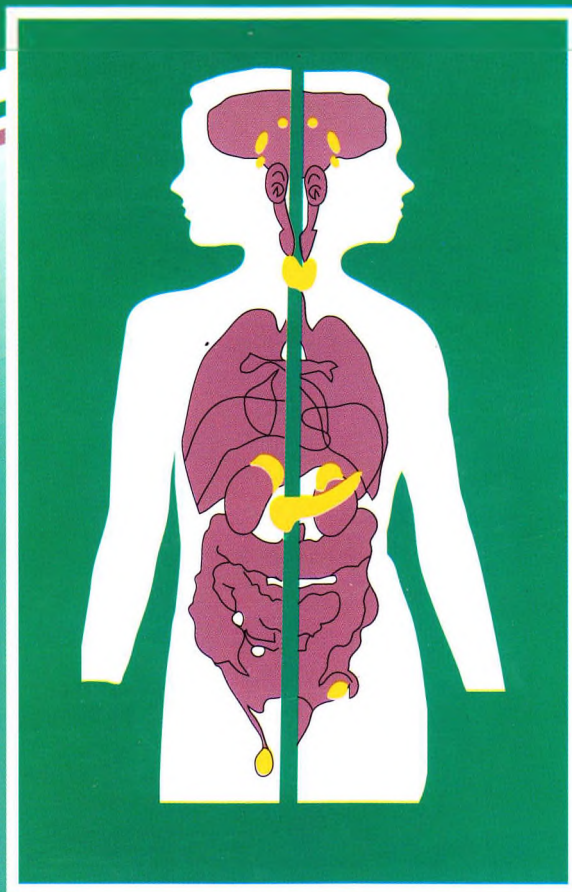




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5.2001
Том 47

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

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

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

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

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

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

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

Сдано в набор 08.06.2001.
Подписано в печать 13.07.2001.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Печ. л. 6,00 + 1,00 п. л. цв. вкл.
Усл. печ. л. 6,86.
Усл. кр.-отт. 11,76.
Уч.-изд. л. 9,13.
Заказ 103.

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. 47. 2001. № 5. 1—48.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2001

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 47

сентябрь—октябрь

5 • 2001

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)
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)
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 Д. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Дискуссия

- Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии 3
Велданова М. В. Проблемы дефицита йода с позиции врача 10

Клиническая эндокринология

- Дедов И. И., Фофанова О. В., Воронцов А. В., Владимиров В. П., Петеркова В. А. Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике 13
Бабарина М. Б., Марова Е. И., Кеда Ю. М., Крюкова И. В., Крайнова С. И. Соматотропная функция гипофиза и показатели аутоиммунитета при синдроме первичного "пустого" турецкого седла 18
Берштейн Л. М., Гамаюнова В. Б., Цырлина Е. В., Манихас О. С., Адлеркрейтц Х. Влияние заместительной терапии эстрогенами на экскрецию фитоэстрогенов 21
Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Тодуа Т. Н., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. Секреция альдостерона при болезни Иценко—Кушинга и его роль в развитии гипертензии. 24
Шилин Д. Е. Узловая патология щитовидной железы у детей и подростков в йоддефицитных регионах радиационного контроля (по данным ультразвукового скрининга в Центральном Федеральном округе России) 28

В помощь практическому врачу

- Доборджгинидзе Л. М., Грацианский Н. А. Особенности диабетической дислипидемии и пути ее коррекции: эффект статинов 35

Заметки из практики

- Шевчук В. В. Случай несахарного диабета, протекающего с явлениями эпилепсии 40

Экспериментальная эндокринология

- Запорожан В. Н., Гоженко А. И., Доломатов С. И. Влияние физико-химических факторов *in vitro* на гормондепонирующую способность эритроцитов человека 41
Телушкин П. К., Ноздрачев А. Д., Потанов П. П. Активность ферментов дезаминирования в мозге крыс в восстановительном периоде после инсулиновой гипокликемии 43

- Нам пишут 45

Рецензия

- Калинин А. П. "Нейроэндокринология." Под ред. Е. И. Маровой 47

Юбилей

- Кандрор В. И. (к 70-летию со дня рождения) 48

CONTENTS

Discussion

- Kandror V. I. Molecular genetic aspects of thyroid disease 3
Veldanova M. V. Problems of iodine deficiency from physician's viewpoint 10

Clinical Endocrinology

- Dedov I. I., Fofanova O. V., Vorontsov A. V., Vladimirova V. P., Peterkova V. A. The triad of adenohipophyseal and pituitary pedicle hypoplasia and neurohypophyseal ectopy. MR tomographic diagnosis 13
Babarina M. B., Marova Ye. I., Keda Yu. M., Kryukova I. V., Krainova S. I. Pituitary somatotrophic function and autoimmunity parameters in the primary "empty" sella turcica syndrome 18
Bernstein L. M., Gamayunova V. B., Tsyrlina Ye. V., Manikhas O. S., Adlerkreutz H. Effect of substitute estrogen therapy on phytoestrogen excretion 21
Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Todua T. N., Rozhinskaya L. Ya., Marova Ye. I. Aldosterone secretion in Icenko-Cushing disease and its role in the development of hypertension 24
Shilin D. Ye. Nodular thyroid disease in children and adolescents in iodine deficient radiation monitoring regions (data of ultrasonic screening in the Central Federal Region of Russia) 28

Guidelines for Practitioner

- Dobordzhginidze L. M., Gratsiansky N. A. Diabetic dyslipidemia and approaches to its correction: effect of statins 35

Clinical Notes

- Shevchuk V. V. A case with diabetes insipidus with symptoms of epilepsy 40

Experimental Endocrinology

- Zaporozhan V. N., Gozhenko A. I., Dolomatov S. I. Effects of *in vitro* physicochemical factors on hormone-depositing capacity of human erythrocytes 41
Telushkin P. K., Nozdrachev A. D., Potapov P. P. Activity of deamination enzymes in the rat brain during recovery after insulin hypoglycemia 43

Letters from Our Readers

Book Review

- Kalinin A. P. Neuroendocrinology. Ed. by Ye. I. Marova 47

Anniversary

- V. I. Kandror (on the occasion of his 70th birthday) 48

Уважаемые читатели!

Редколлегия журнала предполагает посвятить № 2 2002 г. обзорным статьям.

◆ ДИСКУССИЯ

Публикация статьи проф. В. И. Кандрора в рубрике "Дискуссия" имеет целью привлечь внимание тиреодологов еще к одному важнейшему аспекту патогенеза нарушений функции щитовидной железы, не связанных ни с дефицитом йода, или с па-

тологией иммунной системы. Даже беглое знакомство с современными успехами в выяснении молекулярно-генетических причин тиреоидных заболеваний может существенно повысить уровень практической деятельности врачей-эндокринологов.

© В. И. КАНДРОР, 2001

УДК 616.441-092

В. И. Кандрор

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

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

С функциональной точки зрения любая патология щитовидной железы укладывается в рамки двух состояний: гипо- и гипертиреоз. Несмотря на разнообразие причин и механизмов развития этих состояний, используемые в настоящее время принципы их коррекции практически не зависят от их патогенеза и сводятся либо к заместительной гормональной терапии (при гипотиреозе), либо к медикаментозному, лучевому или хирургическому подавлению активности щитовидной железы (при гипертиреозе). Однако в грядущем веке генной терапии знание характера и роли генетических причин заболеваний щитовидной железы может коренным образом изменить подходы к их лечению.

Наиболее распространенная в настоящее время тиреоидная патология, как известно, не связана с генетическими факторами, а обусловлена недостаточным снабжением организма йодом (так называемые йоддефицитные заболевания — ЙДЗ). ЙДЗ имеют наибольшие шансы на быструю ликвидацию, требующую главным образом организационных мероприятий, предусмотренных международными и национальными программами.

Проф. Э. П. Касаткина в предыдущем номере журнала совершенно справедливо и своевременно заострила проблему существования "зобной эндемии" на фоне нормального потребления населением йода, нормальной йодурии и отсутствия эффекта йодной профилактики. Вместе с тем нельзя исключить, что "экопатогены" во многих случаях просто препятствуют адекватной утилизации щитовидной железой йода, поступающего в организм в достаточных количествах, действуя, например, на уровне мембранного натриййодидного симпортера. Понятно, что в таких условиях ни потребление йода, ни йодурия не отражают реального поступления йода в щитовидную железу, а зоб по сути дела остается "йоддефицитным", хотя и не поддающимся коррекции препаратами йода. Однако в этой проблеме существует и более принципиальный вопрос. Следует ли назначать тироксин пациентам с эндемическим нетоксическим зобом в тех случаях (вероятно, нередких), когда у них отсутствует повышение уровня ТТГ и, следовательно, причину гиперплазии тироцитов можно усматривать в

действии иных факторов? Является ли одно наличие зоба в отсутствие лабораторных или клинических признаков гипотиреоза основанием для назначения небезразличной для организма гормональной терапии? Ответ на этот вопрос неочевиден.

Как бы то ни было, в будущем (пусть и достаточно отдаленном) должен возрасти удельный вес тех заболеваний, в патогенезе которых значительную, если не основную роль играют эндогенные факторы.

К наиболее частым формам патологии последней группы относятся и так называемые аутоиммунные заболевания щитовидной железы — хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) и диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова). Известные ассоциации этих заболеваний с определенными генами главного комплекса гистосовместимости свидетельствуют о существенной роли генетического компонента в их патогенезе. Несмотря на относительную слабость и вариабельность таких ассоциаций, само их различие у представителей разных этносов (например, болезнь Грейвса у белого населения ассоциируется с HLA-D3 и HLA-B8, у афроамериканцев — с HLA-B17, а у японцев — с HLA-B35) свидетельствует о глубинной связи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с генетическими особенностями организма. Ассоциации с системой HLA указывают также на то, что генетический компонент патогенеза этих заболеваний по сути является иммуногенетическим, т. е. связанным с состоянием тех генов, которые кодируют направленность и выраженность иммунных реакций.

Диагностические и терапевтические аспекты одного из аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, а именно хронического лимфоцитарного тиреоидита (Хашимото), подробно рассмотрены в опубликованной в предыдущем номере журнала статье В. В. Фадеева, Г. А. Мельниченко и Г. А. Герасимова. Авторам невозможно отказать в строгой логике и яркости изложения своей позиции. В статье подчеркивается отсутствие реальных средств и главное — целей лечения тиреоидита у больных без признаков хотя бы субклинического гипотиреоза.

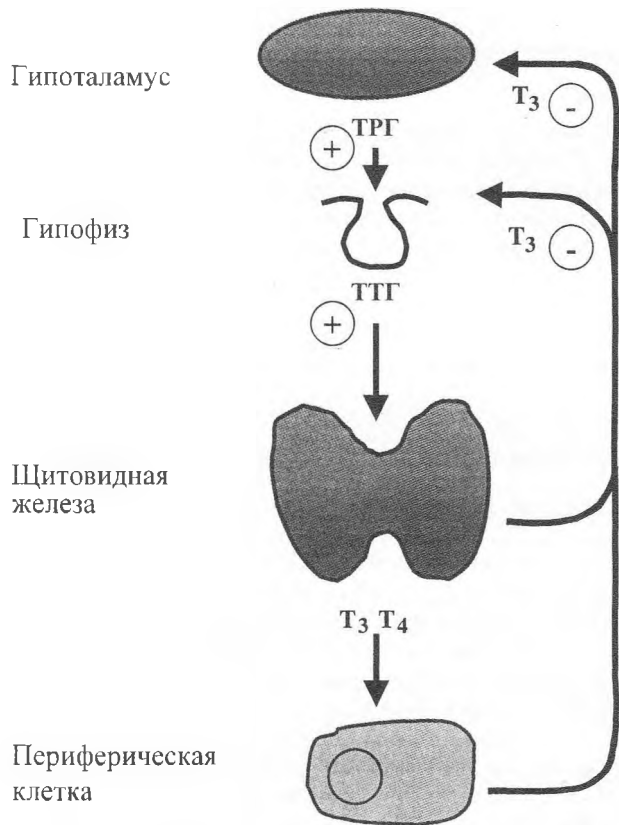


Рис. 1. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось. Гипоталамический тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) повышает продукцию и секрецию гипофизарного ТТГ, который стимулирует синтез тиреоидных гормонов в фолликулярных клетках щитовидной железы. Тиреоидные гормоны действуют на многие гены-мишени периферических клеток через ядерные рецепторы, регулирующие транскрипцию. Т₃ контролирует продукцию ТТГ и ТРГ по механизму отрицательной обратной связи.

Бесперспективность, психологическая и экономическая нецелесообразность гормональной терапии в таких случаях, по-видимому, доказаны многолетней практикой. Однако, поскольку антитиреоидные антитела и эхографические сдвиги коррелируют с выявляемыми при биопсии морфологическими признаками тиреоидита (не гипотиреоза!), а тиреоидит (пусть далеко не быстро) все же приводит к гипотиреозу, вряд ли можно отрицать целесообразность регистрации этих признаков для формирования групп риска, требующих в ряде случаев особенно пристального внимания врача. Полемическая заостренность статьи опытных клиницистов, по-видимому, не направлена и против необходимости чисто исследовательской работы в области механизмов (в том числе гуморальных) развития аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Во многих случаях патология щитовидной железы и нарушения тиреоидного статуса организма обусловлены генетическими нарушениями не в системе иммунитета, а в самой гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе. Будучи врожденными, эти формы тиреоидной патологии должны, очевидно, занимать особенно важное место в структуре заболеваний щитовидной железы у детей. В основе врожденного гипо- или гипертирео-

за, если только речь не идет о зобной эндемии или трансплацентарном переносе антитиреоидных аутоантител, могут лежать генетические дефекты на любом уровне организации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (рис. 1), начиная с факторов, контролирующих синтез и секрецию гипоталамического ТРГ, и кончая факторами, регулирующими периферические эффекты тиреоидных гормонов.

Изолированная недостаточность ТРГ в отсутствие явных деструктивных повреждений гипоталамуса обнаруживается лишь в немногих случаях центрального гипотиреоза (гипоталамический, или третичный гипотиреоз). Ген ТРГ (вернее, его прогормона) локализован на хромосоме 3 и его молекулярный дефект в таких случаях остается неизвестным. Изолированная недостаточность ТРГ, проявляющаяся низким базальным уровнем ТТГ, возрастающим после введения экзогенного рилизинг-гормона, наследуется аутосомно-рецессивно. Описан также случай центрального гипотиреоза, обусловленного инактивирующей мутацией гипофизарного рецептора ТРГ. Ген, кодирующий этот рецептор, расположен на длинном плече хромосомы 8. Интересно, что больной мальчик оказался так называемой компаунд-гетерозиготой по мутациям этого рецептора. Это означает, что каждый из родителей был носителем разных мутаций гена рецептора ТРГ. При данной патологии (в отличие от предыдущей) исходно низкий уровень ТТГ не возрастал после введения экзогенного ТРГ.

