 140 мМ NaCl, 1 мМ $CaCl_2$, 2 мМ $MgCl_2$, 2,8 мМ KCl, 10 мМ HEPES (pH 7,4). Стеклопипетки заполняли раствором следующего состава: 140 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 3 мМ EGTA, 0,5 мМ $CaCl_2$, 2 мМ $MgCl_2$ (pH 7,4). Пипетки имели сопротивление около 5 МОм. Использовали усилитель EPC-5 ("List Electronic", Германия). При регистрации токов через одиночные каналы потенциал в пипетке поддерживали на уровне 0 мВ. Ионные токи регистрировали на запоминающем осциллографе и магнитографе с дальнейшей обработкой на компьютере. Анализ кинетики проводили только для тех участков записи, где был активен только 1 АТФ-зависимый K^+ -канал. Ток канала фильтровали при частоте 3 кГц и регистрировали с частотой сэмпа 20 000 точек/с в течение 3—5 мин.

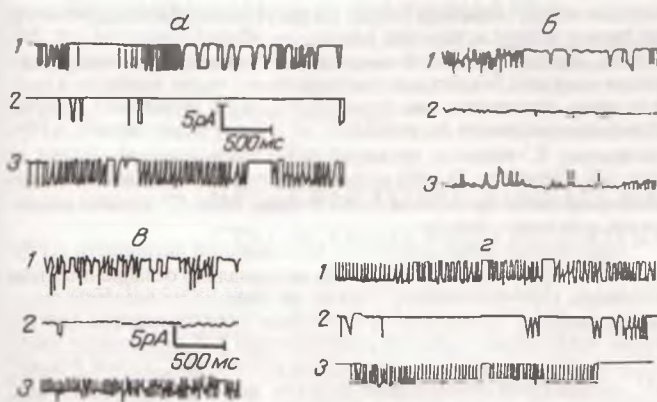
Полученные данные использовали для построения гистограмм открытого и закрытого состояний. Гистограммы открытого состояния хорошо аппроксимировались одной экспонентой и отражали время открытого состояния канала внутри пачки, тогда как гистограммы закрытого состояния описывались суммой нескольких экспонент. Мы считали, что меньшее время отражает время закрытого состояния внутри пачки, а большее время — время закрытого состояния между пачками. Длительность пачки в наших экспериментах определяли как сумму событий, разделенных закрытыми состояниями короче 3 мс. По этим данным определяли время жизни пачки.

Все эксперименты проводили при комнатной температуре. Испытуемые вещества подавали в камеру с помощью локальной микроперфузии, используя пневматический микроинъектор. Кончик микропипетки располагался в 50 мкм от клетки. Сульфаниламидные препараты — глибенкламид, гликлазид и глипизид — были предоставлены фирмами "Servier", "Boehringer Mannheim", "Farmitalia Carlo Erba".

Было проанализировано 87 клеток, потенциал покоя которых в среднем составлял $61,2 \pm 2$ мВ.

Результаты и их обсуждение

Исследования, проведенные на интактных β -клетках поджелудочной железы, показали, что аппликация глюкозы, глибенкламида, гликлазида и глипизид в концентрации от 1 до 20 мМ, что соответствует терапевтическому уровню, вызывает существенное уменьшение активности АТФ-зависимых K^+ -каналов (см. рисунок и таблицу). Уменьшение активности канала наступает очень быстро, достигая устойчивого состояния в течение 30 с, и сохраняется в течение всего времени аппликации вещества (см. рисунок). После отмывания активность каналов быстро восстанавливается до исходного уровня. Следует отметить более мед-



Оригинальная запись работы одиночного АТФ-чувствительного K^+ -канала β -клеток поджелудочной железы.

а: 1 — в изотоническом растворе; 2 — влияние глюкозы в концентрации 3 мМ; 3 — отмывание глюкозы; б: 1 — в изотоническом растворе; 2 — добавление глибенкламида в концентрации 20 мМ; 3 — отмывание глибенкламида; в: 1 — в изотоническом растворе; 2 — добавление гликлазида в концентрации 20 мМ; 3 — отмывание гликлазида; г: 1 — в изотоническом растворе; 2 — добавление глипизида в концентрации 20 мМ; 3 — отмывание глипизида.