Вторичный (гипофизарный) гипотиреоз может быть связан не только с дефектом гена рецептора ТРГ, но и с нарушением активности гена, кодирующего сам тиреотропный гормон гипофиза (его β -субъединицу). Это чаще наблюдается в сочетании с недостаточностью других аденогипофизарных гормонов (пангипопитуитаризм) и связано, по-видимому, с мутациями одного из специфичных для гипофиза факторов транскрипции — Pit-1.

Белок Pit-1 (мол. масса 33 кД) кодируется геном, расположенным на коротком плече хромосомы 3. Он регулирует экспрессию не только β -субъединицы ТТГ, но и гормона роста и пролактина, а также развитие тирео-, сомато- и лактотрофов. В промоторах генов этих гормонов имеются участки, связывающие Pit-1. В настоящее время у человека выявлены различные мутации гена этого фактора. Одни из них приводят к синтезу белка, лишенного способности взаимодействовать с ДНК, и наследуются аутосомно-рецессивно. Другие затрагивают лишь так называемый трансактивационный домен Pit-1. В таких случаях фактор транскрипции, хотя и связывается с ДНК, но не активирует гены. Эти мутации наследуются аутосомно-доминантно и характеризуются так называемым доминантно-негативным эффектом (ингибирование мутантным белком функции продукта нормального аллеля). Недостаточность Pit-1 у женщин может сопровождаться отсутствием послеродовой лактации (вследствие дефицита пролактина), а у плода — тяжелым гипотиреозом с задержкой развития дыхательной, сердечно-сосудистой и костной систем.

Изолированный вторичный гипотиреоз, связанный с аутосомно-рецессивными мутациями гена β -

субъединицы ТТГ, встречается реже. В таких случаях находили замену глицина-29 на аланин в высококонсервативном участке β -субъединицы ТТГ, который необходим для ее димеризации с α -субъединицей. Кретинизм описан только у гомозиготных носителей данной мутации. При изолированном вторичном гипотиреозе наблюдался также синтез укороченной β -субъединицы ТТГ, состоящей только из 11 первых аминокислот. Мутантные пептиды и в этом случае не димеризовались с α -субъединицей, а в крови больных ТТГ не определялся. Как и при инактивирующих мутациях рецептора ТРГ, низкий базальный уровень ТТГ у таких больных после введения ТРГ не возрастает.

В β -субъединице ТТГ обнаружена и замена цистеина 105 на валин, что приводило к отсутствию дисульфидного мостика между цистеинами 105 и 19 и полностью лишало гормон биологической активности. Лигандные методы тем не менее позволяют обнаружить ТТГ в крови таких больных.

Na/I симпортер

Рис. 2. Синтез тиреоидной пероксидазы; T_2 — тиреоглобулин; PKA — протеинкиназа А; PIP_2 — фосфатидилинозитол-2-фосфат; IP_3 — инозитол-1,4,5-трифосфат; $Diacylglycerol$ — диацилглицерол; $IRF-1$ — интерферон-1.

Большое внимание в настоящее время привлекают те случаи первичного гипер- или гипотиреоза, которые связаны с мутациями гена рецептора ТТГ, расположенного в базальной мембране фол-

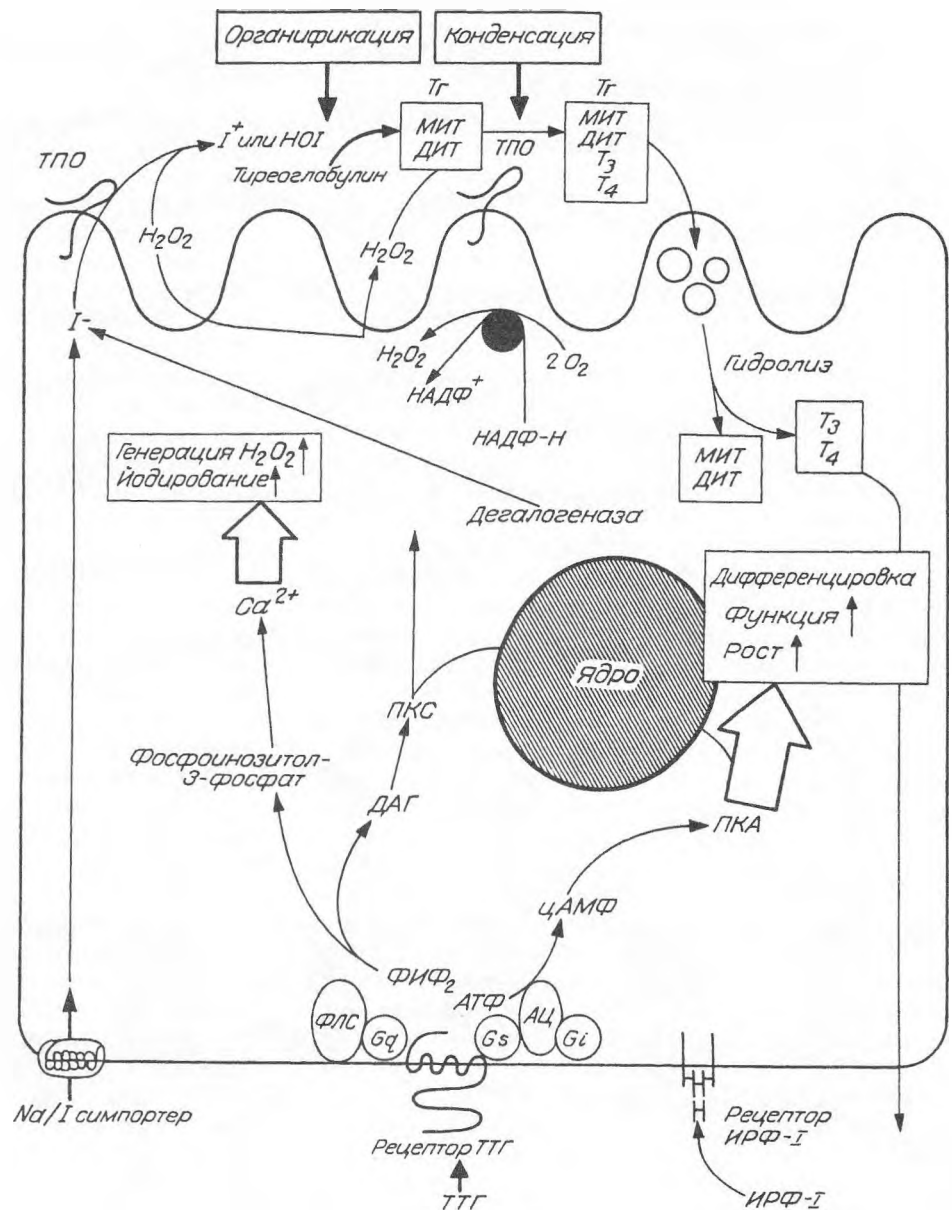


Рис. 2. Синтез тиреоидных гормонов в фолликулярной клетке. *ТПО* — тиреоидная пероксидаза; *Тг* — тиреоглобулин; *МИТ, ДИТ* — моно- и дийодотиронин; *АЦ* — аденилатциклаза; *ПКА* — протеинкиназа А; *ПКС* — протеинкиназа С; *ФЛС* — фосфолипаза С; *ФИФ*, — фосфоинозитол-2-фосфат; *Gs, Gi, Gq* — регулируемые гуаниловыми нуклеотидами белки, сопряженные с рецептором ТТГ; *цАМФ* — циклический аденозинмонофосфат; *ДАГ* — диацилглицерол; *ИРФ-1* — инсулиноподобный фактор роста I.

ликулярных клеток щитовидной железы, и мутациями G-белков, сопрягающих рецептор с аденилатциклазой и другими путями внутриклеточной трансдукции гормонального сигнала.

Рецептор ТТГ состоит из 744 аминокислотных остатков и принадлежит к семейству белков, обладающих семью трансмембранными доменами и крупным N-концевым внеклеточным фрагментом, который связывает гормональный лиганд. Ген этого рецептора, насчитывающий 10 экзонов, локализован в длинном плече хромосомы 14. Рецепторный белок сопряжен не только с тем стимуляторным G-белком клеточной мембраны, который связан с аденилатциклазным каскадом, формирующим основной путь внутриклеточной передачи

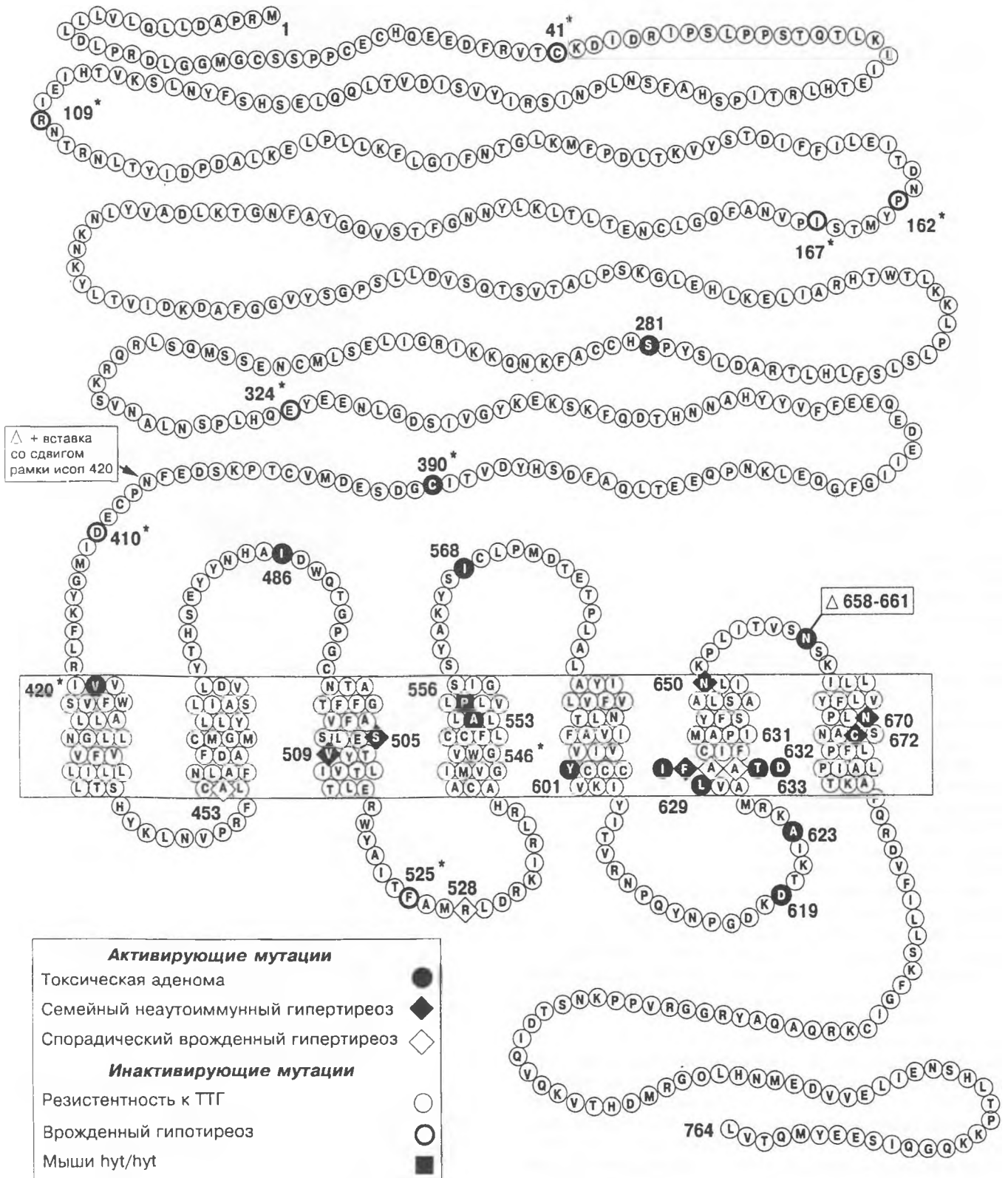


Рис. 3. Рецептор ТТГ, принадлежащий к семейству сопряженных с G-белком рецепторов с семью трансмембранными доменами. Спонтанные активирующие мутации приводят к усилению роста и функции щитовидной железы, обуславливая развитие неаутоиммунного гипертиреоза. Инактивирующие мутации сопровождаются компенсированными или манифестным гипотиреозом. Звездочкой отмечены компаунд-гетерозиготные мутации. Аминокислоты указаны в однобуквенном коде.

сигнала к росту и функции тироцитов, но и с другим G-белком (Gq), через который осуществляется активация инозитолполифосфатного пути (рис. 2).

Относительно недавно в рецепторах этого семейства были обнаружены мутации, приводящие к так называемой конститутивной активации рецеп-

тора (т. е. активации, не требующей его взаимодействия с лигандом). Активирующие мутации рецептора ТТГ служат, по-видимому, причиной большинства случаев узлового токсического зоба. В клетках таких аденом увеличено содержание цАМФ, а иногда и активность фосфолипазы С. Активирующие мутации рецептора ТТГ (рис. 3) обуславливают неаутоиммунный семейный гипертиреоз, характеризующийся не узловым, а диффузным зобом в отсутствие экзофтальма, антитиреоидных антител и лимфоидной инфильтрации щитовидной железы. Клиническая экспрессия таких мутаций (например, срок начала заболевания) зависит от экзогенных факторов, в частности от потребления йода. Активирующие мутации рецептора ТТГ наследуются доминантным способом. Выяснение этой причины гипертиреоза имеет важное клиническое значение, поскольку такие больные обычно нуждаются в более радикальных способах лечения.

В рецепторе ТТГ обнаружены не только активирующие, но и инактивирующие мутации. Они могут определять отдельные случаи гипоплазии щитовидной железы и врожденного гипотиреоза с высоким уровнем ТТГ в крови. Описанные больные являлись компаунд-гетерозиготами. От отца они наследовали замену аспарагина-167 на изолейцин во внеклеточном домене рецептора, а от матери — замену пролина-162 на аланин в том же домене.

В основе усиления или торможения продукции тиреоидных гормонов, как уже упоминалось, могут лежать мутации не только самого рецептора ТТГ, но субъединиц сопрягающих G-белков. Так, мутация гена α -субъединицы стимуляторного G-белка (называемого *gsp* и расположенного в длинном плече хромосомы 20) приводит к конститутивной активации аденилатциклазы и соответственно к усилению функции и пролиферации тироцитов. Мутации гена *gsp* с разной частотой выявляются при аденомах и дифференцированном раке щитовидной железы. Чаще всего такие мутации затрагивают аргинин-201 и глутамин-227 в молекуле α -субъединицы G-белка. В результате нарушается гидролиз ГТФ и аденилатциклаза постоянно находится в активированном состоянии. Поскольку через α -субъединицу стимуляторных G-белков передаются сигналы многих регуляторных пептидов, неудивительно, что аналогичные мутации обнаруживаются почти у 40% больных с соматотропиномой, а также со многими другими синдромами, для которых характерна активация тех или иных эндокринных желез. Напротив, при инактивирующих мутациях α -субъединицы или снижении ее экспрессии в клетках имеет место множественная резистентность к гормонам, в том числе и к ТТГ.

Наибольшее число случаев врожденного гипотиреоза связано с мутациями ферментов, непосредственно участвующих в процессе синтеза тиреоидных гормонов (см. рис. 2). Этот процесс можно разделить на ряд этапов, начав, например, с транспорта йодида в клетки щитовидной железы.

В литературе описано более 20 случаев нарушения этого этапа тиреоидного гормонапоэза. Примерно в половине из них установлен положительный семейный анамнез, а 1/4 этих случаев прихо-

дится на потомков близкородственных браков. Клинические проявления включают в себя зоб, первичный гипотиреоз и сниженное поглощение радиоактивного йода щитовидной железой. Слюнные железы в таких случаях также не накапливают йод. Недавнее клонирование гена, кодирующего натриййодидный симпортер, должно способствовать выяснению молекулярных дефектов у этих больных. У человека ген натриййодидного симпортера локализован в коротком плече хромосомы 19. У одного из больных найдена гомозиготная мутация симпортера: замена треонина-354 на пролин.

Интересно, что в сыворотке больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы обнаруживаются антитела к натриййодидному симпортеру. Поэтому данный белок следует причислить к списку тиреоидных аутоантигенов, среди которых до последнего времени известны в основном лишь ТПО, тиреоглобулин и рецептор ТТГ.

Нарушения синтеза тиреоидных гормонов принято разделять на дефекты органификации йода и дефекты конденсации йодтирозинов в молекуле тиреоглобулина. Это деление весьма относительно, поскольку на обоих этапах участвуют одни и те же ферменты и кофакторы: ТПО, тиреоглобулин и система генерации H_2O_2 .

Ген, кодирующий ТПО, расположен на хромосоме 2 и содержит 17 экзонов. Сам фермент локализуется в апикальной мембране тироцитов и его каталитический центр обращен в просвет фолликула. Именно дефекты ТПО (так называемого микросомального антигена) являются самой частой причиной врожденных нарушений синтеза тиреоидных гормонов. Первая мутация ТПО была обнаружена у мальчика с врожденным зобом, гипотиреозом и нарушением органификации йода. В этом случае в 3-м экзоне гена имелась гомозиготная дупликация 4 пар оснований, что вызывало сдвиг рамки считывания и обуславливало замену аминокислот в срединной части белка без укорочения его С-концевого фрагмента. В семьях с полным нарушением органификации йода выявлены и другие мутации гена ТПО: вставки, дупликации и точковые мутации, ведущие к появлению преждевременных стоп-кадров и изменению сплайсинга первичного транскрипта. В 4 из 9 обследованных семей больные были гомозиготами, а в 5 — компаунд-гетерозиготами по этим мутациям.

Недавно был клонирован и ген так называемого синдрома Пендред (сочетание глухонемоты и зоба при положительной пробе с перхлоратом). Этот ген, расположенный в длинном плече хромосомы 7, по всей вероятности, кодирует транспортер сульфата, пендрин, который экспрессируется не только в щитовидной железе, но и в улитке. По-видимому, пендрин контролирует синтез как ТПО, так и факторов, участвующих в развитии улитки, и его мутации определяют случаи одновременного дефекта и синтеза тиреоидных гормонов.

Йодирование тиреоглобулина и конденсации йодтирозинов в его молекуле требуют продукции перекиси водорода. Однако НАДФ-зависимая оксидоредуктаза, катализирующая этот процесс, изучена недостаточно. Описано несколько случаев эутиреоидного зоба с дефектом органификации йода,

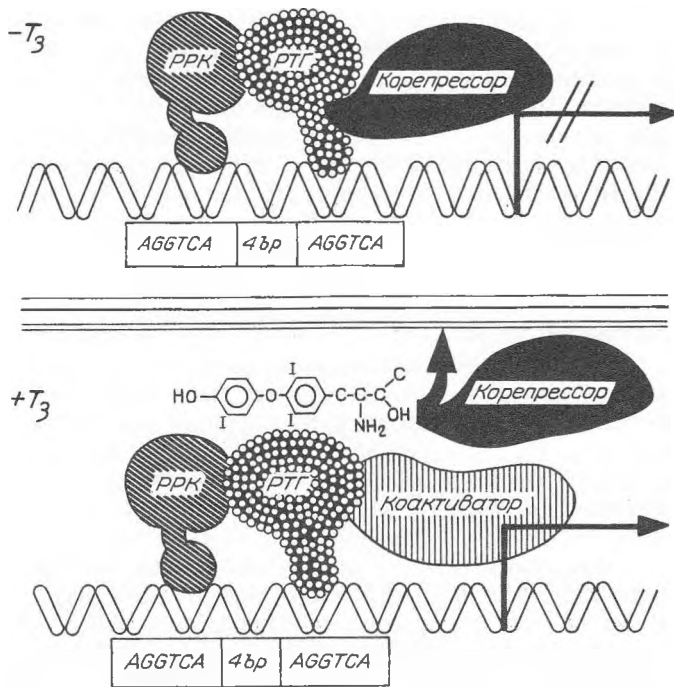


Рис. 4. Схема позитивной регуляции гена T_3 . В отсутствие T_3 корепрессоры взаимодействуют с гомо- или гетеродимерным рецептором тиреоидных гормонов (РТГ) и "гасят" транскрипцию. T_3 вытесняет корепрессоры из связи с РТГ и вызывает присоединение к нему коактиваторов и факторов аппарата базальной транскрипции, приводя к инициации транскрипции гена. РРК — рецептор ретиноевых кислот, образующих димер с РТГ. Показана нуклеотидная структура "полусайтов", разделенных четырьмя парами оснований (bp), формирующих "T₃-чувствительный элемент" ДНК.

в которых имело место нарушение генерации H_2O_2 . Добавление H_2O_2 -генерирующей системы к гомогенатам тиреоидной ткани таких больных *in vitro* восстанавливало органификацию йодида.

Субстратом реакций органификации и конденсации является тиреоглобулин. Его ген — один из самых крупных генов млекопитающих — картирован в длинном плече хромосомы 8. Промотор этого гена содержит элементы, связывающие специфичные для щитовидной железы факторы транскрипции, а также так называемый цАМФ-чувствительный элемент ДНК. В тиреоглобулине присутствуют 67 тирозильных остатков, но сайтами гормоногенеза служат лишь немногие из них, расположенные на N- и C-концевых фрагментах молекулы белка. При полном гидролизе 1 молекулы йодированного тиреоглобулина обнаруживаются не более 4 молекул йодтиронинов.

У больных со структурными дефектами тиреоглобулина имеется зоб на фоне явного или субклинического гипотиреоза и повышенного поглощения радиоактивного йода щитовидной железой. В большинстве случаев удается получить указания на близкородственные браки в семьях таких больных. Эти нарушения выявляются с частотой 1 на 40 000 новорожденных. При дефиците тиреоглобулина йодируются альбумин и другие белки. Поэтому присутствие аномальных йодпротеинов в ткани щитовидной железы и сыворотке больных имеет диагностическое значение.

Идентификацию молекулярных дефектов затрудняют огромные размеры гена тиреоглобулина (более 300 тыс. пар оснований). К настоящему времени у людей с врожденным семейным зобом обнаружена делеция экзона 4, приводящая к потере одного из сайтов гормоногенеза (тирозина-130) в молекуле белка, а также точечная мутация (в позиции 1510), обуславливающая появление преждевременного стоп-кодона. Такого рода мутации принято относить к качественным дефектам тиреоглобулина. Однако не исключена возможность и количественных его дефектов, связанных с мутациями одного из тиреоидспецифичных факторов транскрипции.

Этот фактор (так называемый TTF-1) представляет собой ядерный белок с мол. массой 38 кД, который необходим для развития щитовидной железы и стимулирует транскрипцию гена тиреоглобулина и (в меньшей степени) гена ТПО. У человека ген TTF-1 локализован в длинном плече хромосомы 14. У мышей нокаут этого гена приводит к нарушению развития щитовидной железы, а также мозга и легких. Уровень тиреоглобулиновой мРНК в щитовидной железе при этом резко снижается. Среди больных с врожденным гипотиреозом мутаций гена TTF-1, равно как и генов других тиреоидспецифичных факторов транскрипции (TTF-2 и PAX-8, которые обладают большим сродством к промотору гена ТПО, чем к промотору гена тиреоглобулина), пока не обнаружено.

При гидролизе тиреоглобулина в клетках щитовидной железы образуются не только йодтиронины, но и гораздо большее количество йодтирозинов. Под действием интратиреоидной дегалогеназы эти соединения отщепляют йод, который вновь используется для синтеза тиреоидных гормонов. Нарушение дегалогеназной системы сопровождается потерей больших количеств МИТ и ДИТ, а следовательно, и йода с мочой. При недостаточном поступлении йода в организм это может приводить к развитию гипотиреоза и зоба. Такое состояние, наследуемое аутосомно-рецессивно, диагностируют с помощью введения меченого ДИТ, который у больных появляется в моче в неизмененном виде. Ген интратиреоидной дегалогеназы пока не клонирован.

В периферической крови тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) присутствуют в основном в связанном с белками виде. В литературе описано множество молекулярных дефектов тироксинсвязывающего глобулина, транстиретина (тироксинсвязывающего преальбумина) и альбумина, сопровождающихся изменением количества или связывающих свойств этих белков и искажением результатов многих тиреоидных тестов. Однако при сохранении обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе нарушение соотношений между свободными и связанными формами тиреоидных гормонов (обусловленное различными мутациями генов транспортных белков), хотя и порождает сложные диагностические проблемы, должно иметь транзиторный характер и не приводить к развитию гипо- или гипертиреоза. Поэтому такие нарушения выходят за рамки обсуждаемой проблемы.

Известно, что тканевые рецепторы тиреоидных гормонов обладают гораздо большим сродством к T_3 , чем к T_4 , и нарушение периферического дейодирования T_4 может обуславливать изменения тиреоидного статуса организма. T_4 подвергается на периферии либо 5'-монойодированию с образованием активного T_3 , либо 5-монойодированию с образованием неактивного, реверсивного T_3 (rT_3). В первом процессе принимают участие селенсодержащие монойодиназы двух типов. 5'-Дейодиназа типа I экспрессируется в печени, мышцах, почках и коже, а фермент типа II — в аденогипофизе, мозге, бурой жировой ткани и особенно в самой щитовидной железе. Дейодиназа типа III катализирует превращение T_4 и T_3 только в неактивные метаболиты. Большие количества этого фермента присутствуют в плаценте, где он регулирует уровень тиреоидных гормонов в крови плода.

Дефекты периферического дейодирования этих гормонов встречаются, по-видимому, достаточно редко. У представителей последовательных поколений нескольких семей обнаружен гипертиреоз на фоне высоких концентраций T_4 и T_3 в крови без снижения уровня ТТГ. Какие-либо признаки гипофизарной патологии при этом отсутствовали. Предполагается, что в таких случаях имеет место наследственный дефект монойодиназы типа II. У отдельных пациентов с эутиреозом или субклиническим гипотиреозом наблюдались высокие концентрации T_4 и rT_3 в крови, что также можно отнести на счет дефекта периферической 5'-дейодиназы.

Резистентность к гормонам щитовидной железы может быть связана не только с нарушением их периферического метаболизма, но и с изменением их рецепции в тканях. Ядерные рецепторы тиреоидных гормонов представляют собой факторы транскрипции, изменяющие характер экспрессии многих генов. В этих белках различают центральный ДНК-связывающий домен и С-концевой лигандсвязывающий домен. На С-конце молекулы присутствуют также домены, определяющие димеризационные и трансактивирующие свойства рецептора. Два типа тиреоидных рецепторов — $TR\alpha$ и $TR\beta$ — кодируются разными генами, расположенными на хромосомах 17 и 3 соответственно. Рецепторы обоих типов связывают T_3 с одинаково высоким сродством, но по-разному экспрессируются в разных тканях и в разные периоды онтогенеза. Гомо- и гетеродимеры рецепторов лучше, чем мономеры, связываются с так называемыми T_3 -чувствительными элементами генов-мишеней. Гетеропартнерами этих рецепторов являются, в частности, рецепторы ретиноевых кислот.

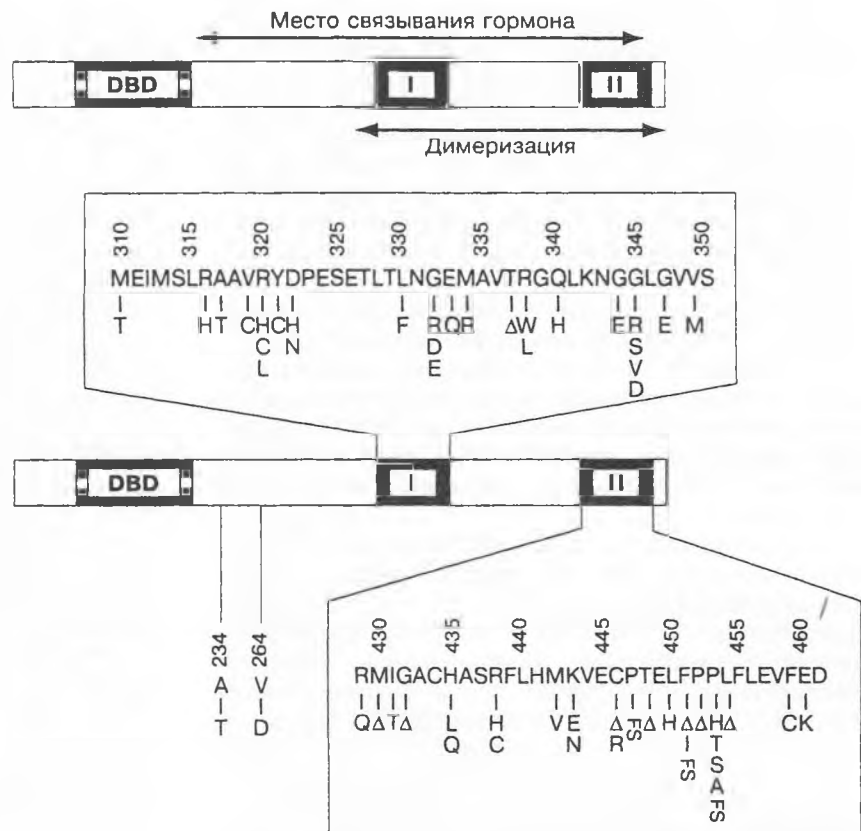


Рис. 5. Структура рецептора тиреоидных гормонов-β ($TR\beta$) и сводка его мутаций, обнаруженных у лиц с резистентностью к тиреоидным гормонам. За несколькими исключениями, мутации концентрируются в двух доменах С-концевой части рецептора, фланкирующих димеризационный домен. DBD — ДНК-связывающий домен. Аминокислоты указаны в однобуквенном коде.