ленное начало действия глибенкламида на снижение активности одиночных каналов, а также более медленное восстановление ее после отмывания препарата, что в итоге обеспечивает более сильное влияние его как гипогликемического препарата по сравнению с глипизидом или гликлазидом. Обращает на себя внимание также тот факт, что проводимость отдельных каналов не изменялась под влиянием применяемых нами веществ. При добавлении любого из анализируемых нами препаратов величина потенциала покоя снижалась на 10–25 мВ, что способствовало возникновению потенциала действия. Проведенный нами сравнительный анализ эффекта глюкозы и сульфаниламидов показал их сходное влияние на активность АТФ-зависимых K^+ -каналов. В наших исследованиях было показано специфическое действие сульфаниламидных препаратов на характер активности АТФ-зависимых K^+ -каналов, а именно на временной характер ее распределения. Обычно активность этих каналов проявляется пачечными разрядами стандартной амплитуды, чередующимися с паузами, которые длятся несколько секунд. Добавление любого из исследуемых препаратов вызывало уменьшение длительности пачки одновременно с увеличением интервала между пачками (см. таблицу). Аналогичный эффект наблюдали и после добавления глюкозы. Сравнительный анализ действия глюкозы, глибенкламида, гликлазида и глипизида на кинетику АТФ-зависимых K^+ -каналов показал, что время жизни пачки снижалось ($p < 0,01$), время закрытого состояния каналов многократно увеличивалось ($p < 0,01$), время открытого состояния канала в пачковом разряде снижалось ($p < 0,05$), время закрытого состояния внутри пачки уменьшалось по сравнению с исходным ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Показано, что добавление 3 мМ глюкозы (доза, наиболее часто встречающаяся в эксперименте) сокращает время жизни пачки более чем в 15 раз по сравнению с исходным, тогда как время закрытого состояния каналов увеличивалось на 76%, время открытого состояния внутри пачки сокращалось на 12%, а время закрытого состояния внутри пачки снижалось на 8%. Эти данные свидетельствуют о том, что уменьшение активности канала при действии глюкозы связано с сокращением длительности разрядов и увеличением продолжительности паузы между ними.

Аналогичные результаты были получены нами при введении глибенкламида, гликлазида и глипизида с небольшими вариациями. Из литературы известно, что вышеперечисленные препараты не влияют на другие каналы, обнаруженные в β -клетках [13, 19]. Применяемые нами препараты не вызывали значительных изменений кинетики, характеризующей работу канала в пачке, но увеличивали время между разрядами в несколько раз.

В свете полученных данных возникает вопрос об особенностях функционирования ионных каналов в β -клетках, полученных из островковой ткани животных с различной степенью повреждения поджелудочной железы и, следовательно, с разным количеством секретируемого инсулина. В нашей работе в культуре интактных островковых клеток концентрация инсулина в среде составляла $75 \pm 5,7$ мкЕД/мл, под влиянием глюкозы в концентрации 3 мМ уровень инсулина увеличился до $130 \pm 8,9$ мкЕД/мл, что свидетельствовало о функциональной активности этих клеток. Добавле-

ние стрептозотоцина в культуральную среду в концентрации 2 мМ снижало уровень инсулина до $27 \pm 3,1$ мкЕД/мл через 30 мин.

Исследования, проведенные на ослабленных β -клетках, показали, что АТФ-чувствительные K^+ -каналы этих клеток проявляли очень низкую функциональную активность.

Величина потенциала покоя оказалась сниженной на 10–25 мВ, и это снижение определялось степенью поражения β -клеток. Время закрытого состояния после воздействия на эти клетки глюкозы в концентрации 3 мМ увеличивалось и составляло 5–10 мин (в контроле эта величина составляла 2–5 мин). Удлинялся латентный период возникновения спайковой активности. Аналогичную картину наблюдали и после отмывания глюкозы — необходимо было 6–7 мин, чтобы вновь произошло открытие каналов и исчезла спайковая активность. В условиях воздействия глюкозы, глибенкламида, гликлазида и глипизида наиболее типичной реакцией исследуемых каналов было их полное закрытие. Однако в отличие от интактных клеток, когда концентрация применяемых препаратов для достижения эффекта колебалась от 1 до 20 мМ, для функционально ослабленных β -клеток необходимо было увеличить дозы препаратов в 2,5–3 раза. Уменьшение активности канала наступало значительно медленнее, чем в норме, достигая устойчивого состояния в течение 40–45 с, и длилось 14–15 мин. Отмывание клеток приводило к восстановлению активности этих каналов до исходного уровня, хотя этот процесс шел весьма инерционно.

Сравнительный анализ действия испытываемых нами сульфаниламидных препаратов на функционально ослабленные β -клетки, как и в случае с интактными β -клетками, показал, что глибенкламид является наиболее активным препаратом в плане стимуляции секреции инсулина. Наглядным подтверждением этого факта было более быстрое закрытие каналов, появление спайковой активности после воздействия глибенкламида по сравнению с действием гликлазида или глипизида.

Кинетические характеристики активности АТФ-зависимых K^+ -каналов функционально ослабленных β -клеток обычно не изменялись. Однако такие показатели, как время жизни пачки, время закрытого состояния между пачками, время открытого состояния внутри пачки, время закрытого состояния канала внутри пачки, при оценке действия сульфаниламидных препаратов были снижены по абсолютным величинам. Это свидетельствует о том, что в наших экспериментальных условиях ослабленные β -клетки, сохраняя свою специфическую ответную реакцию как на введение глюкозы, так и на аппликацию сульфаниламидных препаратов, тем не менее характеризуются более медленным закрытием АТФ-зависимых K^+ -каналов, а отмеченное удлинение латентного периода секреции инсулина — о том, что процесс приобретает более инерционный характер. Возможно, имеет место нарушение внутреннего метаболизма β -клеток, который является ответственным за проявление прямого фармакологического действия на процессы электрогенеза, приводящего к секреции инсулина β -клетками. Следует отметить также тот факт, что мы в своих исследованиях не показали прямое влияние стрептозотоцина на активность исследуемых нами ионных каналов. Это интересный момент в исследованиях, и мы планируем провести его изучение.

Известно, что добавление АТФ в культуру клеток очень быстро приводит к восстановлению активности АТФ-зависимых K^+ -каналов, которые являются стратегически важной точкой в реализации эффекта сульфаниламидных препаратов в цепи стимул—секреция [6, 7]. Эти каналы являются ответственными за проявление прямого фармакологического действия на процессы электрогенеза, приводящего к секреции инсулина β -клетками.

Исследование прямого действия ряда широко используемых в клинике гипогликемических сульфаниламидных препаратов на активность метаболически регулируемых АТФ-зависимых K^+ -ионных каналов плазматической мембраны β -клеток поджелудочной железы интактных животных показало, что действие глибенкламида, гликлазида и глипизида является специфическим и направлено главным образом на закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов. Эти результаты вносят свой вклад в изучение механизма действия сульфаниламидных препаратов, которые применяются при лечении диабета типа 2 [10, 13]. Особый интерес представляют собой данные литературы о том, что ни один из исследуемых сульфаниламидных препаратов не влияет на одиночные АТФ-независимые K^+ -каналы, которые также обнаружены в β -островковой ткани поджелудочной железы [11]. Таким образом, АТФ-зависимые K^+ -каналы являются стратегически важной точкой в реализации цепи стимул—секреция. Эти каналы ответственны за проявление прямого фармакологического действия на процессы электрогенеза, а также секрецию инсулина β -клетками. Наши данные вносят определенную ясность в вопрос о том, что секретогенный эффект сульфаниламидных пре-

Влияние глюкозы и сульфаниламидных препаратов на электрофизиологические показатели АТФ-зависимых K⁺-каналов интактных (I) и функционально ослабленных β-клеток под действием стрептозоцина (2 мМ, II)

Электрофизиологические показатели, мс	Серия опытов	Глюкоза			Глибенкламид			Гликламид			Глипизид		
		отмывание			отмывание			отмывание			отмывание		
		0	3 мМ	10 мМ	0	10 мМ	20 мМ	0	10 мМ	20 мМ	0	10 мМ	20 мМ
1	I	212 ± 19,1	16,4 ± 3,2	164,0 ± 12,0	320 ± 23,1	105,0 ± 9,2	280,0 ± 23,1	345,0 ± 27,1	139,0 ± 8,9	230,0 ± 13,2	270,0 ± 14,7	117,0 ± 6,9	235,0 ± 13,4
	II	181,0 ± 9,3	14,3 ± 0,9	160,0 ± 7,3	304,0 ± 17,4	83 ± 0,7	258,0 ± 12,7	310,0 ± 16,8	120,0 ± 6,8	218,0 ± 10,5	244,0 ± 11,8	82,0 ± 5,9	219,0 ± 11,8
2	I	29,1 ± 1,9	221,0 ± 15,9	60,0 ± 3,4	30,8 ± 2,0	860,0 ± 77,9	160,0 ± 14,7	46,0 ± 3,9	570,0 ± 60,1	53,5 ± 3,1	35,3 ± 2,4	713,0 ± 67,9	47,9 ± 3,1
	II	23,2 ± 1,6	192,0 ± 14,0	38,2 ± 2,3	25,8 ± 1,8	618,0 ± 59,7	98 ± 6,9	34,5 ± 2,7	480,0 ± 33,0	41,3 ± 2,6	29,4 ± 1,9	670,0 ± 60,2	38,9 ± 2,2
3	I	1,90 ± 0,17	1,50 ± 0,13	1,60 ± 0,22	1,80 ± 0,17	1,55 ± 0,06	1,60 ± 0,2	1,88 ± 0,18	1,63 ± 0,06	1,79 ± 0,11	1,75 ± 0,15	1,45 ± 0,09	1,63 ± 0,11
	II	1,81 ± 0,17	1,19 ± 0,11	1,70 ± 0,13	1,54 ± 0,06	1,32 ± 0,05	1,41 ± 0,02	1,68 ± 0,07	1,43 ± 0,06	1,72 ± 0,08	1,42 ± 0,11	1,23 ± 0,06	1,49 ± 0,08
4	I	0,48 ± 0,03	0,40 ± 0,03	0,44 ± 0,04	0,46 ± 0,2	0,42 ± 0,01	0,39 ± 0,04	0,56 ± 0,03	0,49 ± 0,02	0,48 ± 0,05	0,45 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,42 ± 0,02
	II	0,35 ± 0,02	0,29 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,39 ± 0,03	0,34 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,40 ± 0,01	0,42 ± 0,02	0,43 ± 0,03	0,38 ± 0,01	0,42 ± 0,04