Недавно клонирован ряд белков, выступающих в роли корепрессоров. Эти белки опосредуют ингибирующее действие свободных (т. е. не связанных с лигандом) рецепторов на транскрипцию генов (рис. 4). Предполагается, что в отсутствие лиганда рецептор связан с корепрессором, вследствие чего транскрипция T_3 -чувствительных генов оказывается репрессированной. Взаимодействие рецепторов с T_3 приводит к отсоединению корепрессора, и на его место становится гипотетический коактиватор. В результате транскрипция гена-мишени активируется.

Резистентность к тиреоидным гормонам тесно ассоциирована с мутациями гена $TR\beta$. В литературе описано несколько сотен случаев такой резистентности. Этот синдром характеризуется гипотиреозом на фоне повышенного уровня тиреоидных гормонов и нормального или повышенного содержания ТТГ в крови. Аналогичный гормональный профиль имеет место при тиреотрофной аденоме гипофиза, но в последнем случае, как известно, развиваются симптомы не гипо-, а гипертиреоза. При синдроме резистентности к тиреоидным гормонам развивается и зоб, который обусловлен чрезмерной стимуляцией щитовидной железы. Повышенная продукция последнего объясняется выпадением действия T_4 и T_3 на аденогипофиз по механизму обратной связи. Избыточная секреция тиреоидных гормонов в таких случаях отчасти компенсирует

периферическую резистентность к T_3 и поэтому симптомы гипотиреоза обычно выражены слабо. У отдельных больных вследствие гиперкомпенсации могут иметь место даже симптомы гипертиреоза, что крайне затрудняет дифференциальную диагностику. Чаще это наблюдается при так называемой частичной, а не генерализованной резистентности, когда последняя ограничена гипофизом, а периферические ткани сохраняют чувствительность к тиреоидным гормонам.

За исключением одной семьи, у членов которой имелась делеция всей кодирующей последовательности гена ТРβ, наследуемая как рецессивный признак, синдром в описанных случаях передавался по наследству аутосомно-доминантно. Мутантные рецепторы при этом давали доминантно-негативный эффект, т. е. блокировали активность нормального рецептора.

Почти во всех исследованных случаях мутации ТРβ концентрировались в определенных участках С-концевого фрагмента молекулы (рис. 5). В ДНК-связывающем домене и N-концевой области рецептора мутации пока не обнаружены. Выявленные мутации не нарушают ни связывание рецептора с ДНК, ни его способность образовывать димеры, но препятствуют связыванию T_3 и тем самым активации T_3 -чувствительных генов. Интересно, что у мышей с нокаутированным геном ТРβ регистрируется не только резистентность к тиреоидным гормонам, но и нарушение слуха, т. е. имеет место синдром, сходный с синдромом Пендреда.

Из данного рассмотрения намерено исключены молекулярно-генетические аспекты патогенеза различных форм рака щитовидной железы, по-

скольку эта крайне актуальная область исследований требует специального анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чин У. У., Йен П. М. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 1—17.
2. Abramowitz M., Duprez L., Parma J. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 15. — P. 3018—3024.
3. Croteau W., Davey J., Galton V. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 98. — P. 405—417.
4. DeGroot L. // Endocrinology / Ed. L. DeGroot. — 3-rd Ed. — Philadelphia, 1994. — P. 871—892.
5. Everett L. A., Glaser B., Beck J. C. et al. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 17. — P. 411—422.
6. Farid N. // The Thyroid / Eds L. Braverman, R. Unger. — Philadelphia, 1991. — P. 588—602.
7. Forrest D., Golarai G., Connor J. et al. // Rec. Progr. Horm. Res. — 1996. — Vol. 51. — P. 1—22.
8. Fujiwara H., Tatsumi K., Miki K. et al. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 16. — P. 124—125.
9. Haugen B., Ridgway C. // Endocrinologist. — 1995. — Vol. 5. — P. 132—139.
10. Kopp P., Jameson J. L. // Principles of Molecular Medicine / Ed. J. L. Jameson. — Totowa, 1998. — P. 459—473.
11. Lazar M. A. // Clinical and Molecular Aspects of Diseases of the Thyroid / Eds L. E. Braverman, S. Refetoff. — 1994. — P. 280—283.
12. Medeiros-Neto G., Stranbury J. Inherited Disorders of the Thyroid System. — Boca Raton, 1994.
13. Oppenheimer J. H., Schwartz H. L., Strait K. A. // Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlations / Ed. B. D. Weintraub. — New York, 1994. — P. 249—268.
14. Van Sande J., Parma J., Tonacchera M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 9. — P. 2577—2585.
15. Vassart G., Dumont J., Refetoff S. // The Metabolic Basis of Inherited Disease / Eds A. L. Beauder et al. — 7-th Ed. — New York, 1995. — P. 2883—2928.
16. Williams G. R., Brent G. A. // Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlations / Ed. B. D. Weintraub. — New York, 1994. — P. 217—239.

Поступила 09.02.01

© М. В. ВЕЛДАНОВА, 2001

УДК 616-008.921.5-008.64-084

М. В. Велданова

ПРОБЛЕМЫ ДЕФИЦИТА ЙОДА С ПОЗИЦИИ ВРАЧА

Еще до нашей эры было описано заболевание, проявляющееся неким образованием на передней поверхности шеи и сопровождающееся рядом специфических симптомов, одним из которых является умственная отсталость. Эмпирически врачи древности установили, что это заболевание — зоб — возможно устранить, если давать больному морские водоросли. В начале XIX века французский ученый Curtua выделил из золы морских водорослей йод, а Baumann в конце XIX века доказал наличие йода в щитовидной железе. В начале XX века была достоверно доказана эффективность широко-масштабного использования йодированной соли для ликвидации эндемического зоба (Marine и Kimball). Тем не менее уже в 1936 г. Barker установил, что не только йод ответствен за развитие зоба, и положил начало открытию и исследованию ряда элементов и веществ, также ведущих к развитию увеличения щитовидной железы — зобу или струме, что и дало им название "зобогенные" или "струмогенные" факторы. На сегодня далеко не полный

перечень причин развития зоба включает в себя следующие факторы:

1. Неадекватное потребление йода — дефицит или избыток.
2. Другие эссенциальные или техногенные микроэлементозы.
3. Пищевые струмогены, дефицит белкового питания.
4. Медикаменты, дающие струмогенный эффект.
5. Курение.
6. Генетические факторы.
7. Беременность.

Несмотря на то что дефицит йода является наиболее широко распространенным струмогенным фактором, в настоящее время в большинстве случаев имеет место зобная эндемия смешанного генеза. При этом зоб в качестве как популяционного, так и индивидуального проявления является следствием сложных взаимоотношений различных экзо- и эндогенных факторов. Эффективность проведения коррекции дефицита йода в этих случаях будет раз-

лична, хотя ее целесообразность не подвергается сомнению. По-видимому, необходимо обосновать и разработать меры системной профилактики зубной эндемии с позиции мультивзаимодействия экологических и физиологических факторов.

Ряд работ последнего десятилетия однозначно показал, что во многих регионах России распространенность диффузного эутиреоидного зоба в популяции превышает 5% и сочетается в большинстве случаев с недостатком потребления йода. Это позволило констатировать наличие в нашей стране зубной эндемии преимущественно йоддефицитного генеза. Осознание этого факта и необходимость разработки четких и универсальных рекомендаций по лечению данного заболевания стали причиной разработки Российского консенсуса по эндемическому зобу. Хотелось бы вкратце напомнить его историю.

С декабря 1998 г. по март 1999 г. шла активная подготовка документа, проводились обсуждения общего плана и отдельных его блоков. В апреле 1999 г. в ЭНЦ РАМН состоялось заседание экспертной группы в следующем составе: профессора Э. П. Касаткина, В. А. Петеркова, М. Ю. Мартынова, Г. А. Мельниченко, Г. А. Герасимов, доктор мед. наук М. Б. Анциферов, А. П. Андрейченко, доктор мед. наук Н. Ю. Свириденко, канд. мед. наук М. В. Велданова. Результатом этой встречи явился документ "Эндемический зоб. Консенсус." На заседании было четко отмечено, что данный документ является базовой, отправной точкой для разработки стандартов лечения эндемического зоба, требует дальнейшего развития по мере накопления новых знаний в этой области и призван прежде всего помочь врачам широкой практики в решении их повседневных проблем. Также было определено, что 1-е издание "Консенсуса..." касается прежде всего йоддефицитного эндемического зоба, разработка же подобных материалов по зобу другой природы и аутоиммунному тиреоидиту — задачи будущего.

В мае 1999 г. "Консенсус..." был утвержден на конференции детских эндокринологов Москвы, в октябре 1999 г. — на конференции детских эндокринологов России, в апреле 2000 г. он был принят на конференции взрослых эндокринологов Москвы. В течение всего этого периода по всей России шла активная разработка региональных программ по ликвидации заболеваний, связанных с дефицитом йода, и "Консенсус..." вошел во многие из них.

Каковы же основные инновации, предложенные в этом документе?

Прежде всего диффузное эутиреоидное увеличение щитовидной железы, встречающееся в популяции более чем у 5% детей младшего и среднего возраста и обусловленное дефицитом поступления в организм йода или другими зобогенными факторами, предложено называть эндемическим зобом.

Для клинического определения степени зоба рекомендовано вместо классификации проф. О. В. Николаева (1955 г.) использовать классификацию ВОЗ 1994 г., различающую зоб пальпируемый (I степень) и видимый (II степень).

Для трактовки данных ультразвуковой сонографии признано целесообразным использование

нормативов объемов щитовидной железы, рассчитанных относительно площади поверхности тела по F. Delange (1997 г.).

Признаны возрастные нормативы потребления йода в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1996).

В эндемичных по зобу регионах на фоне доказанного дефицита йода рекомендовано проведение массовой профилактики путем внесения йода в наиболее распространенные продукты питания, а также групповой (у детей, подростков, беременных и кормящих женщин) и индивидуальной профилактики препаратами калия йодида в профилактических дозах.

Наибольшую дискуссию вызвал вопрос разработки стандартов лечения эндемического зоба. С одной стороны, данные о сравнительной эффективности различных методов лечения подчас разноречивы, с другой — эффективность одного и того же метода лечения, по данным разных авторов, также неодинакова. На самом деле, если исходить из предположения о том, что эндемический зоб наиболее часто имеет смешанную этиологию, хотя и с йоддефицитом как ведущим фактором этиопатогенеза, вполне объяснима различная эффективность той или иной терапии, так как по сути речь идет о неодинаковых когортах больных. Исходя из этого, а также для унификации терапевтических подходов в условиях невозможности пока более тонкой диагностики для эндемичных по зобу регионов была рекомендована поэтапная терапия эндемического зоба (после дифференциальной диагностики с аутоиммунным тиреоидитом) калия йодидом в терапевтической дозе в течение 6 мес, а при неудовлетворительных результатах — терапия L-тироксином до нормализации объема щитовидной железы.

Отсутствие выраженного эффекта от монотерапии калия йодидом по сути, вероятно, является доказательством того, что йоддефицит не является в данном случае единственным или ведущим стромогенным фактором. Тем не менее после эффективной терапии L-тироксином рекомендовано продолжить профилактический прием калия йодида, исходя из предположения о том, что даже при действии большинства других стромогенных факторов ведущим в патогенезе зоба является дефицит йода. Однако ясно, что этот вопрос также является ключевой проблемой будущих разработок.

Совершенно очевидно, что значение и успех всех теоретических достижений измеряются степенью их практической реализации. С целью мониторинга этого параметра мы проводим динамическое исследование уровня знаний и степени их использования на практике у врачей различных специальностей. Приведем несколько фактов из данных исследований, позволяющих оценить уровень внедрения инноваций "Консенсуса..." в практику.

В декабре 1999 и 2000 гг. мы проинтервьюировали соответственно 235 и 109 врачей-эндокринологов из различных городов России. Также были проанализированы анкетные данные о 2483 и 1140 больных с заболеваниями щитовидной железы, в течение недели наблюдавшихся у этих врачей. Полученные данные обрабатывали с использованием программы SPSS и различных статистических па-

раметров, применяемых для такого рода исследований.

В структуре заболеваний щитовидной железы, наблюдаемых на амбулаторном приеме, в 2000 г. по сравнению с 1999 г. возросла доля диффузного эутиреоидного зоба (26 и 34% соответственно). В то же время у детей значительно уменьшилась частота постановки диагноза аутоиммунного тиреоидита (26 и 13%). Обращает на себя внимание значительная вариабельность в структуре тиреоидной патологии в различных городах. Например, узловой зоб зафиксирован в 4—43% случаев (Нижний Новгород и Краснодар соответственно), а аутоиммунный тиреоидит — в 0—78% (Краснодар и Екатеринбург соответственно). Такая лабильность от года к году и разница в структуре вряд ли свидетельствуют о столь значимой временной и региональной специфике. Скорее всего это является отражением разной трактовки данных обследований и еще раз подчеркивает необходимость унификации диагностических подходов.

Интересные данные были получены при ответе врачей на вопрос, какой классификацией размеров щитовидной железы они пользуются. Если первое исследование проводилось сразу после принятия "Консенсуса..." и отражало по сути прежде всего существующую точку зрения, то второе исследование, проводимое в декабре 2000 г., как мы надеялись, должно было отразить изменение существующих подходов как результат работы по внедрению "Консенсуса..." в течение почти 1,5 лет. Установлено, что доля врачей, использующих классификации проф. О. В. Николаева (1955 г.), ВОЗ 1994 г. и ВОЗ 1962 г., в 1999 г. составляла 64, 35 и 1%, а в 2000 г. — 56, 43 и 1% соответственно. Как видно, положительные тенденции имеются, но назвать их значительными трудно.

Практически все детские и около 90% взрослых эндокринологов ответили, что используют методы профилактики дефицита йода, прежде всего имея в виду групповую профилактику у подростков, беременных и кормящих женщин. Возросла доля врачей, которые в качестве средств профилактики дефицита йода рекомендуют препараты йода, поливитамины, биологически активные добавки и морепродукты. Доля врачей, предпочитающих рекомендовать йодированную соль, уменьшилась (51 и 43% соответственно). Таким образом, ответы на открытые вопросы, касающиеся врачебной тактики при йоддефиците и эндемическом зобе, были вполне позитивны. Несколько иная ситуация отмечена при анализе вариантов решений врачами клинических задач. Условие 1-й задачи было следующим: представьте пациентку — девочку 13 лет, москвичку. Щитовидная железа отчетливо пальпируется, не видна на глаз, однородна, симптомов дисфункции нет. Каковы Ваше заключение и действия? Идеальный ответ предполагал следующую трактовку задачи: девочка-подросток (группа риска), проживающая в регионе легкого йоддефицита, имеет эндемический зоб I степени. Необходимы дифференциальная диагностика с аутоиммунным тиреоидитом и лечение калия йодидом в дозе 200 мкг в сутки. Были получены следующие ответы: 55% врачей в 1999 г. и 58% врачей в 2000 г. решили, что

данная пациентка не нуждается в дополнительном обследовании. Интересно, что 22% врачей в 1999 г. ответили, что данный случай представляет собой норму; количество таких ответов в 2000 г. возросло до 35%. 71% врачей в 1999 г. поставили пациентке 15 вариантов диагноза и 65% врачей в 2000 г. — 12 вариантов. Особенно труднообъяснимым был тот факт, что 35% врачей в 1999 г. и уже 44% в 2000 г. не сочли необходимым применение каких-либо лечебных мер в данном случае.