Примечание. В графе "Электрофизиологические показатели" обозначены: I — среднее время пачки (burst); 2 — среднее время закрытого состояния; 3 — время открытого состояния внутри пачки; 4 — среднее время закрытого состояния внутри пачки; p — интактные клетки, p₁ — функционально ослабленные клетки; n = 11 (число исследованных клеток).

паратов нельзя объяснить только их гипогликемическим действием на уровне печени вследствие изменения обмена гликогена [18, 20]. Идея о ведущей роли АТФ-зависимых K⁺-каналов в процессе секреции инсулина β-клетками подтверждается также данными о том, что такие препараты, как гидрохлортиазид и фуросемид, будучи сульфаниламидными диуретиками, не влияют на активность АТФ-зависимых K⁺-каналов, проявляя гипергликемический эффект in vivo [15]. Обращает на себя внимание и тот факт, что действие исследуемых нами препаратов на АТФ-зависимые K⁺-каналы аналогично действию глюкозы.

Полученные нами результаты исследований активности АТФ-зависимых K⁺-каналов β-клеток, функционально ослабленных под влиянием стрептозоцина, а также их реакция на введение сульфаниламидных препаратов представляют особый интерес для терапии конкретного больного диабетом типа 2. Наши данные являются оригинальными и подтверждены работой К. Cosgrove и соавт. [8], проведенной аналогичным образом, но на β-клетках, которые получены от больных диабетом типа 2, погибших от сердечной недостаточности. Авторы показали, что только 27% островковых клеток у больных людей имели АТФ-зависимые K⁺-каналы в отличие от здоровых лиц, у которых эти каналы выявлены во всех β-клетках. Более того, даже те клетки, которые имели АТФ-зависимые K⁺-каналы, не проявляли ответной реакции на введение нуклеотидов и толбутамида — стимуляторов секреции инсулина.

Изучая вопрос о точке приложения действия гипогликемических сульфаниламидных препаратов в сопоставлении с аналогичными эффектами некоторых нуклеотидов типа АТФ или АДФ, важно решить ряд вопросов, касающихся наличия мест связывания на уровне ионных каналов, их качественной и количественной оценки. Представляется интересным также изучение корреляционной зависимости между динамикой снижения количества инсулина, секретируемого β-клетками, и изменением электрофизиологических характеристик состояния активности АТФ-зависимых K⁺-каналов в динамике, что и будет предметом наших дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Игнатъев Н. С., Балаболкин М. И. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 43–46.
2. Бабичев В. Н., Игнатъев Н. С., Балаболкин М. И. // Там же. — 1995. — Т. 41, № 5. — С. 28–30.
3. Мартынова Е. Р., Серебряков В. Н., Ольшанская А. А. и др. // Биол. мембраны. — 1993. — Т. 10, № 5. — С. 509–518.
4. Ammal C., Cosgrove K., James R. F. L. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. 1. — P. A.6. — N 13.
5. Ashcroft F. M. // Annu. Rev. Neurosci. — 1988. — Vol. 11. — P. 97–118.
6. Cook N. S. // N. I. P. S. — 1988. — Vol. 9. — P. 21–28.
7. Cook D., Ikeuchi M. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 416–421.
8. Cosgrove K. E., Chapman J. C., Shepherd R. M. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. 65.
9. De Fronzo R. A., Goodman A. M. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 9. — P. 541–549.
10. Dunnt M. J., Illot M. C., Petersen O. H. // J. Membr. Biol. — 1987. — Vol. 99. — P. 215–224.
11. Findlay J., Dunnt M. J., Petersen O. H. // Ibid. — 1986. — Vol. 83. — P. 169–175.
12. Gillis K. D., Gee W. M., Hammond A. et al. // Am. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257. — P. 1119–1127.
13. Henguin J. C., Meissner H. P. // Biochem. Pharmacol. — 1982. — Vol. 31. — P. 1407–1415.
14. Loubatieres A. // The Diabetic Pancreas / Eds B. W. Wolr, K. E. Wellmann. — London, 1997. — P. 489–515.
15. Misler S., Falke L. C., Gillis K., McDaniel M. L. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 7119–7123.
16. Petersen O. H., Findlay J. // Physiol. Rev. — 1987. — Vol. 67. — P. 1054–1116.
17. Restenbeck I., Dickel C., Winkel M., Grimmsmann T. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. 130.
18. Rorsman P., Berggren P. O., Bokvist K., Efendie S. // News Physiol. Sci. Am. Physiol. Soc. — 1990. — Vol. 5. — P. 143–147.
19. Schmid-Autarch H., de Weille J., Fosset M., Lazdunski M. // J. Biol. Chem. — 1987. — Vol. 262. — P. 15840–15844.
20. Tabcharani J. A., Misler S. // Biochim. Biophys. Acta. — 1989. — Vol. 982. — P. 62–72.
21. Westerlund J., Orsater H., Palm F. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. 1. — P. A.100. — N 389.

Поступила 21.09.01

◆ РЕДАКЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

© В. В. ФАДЕЕВ, 2002

В. В. Фадеев

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ В ОРИГИНАЛЬНЫХ РАБОТАХ И ИХ
СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Журнал "Проблемы эндокринологии" был основан в 1955 г. и, как это указывается в периодически публикуемых в журнале памятках "К сведению авторов", в нем издаются статьи по клинической и экспериментальной эндокринологии. На сегодняшний день журнал "Проблемы эндокринологии" фактически является основным печатным изданием российских эндокринологов. Такое положение журнала диктует необходимость поддержания высоких требований к выходящим в нем статьям.

До настоящего времени требования к оформлению статей, которые публиковались в разделе "К сведению авторов", излагались достаточно кратко. Так, требования к статистической обработке представляемых в редакцию статей фактически ограничивались фразой: "Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, результатом одного наблюдения или целой серии, привести пределы точности, надежности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье".

Как показывает практика научного редактирования поступающих в редакцию журнала статей, требований, приведенных в столь телеграфном варианте, недостаточно. Часть статей приходится возвращать авторам в связи с достаточно стандартными погрешностями в оформлении или представлении результатов.

В дальнейшем редакция журнала "Проблемы эндокринологии" планирует опубликовать более подробные требования к представляемым в журнал статьям. Они будут базироваться на положениях, принятых в международной медицинской научной литературе. В настоящее время более 500 научных журналов приняло 5-ю редакцию "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы", которые были разработаны "Международным комитетом редакторов медицинских журналов" [6].

Эта небольшая статья призвана обсудить наиболее типичные погрешности представления данных, с которыми постоянно приходится сталкиваться при научном редактировании. Мы не ставили перед собой цель разбирать принципы планирования эксперимента и статистической обработки результатов медико-биологических исследований. Наша цель — повышение методологического уровня статей и, таким образом, повышение престижа журнала. В этом плане наибольшее внимание необходимо обратить на статистическую обработку данных, которая, как об этом свидетельствует анализ многих работ, опубликованных в крупных отечественных журналах, представляет существенные проблемы [2–4].

В первую очередь хотелось бы остановиться на разделе "Материалы и методы", который должен присутствовать в любой оригинальной работе. Непременным компонентом этого раздела является описание конкретных методов статистической обработки (если речь не идет об описании серии клинических случаев). Широко используемые фразы типа: "Обработка производилась общепринятыми статистическими методами" — неприемлемы. Статистическая обработка является не вспомогательным, а основным инструментом, с помощью которого в медико-биологических исследованиях делаются те или иные предположения и выводы.

Следует учесть, что похожие названия могут иметь принципиально разные методы статистического анализа. Например, точный критерий Фишера может быть одно- и двусторонним, при анализе повторных изменений в одной и той же группе используется не привычный всем, а парный *t*-тест Стьюдента. Не говоря уже о том, что фраза типа "проводился корреляционный анализ" мало что говорит читателю, поскольку последний может подразумевать принципиально различные тесты: Пирсона, Спирмена и др.