Условие 2-й задачи было следующим: представьте пациентку — женщину 23 лет, москвичку. Беременность на ранних сроках, щитовидная железа нормальных размеров, без симптомов дисфункции. Каковы Ваше заключение и действия? Идеальный ответ предполагал следующее решение задачи: здоровая беременная женщина (группа риска), проживающая в регионе с легким йоддефицитом. Необходимо проведение групповой профилактики йоддефицита препаратами калия йодида. Врачи-эндокринологи дали следующие варианты ответа. Большинство врачей (88% в 1999 г. и 93% в 2000 г.) совершенно обоснованно расценили данный случай как норму, но лишь 52% в 1999 г. и 60% в 2000 г. сочли необходимым дать профилактические рекомендации, при этом в 1999 г. препараты йода порекомендовали бы 31% врачей, а в 2000 г. — 44%. Таким образом, менее чем в половине случаев данная гипотетическая пациентка получила должную помощь.

Анализируя лишь эту небольшую часть данного исследования, можно сделать вывод о том, что врачи-эндокринологи достаточно хорошо осведомлены о проблеме дефицита йода и способах ее ликвидации, но на практике четкий и универсальный алгоритм действий во многих случаях отсутствует. Таким образом, одна из важнейших задач сегодня — воплотить сумму научных и теоретических знаний в практику повседневного здравоохранения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Древалъ А. В., Нечаева О. А., Камынина Т. С. и др. // Пробл. эндокринол. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 42—45.
2. Лавин Н. // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999. — С. 611—657.
3. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). — М., 1999.
4. Терещенко И. В. Эндемический зоб в экологически загрязненной местности (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика): Метод. пособие. — Пермь, 1996.
5. Эндемический зоб. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — Комитет здравоохранения Правительства Москвы. — М., 1999.
6. DeGroot L. J., Larsen P. R., Hennemann G. The Thyroid and its Diseases. — 6-th Ed. — New York, 1996.
7. Delange F. // Thyroid int. — 1994. — N 3. — P. 20.
8. Delange F., Benker G., Caron P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, N 2. — P. 180—187.
9. Gaitan E., Nelson N. C., Poole G. V. // Wld J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — P. 205—215.
10. Gaitan E. // Diseases of the Thyroid / Ed. L. E. Braverman. — New Jersey, 1997. — P. 331—348.
11. Glinioer D., De Nayer P., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 276—287.
12. Gutekunst R., Delange F. Report on Behalf of the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders to UNICEF and WHO. — Geneva, 1992.
13. Hetzel B. S. The Story of Iodine Deficiency. — Oxford, 1989.
14. Kahaly G., Dienes H. P., Beyer J., Hommel G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 12. — P. 4049—4053.

15. Pinchera A., Rago T., Vitti P. // Ann. Ist. Super. Sanita. — 1998. — Vol. 34, N 3. — P. 301—305.
16. Report of the 26-th Annual Meeting of the European Thyroid Association // Thyroid Int. / Ed. G. Hennemann. — Milan, 1999. — N 5.
17. Report of the 71-st Annual Meeting of the American Thyroid Association. / Ed. G. Hennemann. // Ibid. — Portland, 1999. — N 1.

Поступила 18.01.01

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.43-008.64-092:616.432-053.2-073.756.8-073.8

И. И. Дедов, О. В. Фофанова, А. В. Воронцов, В. П. Владимиров, В. А. Петеркова

ТРИАДА (ГИПОПЛАЗИЯ АДЕНОГИПОФИЗА И ГИПОФИЗАРНОЙ НОЖКИ, ЭКТОПИЯ НЕЙРОГИПОФИЗА) В МР-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

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

Целью исследования явилось изучение характера и распространенности патологии гипоталамо-гипофизарной области при соматотропной недостаточности в детской популяции с использованием метода магнитно-резонансной томографии (МРТ). У 71 ребенка с различными формами соматотропной недостаточности проанализированы данные клинического и гормонального обследования и МРТ. Выявлена высокая распространенность патологии sellarной области (87,3%) у детей с гипопитуитаризмом. Показано, что ведущее место (33,8%) в общей структуре выявленной патологии занимает комбинированная триада аномалий "эктопия нейрогипофиза, аплазия (гипоплазия) гипофизарной ножки, гипоплазия аденогипофиза". Данная триада выявлялась у детей как с изолированным дефицитом СТГ, так и с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза. Продемонстрирована ассоциация данной триады с синдромом de Morsier (гипопитуитаризм, сочетанный с септооптической дисплазией), а также с другими врожденными аномалиями развития структур головного мозга.

The patterns and prevalence of hypothalamo-pituitary abnormalities in children with somatotrophic insufficiency were studied using magnetic resonance tomography (MRT). The findings of clinical hormonal analyses and MRT are analyzed in 71 children with various forms of somatotrophic insufficiency. High incidence of sellar abnormalities (87.3%) was detected among children with hypopituitarism. Combined triad of abnormalities (neurohypophyseal ectopy, pituitary pedicle aplasia/hypoplasia, and adenohypophysis hypoplasia) ranks first (33.8%) in the structure of detected diseases. This triad was detected in children with isolated somatotropin deficiency and with multiple deficiency of adenohypophyseal hormones. It is associated with de Morsier syndrome (hypopituitarism combined with septo-optic dysplasia) and other congenital abnormalities of brain structures).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга представляет собой современный и высокоинформативный метод визуализации структур головного мозга и sellarной области и является в настоящее время одним из первых этапов в алгоритме диагностики гипоталамо-гипофизарных заболеваний у детей [1—3].

Соматотропная недостаточность у детей, главным образом ее идиопатический вариант, является предметом всестороннего изучения клиницистов с точки зрения как адекватности диагностики и выяснения патогенеза эндокринопатии, так и разработки подходов к оптимальной гормональной терапии и мониторингу пациентов [7, 8, 10, 15].

Целью настоящего исследования явилось выявление характера и распространенности патологии гипоталамо-гипофизарной области и других отделов головного мозга у детей с различными формами соматотропной недостаточности с использованием метода МРТ.

Материалы и методы

МРТ-исследование гипоталамо-гипофизарной области было проведено у 71 ребенка с различной степенью гипопитуитаризма. У большинства (89%,

$n = 63$) больных исследование проводили в отделении МРТ ЭНЦ РАМН, у 3 пациентов с предполагаемыми опухолями гипофиза — в Институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, у 4 пациентов с опухолями гипофиза — по месту жительства и у 1 пациента — в отделении МРТ (руководитель — проф. Т. А. Ахадов) больницы РАН.

В ЭНЦ РАМН МРТ проводили на томографе фирмы "Siemens" (Erlangen, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тл. Для получения сагиттальных, фронтальных и аксиальных изображений применяли параметры TR/TE/FA-330/12/70 (импульсные последовательности "спин-эхо", взвешенные по T1) и 5000/119/186 (импульсные последовательности "турбо-спин-эхо", взвешенные по T2). Толщина среза составляла 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений. Исследование осуществляли в положении пациента лежа на спине, без предварительной подготовки, премедикации и использования контрастных веществ.

Оценивали морфологические и структурные характеристики гипоталамо-гипофизарной области, включая размеры (вертикальный, поперечный и переднезадний) аденогипофиза и его структуру, локализацию и размер нейрогипофиза, характеристи-

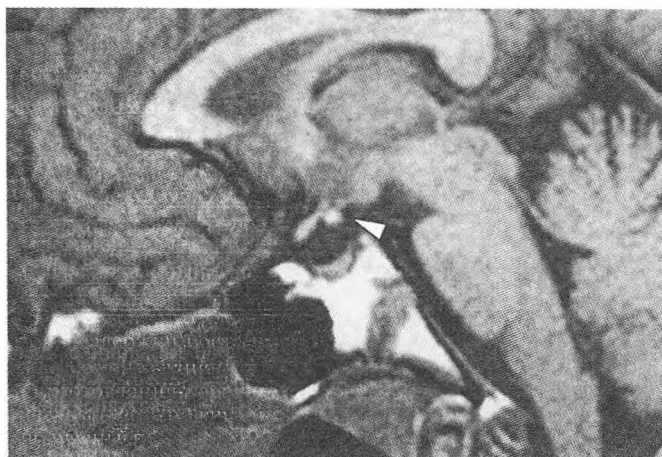


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма sella-туркической области, сагиттальная проекция, у ребенка с дефицитом СТГ и ТТГ: эктопия нейрогипофиза (указано стрелкой), аплазия гипофизарной ножки, гипоплазия аденогипофиза.

ку гипофизарной ножки. Помимо sella-туркической области, исследование включало в себя все структуры головного мозга для регистрации сопутствующих врожденных аномалий. Объем гипофиза измеряли согласно G. Di Chiro и K. Nelson [9]. "Пустое" турецкое седло определяли как седло независимо от его размеров, полностью или частично заполненное спинно-мозговой жидкостью, с пролабированием хиазмальной цистерны ниже линии диафрагмы турецкого седла. Дефиниция "пустого" турецкого седла включала в себя выраженную гипоплазию аденогипофиза с вертикальным размером ≤ 2 мм, "частично пустого" турецкого седла — менее выраженную гипоплазию аденогипофиза при вертикальном размере > 2 мм. В обоих случаях верхняя граница гипофиза не превышала половины расстояния между дном и диафрагмой турецкого седла [5].

Среди обследованных детей мальчики ($n = 46$; 64,8%) преобладали над девочками ($n = 25$; 35,2%). Возраст детей на момент исследования составлял $14,2 \pm 4,21$ года (4,48—23,4) и примерно в полови-



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма sella-туркической области, сагиттальная проекция, у пациента с дефицитом СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ и ФСГ: эктопия нейрогипофиза (указано стрелкой), аплазия гипофизарной ножки, синдром "пустого турецкого седла".

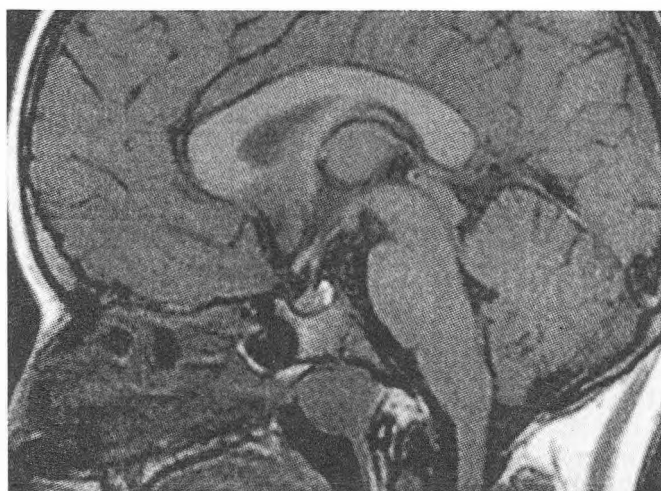


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма sella-туркической области, сагиттальная проекция, у ребенка с изолированным дефицитом СТГ: интактная гипоталамо-гипофизарная система.

не случаев был выше возраста первичного обследования. У 43 (60,6%) детей был множественный дефицит гормонов аденогипофиза, у 28 (39,4%) — изолированный дефицит СТГ. Несахарный диабет у 1 ребенка отмечался в исходе оперативного удаления краниофарингиомы и у 1 ребенка был "идиопатическим". Кроме того, 2 ребенка страдали ночным энурезом. 46 пациентов находились в препубертатной (Tanner I) стадии развития, 25 — в стадии начала пубертата, из них 18 имели спонтанный пубертат и 7 — индуцированный. В головном предлежании родились 57 (80,3%) детей, в ягодичном — 12 (16,9%), в ножном — 2 (2,8%). Роды через естественные родовые пути отмечались в 66 (93%) случаях, кесарево сечение — в 4 (5,6%), вакуум-экстракция — в 1 (1,4%).

Результаты и их обсуждение

МРТ-исследование в изучаемой группе детей с гипопитуитаризмом выявило патологию гипоталамо-гипофизарной области в 87,3% случаев. Лишь у 12,7% пациентов с дефицитом СТГ МРТ-картина гипоталамо-гипофизарной области была интактна.

В зависимости от морфоструктурных изменений гипоталамо-гипофизарной области при гипопитуитаризме нами было выделено 5 основных групп. В 1-ю вошли дети с наиболее выраженной патологией — триадой нарушений, включающей в себя гипоплазию аденогипофиза, аплазию (гипоплазию) гипофизарной ножки и эктопию нейрогипофиза (рис. 1, 2). Дети 2-й группы имели ортопически локализованный нейрогипофиз, но выраженную гипоплазию аденогипофиза ("пустое" турецкое седло). В 3-ю группу вошли дети с ортопически локализованным нейрогипофизом и менее выраженной гипоплазией аденогипофиза. Дети 4-й группы не имели аномалий со стороны гипофиза и гипоталамической области (рис. 3). В 5-ю группу вошли пациенты с объемными образованиями гипофизарной области.

Значительную часть (33,8%) в общей структуре выявленной патологии на МРТ у детей с гипопи-

Таблица 1

Клинические и гормональные показатели у детей с соматотропной недостаточностью, ассоциированной с эктопией нейрогипофиза, аплазией (гипоплазией) гипофизарной ножки и гипоплазией аденогипофиза ($n = 24$)

Показатель	Число детей
Пол (м/ж)	19/5
Хронологический возраст, годы	$14,3 \pm 3,7$
Изолированный дефицит СТГ	13 (54)
Множественный дефицит гормонов аденогипофиза	11 (46)
Рост, SDS	$-3,78 \pm 1,18$
Пик СТГ на фоне СТГ-стимулирующих проб, нг/мл	$1,85 \pm 0,4$
Дефицит АКТГ	9 (82)
Дефицит пролактина	0

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках — процент.

туитаризмом составила наиболее грубая комбинированная патология, включающая в себя триаду аномалий sellarной области — гипоплазию аденогипофиза, аплазию (гипоплазию) гипофизарной ножки и эктопию нейрогипофиза. В связи с этим в настоящей работе мы представляем данные комплексного анализа структурных изменений, выявленных при МРТ, а также данные иммунного и гормонального обследования пациентов именно в данной группе.