Поскольку в большинстве случаев статистическая обработка не ограничивается использованием какого-либо одного метода, в разделе "Материалы и методы" рекомендуется поместить общее описание использованных тестов. Конкретные же методы статистического анализа целесообразно указывать по ходу изложения материала в разделе "Результаты". В большинстве же представляемых рукописей в тексте статьи присутствуют указания лишь на тот факт, что " $p < 0,05$ " или " $p < 0,01$ " и т. д.

Возвращаясь к разделу "Материалы и методы", отметим, что в нем целесообразно указать задачи, которые ставились при анализе данных, например [4] описание изучаемых показателей в группах (использована только описательная статистика); парные групповые сравнения; исследование связей двух или нескольких показателей; анализ дожития.

Если речь идет о проспективном клиническом исследовании, необходимо указать принципы разделения пациентов на группы, в частности, проводилась ли рандомизация, а если да, то каким методом. Далее, в случае контролируемого исследования, необходимо указать, проводился ли статистический анализ данных только тех больных, которые закончили лечение, или всех включенных в исследование, поскольку при значитель-

ной доле выбывших может существенно измениться сопоставимость групп [5].

Следует уделить особое внимание проблеме множественных сравнений [1]. Дело в том, что чем больше статистических сопоставлений проводится на одних и тех же данных, тем больше вероятность того, что значение " p " (вероятность справедливости нулевой гипотезы) может быть ошибочно принято за отражающее истинную биологическую закономерность. Наиболее типичной ошибкой являются попарные сравнения в рамках 3 групп и более с помощью *t*-теста Стьюдента (см. ниже). Следовательно, в разделе "Материалы и методы" целесообразно отметить, приводятся ли в работе все сопоставления, которые выполнены в ходе анализа данных. В случае попарных сравнений необходимо указать на соблюдение соответствующих поправок (например, поправка Бонферрони, критерий Ньюмена–Кейлса и др.).

В настоящее время для статистической обработки рекомендуется использовать общеизвестные статистические компьютерные программы, поскольку ручной подсчет и использование самостоятельного разработанных программ не обеспечивают должного уровня точности и воспроизводимости. Таким образом, в разделе "Материалы и методы" необходимо указать конкретный программный пакет и его производителя, например: Statistica ("StatSoft", США), SPSS ("SPSS Inc", США), STATGRAPHICS ("Manugistic Inc.", США) и т. д. Нередко удивляет упоминание авторами факта использования компьютерных программ наряду с ошибками в написании их названий ("Exell" или "STATGAF") и типичными некоррекциями в использовании статистических методов. Очевидно, что сам факт использования компьютера, во-первых, уже не повышает престижа работы, во-вторых, не страхует от ошибок и не может их нивелировать.

При описании лабораторных методов необходимо четко указать название коммерческих наборов для определения гормонов и привести нормативы гормональных показателей. Для инструментальных методов необходимо указать название и основные характеристики приборов (марку ультразвукового аппарата и т. д.).

Другой проблемой, на которой хотелось бы остановиться, является представление данных в разделе "Результаты".

Описание выборок медико-биологических исследований, как известно, зависит от характера распределения показателей. В большинстве направляемых в журнал работ данные представлены в виде " $X \pm x$ ". Что авторы понимают под этим, в большинстве случаев не указывается. Оказывается, что X — почти всегда — среднее арифметическое (M), а x — его стандартная ошибка (m).

При таком варианте изложения (если авторы все-таки указали на это) возникает ряд проблем. Во-первых, среднее арифметическое адекватно характеризует выборку только в случае распределения близкого к нормальному. Оценка же нормальности распределения производится и описывается в единичных случаях. Еще более проблематично использование для описания выборки стандартной ошибки средней, поскольку эти ошибки характеризуют само среднее арифметическое, но никак не разброс показателей в выборке (!), который наиболее интересен читателям. Другими словами, описание " $M \pm m$ " не позволяет читателям оценить однородность выборки. В случае нормального распределения однородность выборки характеризует стандартное отклонение SD .

Соблазн привести m вместо SD очевиден. Во-первых, m по определению (!) меньше SD , т. е. приводя m , автор "демонстрирует" большую однородность выборки. С другой стороны, автор может столкнуться с ситуацией, когда SD окажется больше M (данные, например, будут выглядеть как 45 ± 100 мл). Такая ситуация характерна для распределения, отличающегося от нормального. Не зная, как описывать такую выборку, авторы очень часто приводят " $M \pm m$ " и избегают заведомо некорректной ситуации.

По современным представлениям, большинство распределений медико-биологических показателей не являются нормальными. Особенно низка вероятность того, что нормальному распределению будут подчиняться показатели в малых выборках. Для описания распределений, не являющихся нормальными, используют медиану (Me) и интерквартильный размах, как правило, в виде 25-го и 75-го процентилей. Например: 45 (22,84) — Me , 22 — 25-й, а 84 — 75-й перцентиль.

Следует иметь в виду, что при округлении числовых данных в средних значениях (или медиане) принято приводить не более чем на 1 десятичный знак больше, чем в исходных данных, а в SD (или Mo) — не более чем на 2 знака больше, чем в исходных данных. Например, среднее артериальное давление должно описываться не как $80,8796 \pm 10,3321533$ мм рт. ст., а как $80,9 \pm 10,33$ мм рт. ст., а лучше даже $81 \pm 10,3$ мм рт. ст. (кроме того, очевидно, что сотые доли мм рт. ст. при обсуждении артериального давления абсолютно лишены клиническое значения).

Если число наблюдений в исследовании мало (менее 20—15), т. е. речь идет о малой выборке, использования описательной статистики следует избегать. Как это ни кажется абсурдным, но приходится сталкиваться со средним и стандартным отклонением по выборке из 3 значений. Конечно, теоретически среднее арифметическое и стандартное отклонение может быть рассчитано и для 2 значений, одно из которых 1, а другое 0, однако в любой из описанных ситуаций полученные показатели могут исказить представление о выборке. Таким образом, в малых выборках, которые анализируются достаточно часто, по возможности целесообразно приводить первичные данные.

Похожая ситуация возникает при использовании процентов. Проценты используют для наглядного сопоставления различных по объему выборок. Если объем выборки больше 100 наблюдений, рекомендуется указывать процент не более чем с одним десятичным знаком. Если объем выборки меньше 100, то проценты указываются только целыми числами.

Если выборка меньше 20, то проценты использовать нецелесообразно. В этой ситуации процент будет значительно больше, чем само число (получается описание типа: "50% больных выздоровели, а еще у 1 процесс приобрел хроническое течение"). При малых выборках приводятся только абсолютные числа наблюдений. В целом при использовании процентов необходимо указывать числители и знаменатели, с применением которых проценты вычислены: % (n/N) [4].

Задачей этой статьи является краткий разбор наиболее типичных неточностей, которые содержат статьи, направляемые в редакцию журнала. В большей степени эта статья ориентирована на то, чтобы заострить внимание авторов на таком важном аспекте, как представление данных и их статистическая обработка. Мы не будем здесь описывать плюсы и минусы тех или иных методов статистической обработки, но использование одного и наиболее излюбленного метода мы проанализируем. Речь идет о *t*-тесте Стьюдента.

Как показывает анализ отечественных публикаций [2], этот метод для проверки гипотез использует подавляющее большинство авторов. Фактически *t*-тест затмил собой все многообразие методов, которое может предложить статистика. Наряду с этим складывается ситуация, которую автор недавно переведенного на русский язык руководства по медицинской статистике С. Гланц [1] описывает следующим образом: "...Результаты многих биологических и медицинских работ основаны на неправильном использовании статистических методов и способны только ввести в заблуждение. Большинство ошибок связано с неправильным использованием критерия Стьюдента". Этим мы хотим подчеркнуть, что проблема носит в какой-то мере интернациональный характер. В одном из опросов врачей-исследователей выяснилось, что большая часть из них не знает, каковы условия использования этого столь популярного теста [2].

Итак, во-первых, *t*-тест используется только для сравнения количественных признаков, но не качественных (стандартная ситуация: в разделе "Материалы и методы" указано, что "для статистической обработки использовался *t*-тест". После этого в тексте статьи идет описание napодобие: "распространенность явления "А" в основной группе 80%, а контрольной — 10%; $p < 0,05$ ". Получается, что с помощью *t*-теста сравнивали качественные данные). Для сопоставления качественных признаков используют совершенно другие методы ("Хи-квадрат", точный критерий Фишера и др.).

Во-вторых, *t*-тест (как и все другие параметрические методы) может быть использован только для сравнения групп с нормальным распределением, т. е. перед использованием *t*-теста необходимо с помощью ряда тестов (Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка и др.) удостовериться в нормальности распределения в группах.