У 24 (33,8%) из 71 обследованного яркий сигнал гиперинтенсивности, характерный для нейрогипофиза, отсутствовал в задней части турецкого седла. Эктопия нейрогипофиза была диагностирована у 23 пациентов, аплазия — у 1. Эктопированный нейрогипофиз размером 2—3 мм, округлой или вытянутой формы локализовался на уровне гипоталамуса, в основании воронки или в области дна III желудочка. У 16 (67%) пациентов была сопутствующая аплазия гипофизарной ножки с полным отсутствием связи между аденогипофизом и эктопированным нейрогипофизом (см. рис. 1). У 5 (21%) пациентов гипофизарная ножка присутствовала, но была гипоплазирована. У 1 пациента утолщенная в дистальной части гипофизарная ножка заканчивалась на уровне входа в турецкое седло. У 2 пациентов с эктопией нейрогипофиза гипофизарная ножка имела нормальные размеры и локализацию. Аплазия нейрогипофиза была выявлена у 1 ребенка с "идиопатическим" несахарным диабетом, манифестировавшим в 4-летнем возрасте после тяжело перенесенной ветряной оспы. Задержка роста отмечена с 7-летнего возраста, пик СТГ в ответ на стимуляцию составил 8,5 нг/мл.

У 22 (92%) детей с эктопией нейрогипофиза отмечалась гипоплазия аденогипофиза различной степени, а у 2 детей аденогипофиз был нормальных размеров. Гипоплазия аденогипофиза проявлялась картиной "пустого" турецкого седла у 5 (23%) (см. рис. 2), "частичного пустого" турецкого седла у 2 (9%) и умеренной гипоплазией у 15 (68%) детей. Объем гипофиза в целом по группе составлял $70,5 \pm 35,5 \text{ мм}^3$.

Клинический статус детей изучаемой группы представлен в табл. 1. Хронологический возраст

при проведении МРТ составлял $14,25 \pm 3,7$ года. В группе значительно преобладали мальчики (19/5). Дети с изолированным дефицитом СТГ ($n = 13$; 54%) и гипопитуитаризмом ($n = 11$; 46%) распределялись практически равномерно, что согласуется с данными F. Triulzi и соавт. [17]. Отмечалась значительная частота дефицита АКТГ в сочетании с дефицитом ТТГ — у 9 (81,8%) из 11 больных с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза. Интересно отметить, что 6 (67%) из 9 детей с дефицитом АКТГ имели сочетанную гиперлактинемию (635—2500 мЕд/л), причем среди остальных 3 детей у 1 отмечалась нормопролактинемия, у 2 детей пролактин не определялся (рис. 4). В процессе длительного наблюдения у 3 детей с сочетанным дефицитом СТГ, ТТГ и АКТГ развился дефицит гонадотропинов.

Клинические проявления несахарного диабета не отмечались у детей с эктопией нейрогипофиза и присутствовали у 1 ребенка с аплазией нейрогипофиза.

В целом по группе отмечался высокий (64) процент спонтанного пубертата — у 7 из 11 детей, достигших пубертатного костного возраста.

Изучаемая группа детей с гипопитуитаризмом и эктопией нейрогипофиза включала в себя 2 братьев с семейной формой изолированного дефицита СТГ аутосомно-рецессивного типа. У обоих братьев при МРТ была выявлена гипоплазия аденогипофиза (объем 60 мм³) и эктопия нейрогипофиза в область гипоталамуса. Различие МРТ-данных касалось гипофизарной ножки: у старшего брата в возрасте 14,8 года отмечалась ее агенезия, у младшего в возрасте 11,5 лет — гипоплазия. Дефицит СТГ не сопровождался выпадением продукции других тропных гормонов, как было показано длительным катamnестическим наблюдением. Гиперпролактинемия отсутствовала, проба с тиролиберинем выявила нормальный ответ ТТГ и пролактина на стимуляцию. Старший брат развил спонтанный пубертат в возрасте 13,9 года при костном возрасте 10 лет и росте $-2,03 \text{ SDS}$.

Все дети, у которых была выявлена септооптическая дисплазия ($n = 4$), были отнесены к этой группе.

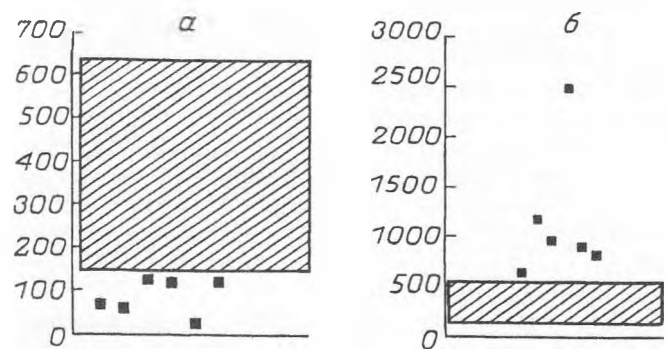


Рис. 4. Сочетанный вторичный гипокортицизм и гиперпролактинемия у 6 детей с дефицитом СТГ и ТТГ, ассоциированным с эктопией нейрогипофиза, агенезией гипофизарной ножки, гипоплазией аденогипофиза.

а — кортизол, б — пролактин. По осям ординат: а — уровень кортизола (в нмоль/л); б — уровень пролактина (в мЕд/л). Заштрихованная область — пределы нормальных концентраций гормонов в крови.

Таблица 2

Перинатальный период у детей с соматотропной недостаточностью, ассоциированной с эктопией нейрогипофиза, аплазией (гипоплазией) гипофизарной ножки и гипоплазией аденогипофиза (n = 24)

Перинатальный период	Число детей
Головное предлежание	17 (71)
изолированный дефицит СТГ	13
множественный дефицит гормонов аденогипофиза	4
Ягодичное/ножное предлежание	7 (29)
изолированный дефицит СТГ	0
множественный дефицит гормонов аденогипофиза	7
Асфиксия/травма	8/3 (33/20)
изолированный дефицит СТГ	2/1
множественный дефицит гормонов аденогипофиза	6/2
Вакуум/экстракция/щипцы	0/0

Анализ перинатального периода (табл. 2) показал, что головное предлежание (71%; n = 17) преобладало над ягодичным (21%) и ножным (8%). В 100% случаев роды велись через естественные родовые пути. Отмечалась ассоциация между предлежанием и степенью гипопитуитаризма: все дети с ягодичным и ножным предлежанием в родах имели множественный дефицит гормонов аденогипофиза. 76% детей с головным предлежанием имели изолированный дефицит СТГ. Асфиксия, отмечавшаяся в 33% наблюдений, в 6 из 8 случаев имела место у детей с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза.

Сопутствующие аномалии развития головного мозга имели 37,5% детей с описываемой врожденной триадой в sellarной области. Врожденные аномалии развития включали в себя 5 основных групп: 1) септооптическую дисплазию — СОД (синдром de Morsier); 2) аномалию строения внутримозговых сосудов; 3) аномалию развития костей основания черепа; 4) кисты различной локализации; 5) аномалию Арнольда—Киари с базиллярной импрессией.

Септооптическая дисплазия (синдром de Morsier). СОД представляет собой врожденную аномалию среднего мозга. Патология включает в себя гипоплазию зрительных нервов, хиазмы и воронки, гипоплазию или отсутствие septum pellucidum, однако у части больных septum pellucidum интактно [6, 12]. Клинические проявления варьируют. Типичная симптоматика включает в себя нарушение зрения вплоть до слепоты, горизонтальный нистагм, косоглазие, у некоторых больных зрение нарушено незначительно. Около 2/3 пациентов имеют гипопитуитаризм (синдром de Morsier), включая дефицит СТГ, ТТГ, АКТГ, реже (примерно 11,5%) — пангипопитуитаризм [6, 16].

Нами было обследовано 5 детей с синдромом de Morsier (3 мальчика, 2 девочки). У 4 диагноз не вызывал сомнений, у 1 был предположительным. Все дети имели тотальный (<2 нг/мл) дефицит СТГ, причем исходно у 3 из 5 пациентов он был изолированным, но впоследствии развился дефицит тропных гормонов аденогипофиза. МРТ была проведена у 4 из 5 пациентов, при этом у всех выявляе-

ны эктопия нейрогипофиза и агенезия (гипоплазия) гипофизарной ножки, а у 2 детей — гипоплазия аденогипофиза.

Из аномалий развития внутримозговых сосудов у 1 пациента нами была выявлена правосторонняя аплазия внутренней сонной артерии с одновременным расширением левой сонной артерии, ее извитостью и вдавлением ее петли в полость турецкого седла. Подобная аномалия была ранее описана F. Triulzi и соавт. [17].

Сосудистая патология у этого ребенка сопровождалась аномалией развития костей основания черепа в виде нарушения формирования пазухи основной кости. Другая костная патология включала в себя синдром Клиппеля—Фейля (Klippel—Feil) у 1 пациента.

Четвертая группа внутримозговых аномалий включала в себя **кисты различной локализации**: кисту белого вещества в левой лобной доле (у 1 пациента), кисту задней черепной ямки (у 1), кисту прозрачной перегородки V желудочка (у 1).

Наконец, у 3 пациентов имела место аномалия **Арнольда—Киари I—II степени с признаками базиллярной импрессии**. Аномалия Арнольда—Киари характеризуется задержкой развития верхних спинно-мозговых сегментов и мозжечка, который из-за малых размеров опускается к большому затылочному отверстию и сдавливает продолговатый мозг и IV желудочек. Следствием этого является развитие гидроцефалии. Аномалия Арнольда—Киари часто сопровождается сирингомиелией.

В настоящем исследовании клинический полиморфизм соматотропной недостаточности у детей изучен нами с позиций вариативности структурных изменений гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ.

Выявлена высокая распространенность патологии гипоталамо-гипофизарной области у детей с СТГ-дефицитом, составляющая в изучаемой группе 87,3%. Наиболее грубые врожденные аномалии гипоталамо-гипофизарной области, затрагивающие одновременно нейрогипофиз, гипофизарную ножку и аденогипофиз, идентифицированы в самой многочисленной (33,8%) группе детей из общей когорты с патологической картиной на МРТ. Аналогичные данные были получены M. Maghnie и соавт. [14], которые выявили указанные аномалии у 39,4% обследованных; по данным F. Triulzi и соавт. [17], они встречались еще чаще — в 58% случаев. Если из изученной нами группы исключить детей с краниофарингиомой, которых не включали в зарубежные когорты, то доля детей с триадой врожденных аномалий составит 37%. Объем гипофиза, выявленный в данной группе ($78 \pm 43 \text{ мм}^3$), также согласуется с данными других авторов [17]. Сопутствующие аномалии гипоталамической области и других отделов мозга в нашем исследовании выявлялись чаще (38%), чем у других авторов — 23% [13] и 12% [17].

Важно отметить полиморфизм структурных изменений, выявленных в данной группе. Так, эктопия нейрогипофиза, являющаяся основной составляющей в триаде нарушений, сопровождалась изменением гипофизарной ножки различной степени, включая ее аплазию у 16 из 24 пациентов и гипоплазию у 5 из 24, и изменением аденогипофиза

различной степени, включая "пустое" турецкое седло, "частично пустое" турецкое седло, гипоплазию. В связи с этим следует отметить явление внутрисемейного полиморфизма у двух братьев с изолированным дефицитом СТГ: эктопия нейрогипофиза и гипоплазия аденогипофиза сопровождались агенезией воронки у старшего брата и гипоплазией воронки у младшего брата.

В нашем исследовании показано отсутствие зависимости между состоянием гипофизарной ножки (наличие или аплазия) и размером аденогипофиза, с одной стороны, и степенью гипопитуитаризма, с другой. Так, изолированный дефицит СТГ (54%) и множественный дефицит гормонов аденогипофиза (46%) отмечались практически в равной степени с некоторым преобладанием изолированного дефицита СТГ. Наши результаты о равномерном распределении изолированного дефицита СТГ и множественного дефицита гормонов аденогипофиза при синдроме разрыва гипофизарной ножки и гипоплазии аденогипофиза у детей согласуются с данными других авторов — 9/13 [13], 15/35 [14], 30/59 [17]. Подобным образом отсутствовала зависимость между объемом гипофиза и степенью гипопитуитаризма, что также согласуется с данными других исследователей [11, 17]. Важно отметить высокую распространенность дефицита АКТГ (82%) и ассоциацию его с гиперпролактинемией (67%) среди детей с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза, сочетанным с эктопией нейрогипофиза и аплазией гипофизарной ножки, что не характерно для всех остальных групп пациентов с патологией, выявленной при МРТ. Ягодичное и ножное предлежание (29%) было ассоциировано во всех случаях с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза.

Выявлена высокая (37,5%) частота сопутствующих аномалий развития головного мозга в изучаемой группе, включая синдром de Morsier, аплазию внутренней сонной артерии, аномалию развития костей основания черепа, кисты различной локализации и аномалию Арнольда—Киари. Особый интерес вызывает тот факт, что все дети с гипопитуитаризмом и СОД (синдром de Morsier), которым была проведена МРТ, составили группу с врожденной триадой аномалий. Частота эктопии нейрогипофиза и патологии воронки у детей с СОД, полученная нами, была значительно выше сообщенной S. Willnow и соавт. [18]. Важно подчеркнуть необходимость тщательного наблюдения и адекватного лечения детей с СОД, поскольку сообщается о случаях внезапной смерти детей с синдромом de Morsier с дефицитом АКТГ, осложненным кризом надпочечниковой недостаточности во время вирусной инфекции [4, 6].

Тот факт, что триада "эктопия нейрогипофиза, аплазия гипофизарной ножки, гипоплазия аденогипофиза" у детей как с изолированным дефицитом СТГ, так и с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза по данным длительного катamnестического наблюдения сопровождается развитием и прогрессированием гипопитуитаризма, имеет важное прогностическое значение и указывает на необходимость тщательного наблюдения за этой группой пациентов.

Выводы

1. По данным МРТ головного мозга, соматотропная недостаточность у детей характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, проявляющимся в разнообразии структурных изменений, затрагивающих аденогипофиз, нейрогипофиз и гипофизарную ножку.

2. Высокая частота (87,3%) патологии sellarной области по данным МРТ указывает на низкую распространенность истинно "идиопатического" СТГ-дефицита у детей.

3. Триада аномалий "эктопия нейрогипофиза, аплазия (гипоплазия) гипофизарной ножки, гипоплазия аденогипофиза" является ведущей (33,8%) в общей структуре патологии sellarной области у детей с СТГ-дефицитом. Данная триада встречается у детей как с изолированным дефицитом СТГ, так и с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза и характеризуется прогрессирующим выпадением продукции тропных гормонов аденогипофиза по данным длительного катamnестического наблюдения.

4. Значительная распространенность (37,5%) сопутствующих аномалий развития головного мозга в изучаемой группе, ведущей из которых является синдром de Morsier (гипопитуитаризм, ассоциированный с СОД), позволяет рассматривать данную триаду как проявление раннего дизэмбриогенеза и как одно из возможных патогенетических звеньев СТГ-недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов эндокринной системы. Руководство по внутренним болезням / Под ред. И. И. Дедова. — М., 2000.
2. Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999.
3. Argyropoulou M., Perignon F., Brauner R., Brunelle F. // J. Pediatr. — 1992. — Vol. 120. — P. 886—891.
4. Brodsky M. C., Conte F. A., Taylor D. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 115, N 1. — P. 66—70.
5. Cacciari E., Zucchini S., Ambrosetto P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 3. — P. 767—771.
6. Cameron F. J., Khadilkar V. V., Stanhope R. // Eur. J. Pediatr. — 1999. — Vol. 158. — P. 97—102.
7. Chen S., Leger J., Garel C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 7. — P. 2408—2413.
8. Dattani M. T., Martinez-Barbera J. P., Thomas P. Q. et al. // Nature Genet. — 1998. — Vol. 19, N 2. — P. 125—133.
9. Di Chiro G., Nelson K. B. // Am. J. Roentgenol. — 1962. — Vol. 87, N 6. — P. 989—1008.
10. Fofanova O., Takamura N., Kinoshita E.-I. et al. // Ibid. — 2000. — Vol. 174, N 2. — P. 555—559.
11. Hanew K., Utsumi A., Sugawara A. et al. // Acta Endocrinol. (Kbh.). — 1991. — Vol. 125. — P. 342—347.
12. Hellstrom A., Aronsson M., Axelsson C. et al. // Horm. Res. — 2000. — Vol. 53. — Suppl. 1. — P. 19—25.
13. Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // Pediatr. Radiol. — 1990. — Vol. 20. — P. 229—235.
14. Maghnie M., Larizza D., Triulzi F. et al. // Horm. Res. — 1991. — Vol. 35. — P. 104—108.
15. Pellini C., Natale B., Angelis R. D. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1990. — Vol. 149. — P. 536—541.
16. Siatkowski R. M., Sanchez J. C., Andrade R., Alvarez A. // Ophthalmology. — 1997. — Vol. 104, N 3. — P. 493—496.
17. Triulzi F., Scotti G., Natale B. et al. // Pediatrics. — 1994. — Vol. 93. — P. 409—416.
18. Willnow S., Kiess W., Butenandt O. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1996. — Vol. 155, N 3. — P. 179—184.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.715.22-078.33

М. Б. Бабарина, Е. И. Марова, Ю. М. Кеда, И. В. Крюкова, С. И. Крайнова

СОМАТОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА И ПОКАЗАТЕЛИ АУТОИММУНИТЕТА ПРИ СИНДРОМЕ ПЕРВИЧНОГО "ПУСТОГО" ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

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

У 48 больных с синдромом первичного "пустого" турецкого седла (ПТС) исследовали антитела к поверхностным антигенам аденогипофиза крыс (АПАГ) и клеток соматотропиномы человека (АПАС) клеточным иммуноферментным методом, антитела к СТГ радиоиммунологическим методом, а также резервы СТГ (тест с инсулиновой гипогликемией) с целью выявления возможной связи между развитием соматотропной недостаточности и наличием аутоиммунного процесса в ткани гипофиза. Согласно результатам инсулинового теста, больные были разделены на 2 группы: с СТГ-недостаточностью (54,2%) и нормальной секрецией СТГ (45,8%). В целом АПАГ и APAC были обнаружены соответственно у 52 и 27% больных, и достоверного различия между частотой встречаемости этих антител в группах с СТГ-недостаточностью и нормальной секрецией не выявлено. Антитела к СТГ выявлены у 2 больных с СТГ-недостаточностью и 3 больных с нормальной секрецией СТГ, и их присутствие не коррелировало с наличием антигипофизарных антител. Высокая частота АПАГ и APAC не позволяет исключить возможности наличия лимфоцитарного гипопизита по крайней мере у части обследованных больных.

Antibodies to surface antigens of rat adenohypophysis (ASAG) and human somatotropinoma cells (AHST) were studied in 48 patients with primary "empty" sella turcica syndrome by cellular enzyme immunoassay, antibodies to somatotrophic hormone (STH) were radioimmunoassayed, and STH reserves were studied by insulin hypoglycemia test in order to detect a probable relationship between the development of somatotrophic insufficiency and autoimmune process in pituitary tissue. The patients were divided into 2 groups by the results of insulin test: with STH insufficiency (54.2%) and normal STH secretion (45.8%). ASAG and AHST were detected in 52 and 27% patients, respectively; the incidence of these antibodies in the patients with STH deficiency and normal secretion of STH was virtually the same. Antibodies to STH were detected in 2 patients with STH insufficiency and in 3 with normal STH secretion, and their presence did not correlate with the presence of antipituitary antibodies. High incidence of ASAG and AHST does not rule out the possibility of lymphocytic hypophysitis in at least some of examined patients.

На ранней стадии изучения синдрома "пустого" турецкого седла (ПТС) основная этиологическая роль отводилась фактору повышения внутричерепного давления. Между тем в настоящее время ряд исследователей рассматривают этот синдром в некоторых случаях как аутоиммунное заболевание, клинически характеризующееся различными эндокринными нарушениями, в частности недостаточностью аденокортикотропного, тиреотропного, соматотропного (СТГ) гормонов.

Согласно исследованиям, природа гипопитуитаризма при синдроме ПТС может быть связана с развитием такого эндокринного аутоиммунного заболевания, как лимфоцитарный аденогипофизит [12]. Диагноз лимфоцитарного аденогипофизита подтверждается характерной гистологической картиной ткани гипофиза, выявлением циркулирующих антител к цитоплазматическим или поверхностным антигенам аденогипофиза, а также сочетанием гипопитуитаризма с другими аутоиммунными эндокринопатиями [9].

К настоящему моменту вопрос о возможном участии аутоиммунных процессов в развитии СТГ-недостаточности при синдроме ПТС остается неясным.

Задачей работы являлись анализ частоты присутствия антигипофизарных антител и определение резервов СТГ с целью выявления возможной связи между развитием соматотропной недостаточности и наличием аутоиммунного процесса в ткани гипофиза у больных с синдромом первичного ПТС.

Материалы и методы

Обследованы 48 мужчин и женщин от 15 лет до 61 года (средний возраст составил $42,2 \pm 12,4$ года). У всех пациентов диагноз ПТС был установлен МР-томографией головного мозга. Основными жалобами на момент осмотра были слабость, утомляемость, снижение работоспособности, памяти, прибавка в массе, головные боли и головокружения.

Определение резерва СТГ методом инсулиновой гипогликемии. С целью определения резерва СТГ всем обследуемым после ночного голодания в положении лежа проводили инсулиновый тест. Инсулин короткого действия (Actrapid) вводили одномоментно внутривенно из расчета 0,1 ЕД на 1 кг массы тела. Гипогликемия, вызванная стандартной дозой инсулина, является мощным стимулятором для выделения СТГ из гипофиза. Тест считался достоверным, если уровень гликемии снижался не менее чем на 50% от исходного. Кровь брали до введения инсулина и через 15, 30, 60, 90, 120 мин от начала пробы. Содержание СТГ в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом, концентрацию глюкозы — на глюкометре "Сателлит".

Определение антител к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза крысы и соматотропиномы человека. Определение антител к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза крысы (АПАГ) и соматотропиномы человека (АПАС) в сыворотке крови человека осуществляли клеточным твердофазным иммуноферментным методом [1]. Первичную суспензию клеток, выделенных из аденогипофиза крысы или соматотропиномы чело-

века, иммобилизовали на плоскодонных 96 луночных планшетах ("Nunc"), предварительно обработанных 0,01% раствором лизина, в количестве 40 000—50 000 клеток на лунку. Клетки фиксировали глутаровым альдегидом, нейтрализовали глицином и свободные места в лунках блокировали 2% бычьим сывороточным альбумином. В лунки вносили по 0,1 мл тестируемой сыворотки, разведенной в соотношении 1:100 в фосфатном буфере, содержащем 0,15М NaCl и 1% бычьего сывороточного альбумина. Анализ проводили, как описано ранее [1]. Окраску измеряли на иммуноферментном 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 $X \pm 3\sigma$, где X — средняя величина оптической плотности контрольных негативных сывороток. Коэффициент вариации внутри опыта составлял 12,8%, между опытами — 14,5%.

Определение СТГ-связывающей способности сыворотки крови. Антитела к гормону роста в сыворотке крови оценивали радиоиммунологическим методом с помощью тест-системы, разработанной в лаборатории белковых гормонов ЭНЦ РАМН, по способности иммуноглобулиновой фракции сыворотки связывать высокоочищенный гормон роста человека, меченный радиоактивным йодом [5, 6].

100 мкл раствора СТГ, меченного ^{131}I и 100 мкл сыворотки крови, инкубировали в Na-фосфатном буфере с 300 мкл 0,1% BSA в течение 20 ч при температуре 4°C. В пробы, кроме "общего счета", добавляли 500 мкл 25% раствора полиэтиленгликоля-6000 (ПЭГ-6000), тщательно перемешивали и инкубировали еще 1 ч при комнатной температуре. По окончании инкубации реакционную смесь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 мин. Надосадочную жидкость отсасывали, в пробы вносили по 1 мл 12,5% раствора ПЭГ, тщательно перемешивали, центрифугировали и удаляли надосадочную жидкость. Величину радиоактивности в пробах определяли на γ -счетчике. СТГ-связывающую способность сыворотки выражали в процентах от радиоактивности, добавленной в пробу. О достоверном присутствии в сыворотке крови антител к гормону роста свидетельствовала величина связывающей способности, превышающей 18%.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время тест с инсулиновой гипогликемией признан наиболее точным и достаточным методом для разграничения полного и частичного дефицита СТГ у взрослых пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями или у пациентов с установленным дефицитом одного гипофизарного гормона или более [4, 7]. При достижении адекватной гипогликемии этот тест позволяет дифференцировать СТГ-недостаточность и сниженную сек-

Таблица 1
Определение антигипофизарных антител и СТГ-связывающей способности в сыворотке крови больных с синдромом ПТС

Группа обследованных	n	Количество АПАГ (+)	%	Количество АПАС (+)	%	Антитела к СТГ	%
Больные с дефицитом СТГ	26	16	61,5	7	26,9	2	7,6
Больные с нормальной секрецией СТГ	22	9	40,9	6	27,3	3	13,6
Всего...	48	25	52	13	27	5	10,4

рецию гормона роста, часто развивающуюся при ожирении или у лиц старше 60 лет [4].

Принято считать, что при достигнутой гипогликемии стимулированный уровень СТГ у здорового взрослого субъекта ≥ 5 нг/мл, относительный дефицит СТГ определяется при цифровых показателях от 3 до 5 нг/мл, абсолютный дефицит СТГ определяется при пиковом выбросе менее чем 3 нг/мл (эти единицы действительны для поликлонального РИА, применявшегося в нашем исследовании). Однако цифровые показатели существенно варьируют при разных методах [4].

Достоверное снижение уровня глюкозы в плазме крови у всех больных отмечалось через 30 мин после введения инсулина. Средний уровень максимального снижения глюкозы составил 53% исходного, что можно было расценивать как адекватную реакцию на инсулин. Уровень СТГ по всей группе на 60-й минуте варьировал от 0,06 до 42,01 нг/мл. Достоверное повышение уровня СТГ в ответ на гипогликемию наблюдалось у 85,5% больных и было наибольшим на 60-й минуте пробы. У 45,8% больных ответ СТГ был в пределах нормы, у остальных отмечался низкий стимулированный уровень СТГ, при этом у 14,5% больных ответ СТГ практически отсутствовал, и на фоне стимуляции концентрация СТГ в плазме крови не превышала 0,98 нг/мл. Такое различие в ответе на инсулиновую гипогликемию позволило разделить больных на группу с нормальной секрецией СТГ и на группу с СТГ-недостаточностью.

Сыворотки всех больных определяли на наличие АПАГ и АПАС. Ранее с помощью иммуноферментного метода была показана высокая корреляция определения антигипофизарных антител на аденогипофизарных клетках крысы и опухолевых клетках человека. Результаты определения антигипотензивных антител представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в целом у больных с синдромом ПТС АПАГ встречались с относительно высокой частотой, значительно превышавшей таковую — 4,5% — в популяции [1]. Подобные результаты были получены М. Kamatsu и соавт., которые у пациентов с первичным ПТС выявили антитела к антигенам опухолевых клеток крыс GH3, продуцирующих пролактин в 75% и AtT 20, продуцирующих АКТГ в 47% случаев, 44% больных имели антитела к антигенам обоих видов клеток [9, 10]. На основании этого они предположили, что антигипофизарные антитела к кортикотрофам и лакто-трофам могут быть первичны по отношению к эн-

Таблица 2

Клинико-иммунологическая характеристика АПАС-позитивных пациентов

№ на-блюде-ния	АПАГ	АПАС+	Ан-ти-тела к СТГ	Дефи-цит СТГ	Другие эндокринные нарушения
1	+	+	—	Есть	Гиперпролактинемия. Ожирение I степени
2	+	+	—	"	Гиперпролактинемия. Ожирение II степени
3	+	+	—	"	Гиперпролактинемия. Дисфункция яичников, опсоменорея. Ожирение III степени
4	+	+	—	Нет	Гиперпролактинемия. АИТ. Ожирение III степени
5	—	+	+	Есть	Ановуляторная дисфункция яичников, опсоменорея. Нарушенная толерантность к углеводам. Ожирение III степени. АИТ
6	+	+	—	"	Первичный гипотиреоз. Ожирение I степени
7	—	+	+	Нет	Первичный гипотиреоз
8	+	+	+	Есть	Пангипопитуитаризм: вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, несахарный диабет
9	+	+	+	Нет	Гинекомастия I степени. Затянувшийся пубертат. Ожирение I степени
10	+	+	+	"	АИТ. Формирующийся узел правой доли.
11	+	+	—	"	Диффузное увеличение щитовидной железы II степени
12	—	+	—	Есть	Правосторонний многоузловой зоб. Ожирение II степени
13	—	+	—	Нет	Аменорея II степени. Ожирение II степени

докринным нарушениям. Однако, по нашим данным, и АПАГ, и АПАС в обеих группах встречались примерно с одинаковой частотой (см. табл. 1), и присутствие этих антител не было специфичным для СТГ-недостаточности при синдроме ПТС. Это иллюстрируется в табл. 2, где представлена клинико-иммунологическая характеристика больных, позитивных по АПАС.

Как следует из табл. 2, АПАС-позитивные пациенты имели самые различные эндокринные нарушения, в целом характерные для данного синдрома и в равной степени представленные и у АПАС-негативных пациентов.

В то же время следует отметить, что у больных с синдромом ПТС частота обнаружения АПАГ была существенно выше, чем у больных с "неактивной" аденомой гипофиза (38%) [13], соматотропиномой или пролактиномой (22%) или при несахарном диабете (33%) [9], а также при таких аутоиммунных негипофизарных эндокринопатиях, как инсулин-зависимый сахарный диабет (17,6%), тиреоидит Хашимото (28%), диффузный токсический зоб (33,3%) [1].

Выявленные нами АПАГ и АПАС не являлись антителами к гормону роста. СТГ-связывающая способность была выявлена в сыворотке крови только 5 больных и не коррелировала с присутствием АПАГ или АПАС. У 3 из этих больных сек-

реция СТГ была в норме. Только 2 из 26 больных с СТГ-дефицитом имели антитела к СТГ. Можно заключить, что антитела к СТГ не ответственны за дефицит СТГ при синдроме ПТС [11].