В-третьих, *t*-тест правомерно использовать при равенстве дисперсий в выборках, т. е. когда разброс данных в выборках примерно одинаков. Наконец, в-четвертых, *t*-тест предназначен для сравнения двух групп и не может (!) использоваться для попарного сравнения 3 групп и более (см. выше). В последней ситуации из параметрических тестов может быть использован дисперсионный анализ (ANOVA), непараметрическим аналогом которого является критерий Крускала—Уоллиса.

Эти достаточно жесткие ограничения в последние десятилетия делают все более популярным использование непараметрических тестов (критерии Манна—Уитни, Уилкоксона, Крускала—Уоллиса и др.). Эти тесты лишь немногим уступают по мощности параметрическим, но не требуют какого-либо типа распределения. Как показал анализ данных литературы, непараметрические методы в отечественных оригинальных работах используются очень редко [2].

В заключение хотелось бы остановиться на использовании в статьях статистических терминов. В упоминавшихся в начале этой статьи "Единых требованиях..." [6] в разделе "Статистика" указано: "Избегайте употребления статистических терминов, таких как "рандомизированный" (что

означает случайный способ отбора), "значимый", "корреляции" и "выборка", для обозначения нестатистических понятий".

В статьях, поступающих в редакцию, часто встречается либо использование статистических терминов (чаще "корреляция") вне какой-либо связи с проведенным статистическим анализом, либо подмена правильных статистических терминов теми, которые глобализуют простые статистические выкладки. Наиболее типичным примером последнего феномена является полное вытеснение термина "статистически значимый" различными вариантами слова "достоверный" или даже "высокодостоверный".

Совершенно очевидно, что если исследователю с помощью того или иного статистического метода удалось отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий между выборками с тем или иным уровнем значимости (например, всеми любимым $p < 0,05$), это свидетельствует лишь об одном: есть некое косвенное подтверждение того, что исследованные выборки различаются (т. е. не принадлежат к одной большой выборке) по исследованному показателю. Поскольку эти различия были подтверждены статистическими методами, они являются "статистически значимыми". Статистическая значимость различий не может свидетельствовать о неких достоверных клинических различиях и не несет никакой смысловой, в данном случае клинической нагрузки, т. е. наличие статистически значимых различий или статистически значимой корреляции не свидетельствует о прямой причинно-следственной, а особенно патогенетической связи явлений.

Причина, по которой русским эквивалентом английского термина "significance" стал термин не "статистически значимый", а "достоверный", во многом ясна. Часто авторы работ подсознательно или намеренно стремятся отождествить неслучайность выявленных различий (только об этом и свидетельствует "статистическая значимость") с некоей достоверностью, т. е. по сути с биологической или патогенетической закономерностью.

Некорректных вариантов использования авторами статей слова "достоверность" применительно к статистическому анализу очень много: "...достоверность определялась по критерию Стьюдента", "...высокая достоверная корреляционная связь...", "...высокодостоверное увеличение...", "...статистически достоверно большими были...", "...коэффициенты достоверно отличались друг от друга...". Иногда можно встретить откровенный набор слов napодобие: "Вероятность случайности различий соответствует достоверности".

Наиболее ярким примером попытки глобализации полученных данных является попытка полной подмены статистического контекста клиническим. Так, вместо термина "статистически значимые различия" можно встретить фразу "обнаружены статистически и клинически достоверные различия".

Замена термина "статистическая значимость" (2 слова обязательно вместе) на "достоверность" применительно к статистическому анализу неприемлема.

Примером того, как статистическое понятие некорректно применяется вне контекста статистического анализа, является использование терминов "корреляция" и "коррелирует". Очевидно, что в быту и в разговорной речи эти термины часто используют, чтобы просто обозначить взаимосвязь между явлениями. Такой вариант абсолютно неприемлем в научной литературе, поскольку термин "корреляция" имеет совершенно определенное значение, а сам корреляционный анализ является базовым методом проверки гипотез о взаимосвязи признаков в медико-биологических исследованиях. Например, авторы обнаружили, что некий феномен "А" встречается чаще в группе с более тяжелым течением какого-то заболевания. Далее, среди прочих рассуждений, используется фраза типа: "А" достоверно коррелирует с тяжестью заболевания". Корреляция может быть статистически значимая, при этом упоминать ее можно лишь на основании проведенного корреляционного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М., 1999.
2. Леонов В. П. // Междунаро. журн. мед. практики. — 1998. — № 4. — С. 7—12.
3. Леонов В. П. // Там же. — 1999. — № 4. — С. 7—19.
4. Реброва О. Ю. // Там же. — 2000. — № 4. — С. 43—45.
5. Флетчер Р., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. — М., 1998.
6. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 36—47.

Поступила 25.06.01