Из литературных источников известно, что вероятность развития СТГ-недостаточности у пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями повышается с 45 (при изолированном дефиците какого-либо одного гипофизарного гормона) до 100% при сочетанном дефиците 3—4 гипофизарных гормонов [7]. Возможными причинами для возрастного уменьшения секреции СТГ считаются: снижение секреции и/или действия соматотропин-рилизинг гормона; увеличение секреции и/или эффекта соматостатина; уменьшение числа соматотрофов, а также увеличение чувствительности гипофиза к воздействию ИРФ-1 по механизму отрицательной обратной связи [4]. Однако ответ СТГ на стимуляцию у пожилых людей все же остается несравненно выше, чем у пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями [4] или в обследованной нами группе больных с синдромом ПТС и дефицитом СТГ.

Согласно данным А. Attansio и соавт., соматотропная недостаточность при синдроме "первичного" ПТС развивается у взрослых больных в 9,2% случаев, у детей в 6% случаев [2]. Результаты наших исследований указывают на более частую встречаемость СТГ-недостаточности у этой категории больных, которая составляла 54,2%.

Среди возможных причин развития СТГ-недостаточности у пациентов с ПТС и другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями указываются аутоиммунные нарушения, при которых в некоторых случаях серологическим маркером деструкции соматотрофов служат антитела к поверхностным антигенам соматотрофов гипофиза [3, 10, 12].

Имеются данные, что антитела к цитоплазматическим и поверхностным антигенам клеток аденогипофиза, а также гипопитуитаризм (наиболее часто дефицит АКТГ и ТТГ) указывают на наличие лимфоцитарного аденогипофизита (ЛА), при этом соматотропная недостаточность встречается достаточно редко [8]. Однако пока не доказано, что присутствие антигипофизарных антител является абсолютным доказательством наличия лимфоцитарного гипофизита [12]. ЛА может развиваться в результате первично Т-клеточно опосредованной аутоиммунной агрессии на гипофиз, что подтверждается повышенной реактивностью Т-лимфоцитов к экстрактам гипофиза человека, но по такой неспецифичной иммунной картине не представляется возможным точно определить, гуморальный или Т-клеточный иммунитет ответствен за деструктивные повреждения гипофиза при синдроме ПТС [8].

D. Sobel и соавт. [14] оценили состояние гуморального и клеточного иммунитета у больных с гипопитуитаризмом различного генеза. Из всей обследованной группы только у 1 ребенка с ПТС (с клинически и лабораторно подтвержденными признаками дефицита СТГ, АКТГ, ТТГ, вазопрессина и сопутствующими аутоиммунными неэндокринными нарушениями) отмечалась повышенная лимфоцитарная гиперчувствительность к экстрактам гипофиза человека, а антитела к клеткам гипофиза

отсутствовали. Однако, по нашим данным, у детей с синдромом ПТС в отличие от взрослых с таким же заболеванием антигипофизарные антитела практически не встречаются [13].

Роль аутоиммунного компонента в этиологии СТГ-недостаточности у обследованных нами пациентов остается неясной. Однако относительно высокая частота выявления антигипофизарных антител не исключает возможность наличия лимфоцитарного гипопиза по крайней мере у части больных, поскольку патологическое значение этих антител пока только уточняется, и неизвестно, являются ли они только маркерами заболевания или его причиной [12].

Выводы

1. У больных с синдромом первичного ПТС на основании результатов теста с инсулиновой гипогликемией недостаточность гормона роста выявлена в 54,2% случаев.

2. АПАГ и АПАС выявлены у 52 и 27% больных соответственно, что значительно превышает частоту их обнаружения у больных с активными и неактивными аденомами гипопиза. Антигипофизарные антитела обнаруживались с примерно равной частотой у больных с нормальной секрецией СТГ и СТГ-недостаточностью.

3. СТГ-связывающая активность сыворотки была выявлена только у 2 пациентов с СТГ-недостаточностью и у 3 пациентов с нормальной секреци-

ей СТГ и в большинстве случаев не ассоциировалась с наличием или отсутствием антигипофизарных антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кедя Ю. М., Крюкова И. В., Смирнова О. М. и др. // Вестн. РАМН. — 1994. — № 12. — С. 33—39.
2. Attansio A. F., Lamberts S. W. I., Mantranga A. M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 82—88.
3. Bottazzo G. F., McIntosh C., Stanford W., Preece M. // Clin. Endocrinol. — 1980. — Vol. 12. — P. 1—9.
4. Hartman M. L. // Endocrinology. — 1998. — Suppl. 4. — P. 11—12.
5. Hattori N., Ishikara T., Ikekubo K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69. — P. 585—592.
6. Hattori N., Ishikara T., Ikekubo K. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 438—445.
7. Invited Report of a Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 2. — P. 379—381.
8. Jensen M. D., Handwerger B. S., Scheithauer B. W. et al. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 200—203.
9. Komatsu M., Kondo T., Yamauchi K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67, N 4. — P. 633—638.
10. Komatsu M., Aizawa T., Shinida T. et al. // Am. J. Med. Sci. — 1989. — Vol. 297, N 3. — P. 186—189.
11. Mau M., Phillips T. M., Ratner R. E. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38, N 5. — P. 495—500.
12. Mayfield R. K., Levine J. H., Gordon L. et al. // Am. J. Med. — 1980. — Vol. 69. — P. 619—623.
13. Pankov Y., Keda Y., Krjukova I. et al. // International Congress on Endocrinology, 10-th: Abstracts. — San Francisco, 1996. — P. 248.
14. Sobel D. O., Gutai J. P., Rabin B. S. et al. // Clin. Endocrinol. — 1984. — Vol. 20. — P. 341—348.

Поступила 05.08.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 618.173-085.256.51]-074

Л. М. Берштейн, В. Б. Гамаюнова, Е. В. Цырлина, О. С. Манихас, Х. Адлеркрейтц

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭСТРОГЕНАМИ НА ЭКСКРЕЦИЮ ФИТОЭСТРОГЕНОВ¹

НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург; Отдел клинической химии Хельсинского Университета, Финляндия

В исследование было включено 16 женщин, получавших по поводу умеренных вазомоторных симптомов, присущих постменопаузе, эстрадиола валерат (прогенова) по 2 мг в день в течение 30 дней. Средний возраст обследованных составлял 55.3 ± 1.15 года, продолжительность менопаузы — 5.6 ± 0.8 года, масса тела — 68.0 ± 3.0 кг при росте 161.3 ± 1.4 см. Спектр лигнанов и изофлавоноидов в моче (8 метаболитов) определяли методом капиллярно-газовой хроматографии и масс-спектрометрии. В результате работы пришли к заключению о том, что заместительная терапия эстрогенами (ЭЗТ) в постменопаузе приводит к перераспределению в экскреции фитоэстрогенов с мочой за счет относительного преобладания лигнанов (типа энтеролациона и энтеродиола) над изофлавоноидами (даидзеин, генистеин). После курса ЭЗТ в постменопаузе выявляется различие в характере зависимости между экскрецией метоксиэстрогенов (как показателя инактивации катехолэстрогенов), с одной стороны, и отдельных классов фитоэстрогенов, с другой (прямая корреляция с экскрецией лигнанов и обратная — с экскрецией изофлавоноидов). Эти индуцированные ЭЗТ-изменения представляются важными для вторичной модификации ее клинических и эндокринных эффектов.

Sixteen women were treated with estradiol valerate (progenova) in a daily dose of 2 mg during 30 days for moderate menopausal vasomotor symptoms. The mean age of the patients was 55.3 ± 1.15 years, duration of menopause 5.6 ± 0.8 years, body weight 68.0 ± 3.0 kg, and height 161 ± 1.4 cm. Urinary phytoestrogen profiles (8 metabolites) were evaluated by isotope dilution capillary gas chromatography - mass spectrometry. Estrogen-replacing therapy (ERT) of menopausal patients led to redistribution of urinary excretion of phytoestrogens at the expense of relative predominance of lignanes (enterolactone and enterodiol) over isoflavonoids (daidseine, genisteine). After ERT course the excretion of methoxyestrogens correlated positively with lignane excretion and negatively with isoflavonoid excretion. These changes may be important for secondary modification of clinical and endocrine effects of ERT.

¹Выполнение работы поддержано грантами РФФИ (97-04-48022) и Sigrid Juselius Foundation (Хельсинки, Финляндия).

Продукция эстрогенов в организме, происходящая в гонадах и внегонадно, претерпевает возрастные изменения, которые при менопаузе выражены в значительно большей степени, чем при андропаузе [1]. Восполнение дефицита эстрогенов в постменопаузе — важная клиническая проблема, решаемая, как правило, посредством назначения заместительной терапии эстрогенами (ЭЗТ). Другим предполагаемым источником эстрогенов или средством, имитирующим их эффекты, являются так называемые фитоэстрогены — дифенолы растительного происхождения, по своей структуре отдаленно напоминающие стероидные гормоны [17]. Выделяют 2 группы фитоэстрогенов — лигнаны и изофлавоноиды. Первых достаточно много в злаках, семенах, ягодах и орехах и они представлены, в частности, энтеродиолом, энтеролактоном и некоторыми другими соединениями. Изофлавоноиды обнаруживаются преимущественно в сое и представлены там в первую очередь гинестеином, даидзеином и экволом (см. рисунок).

Высвобождение упомянутых соединений из пищи и их дальнейший метаболизм происходят при участии кишечной микрофлоры, которая обладает способностью к метаболической трансформации и природных эстрогенов [5]. Несмотря на то что предположение о возможном влиянии эстрогенов на метаболизм и высвобождение фитоэстрогенов уже высказывалось ранее [5], лишь в совместном

российско-финском исследовании, результаты которого представлены ниже, была поставлена задача оценить, изменяется ли экскреция изофлавоноидов и лигнанов в результате проведения ЭЗТ в постменопаузе и есть ли при этом какая-нибудь зависимость между выведением фитоэстрогенов и отдельных эстрогенных фракций с мочой. Сведения о самом уровне экскреции классических эстрогенов и катехолэстрогенов до и после курса ЭЗТ приведены в другой нашей работе [2].

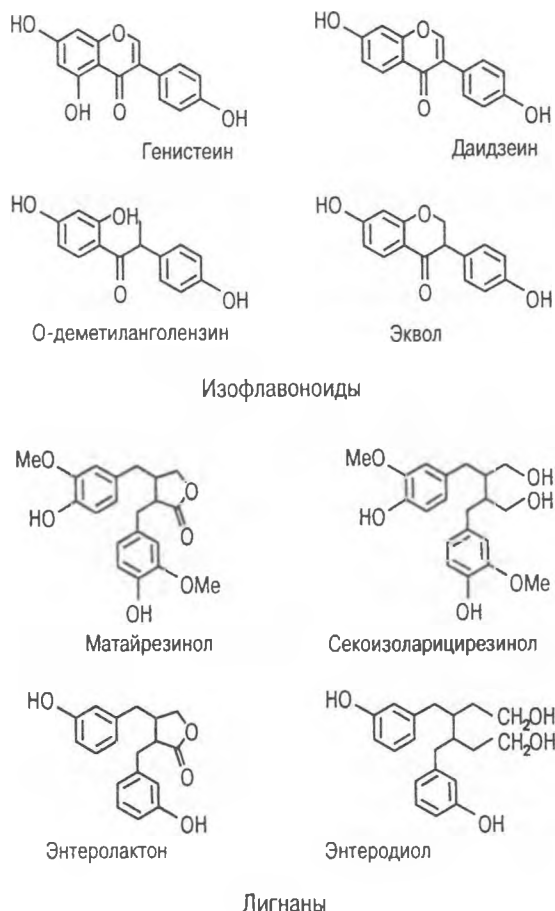
Материалы и методы

В исследование было включено 16 женщин, получавших по поводу умеренных вазомоторных симптомов, присущих постменопаузе, эстрадиола валерат (прогинова) по 2 мг в день в течение 30 дней. Все женщины дали согласие участвовать в исследовании, и поскольку никто из них ранее не подвергался гистерэктомии, следует отметить, что упомянутая длительность приема означенной дозы прогиновы не сопровождается, по имеющимся данным, какими либо патологическими изменениями со стороны эндометрия.

Средний возраст обследованных составлял $55,3 \pm 1,15$ года, продолжительность постменопаузы — $5,6 \pm 0,8$ года, масса тела — $68,0 \pm 3,0$ кг при росте $161,3 \pm 1,4$ см. Никакими соматическими заболеваниями, которые могли бы препятствовать оценке результатов, женщины, включенные в исследование, не страдали, и, по данным проведенного опроса, никакого изменения диеты (особенностей питания) в течение всего периода приема препарата не происходило. 6 из 16 обследованных женщин курили, но продолжительность менопаузы и масса тела в группах курящих и некурящих женщин практически не различались. До начала приема и на следующий день после завершения курса ЭЗТ женщины собирали суточную мочу. В образцы мочи добавляли аскорбиновую кислоту (0,1—0,2%), предотвращающую разрушение катехол- и фитоэстрогенов, и хранили их при -20°C до транспортировки на сухом льду в лабораторию. Спектр лигнанов и изофлавоноидов в моче (8 метаболитов) определяли методом капиллярно-газовой хроматографии и масс-спектрометрии, описанным ранее и использующим ту же процедуру, что и при определении фракций природных эстрогенов [6]. Показатели, характеризующие экскрецию лигнанов, выражали в нмоль/сут. Данные в тексте статьи и таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — стандартная ошибка средней. Сравнение производили с использованием парного критерия Стьюдента; при корреляционном анализе рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

Основные сведения об экскреции отдельных и суммарных фракций двух основных типов фитоэстрогенов (лигнанов и изофлавоноидов) до и после курса ЭЗТ представлены в табл. 1 и 2. Следует отметить, что между курящими и некурящими женщинами было выявлено лишь небольшое отличие —



Структура фитоэстрогенов (лигнанов и изофлавоноидов), изучавшихся в работе.

Таблица 1

Уровень экскреции (в нмоль/сут) фитоэстрогенов по фракциям до и после курса ЭЗТ у женщин в постменопаузе ($M \pm m$)

Период	Лигнаны				Изофлавоноиды			
	матайрезинол	секоизолярицин-резинол	энтеродиол	энтеролактон	даидзеин	О-деметиланго-лензин	эквол	генистеин
До ЭЗТ	50,5 $\pm$ 9,2	223,5 $\pm$ 52,1	381,7 $\pm$ 91,3	4208 $\pm$ 785	338,1 $\pm$ 93,1	33,5 $\pm$ 6,8	83,5 $\pm$ 14,2	155,5 $\pm$ 52,1
После ЭЗТ	57,6 $\pm$ 7,7	236,3 $\pm$ 36,8	393,6 $\pm$ 124,8	4852 $\pm$ 1112	164,7 $\pm$ 31,4	30,5 $\pm$ 8,7	90,3 $\pm$ 28,7	83,6 $\pm$ 21,5

экскреция одной из минорных фракций изофлавоноидов, О-деметиланголензина, до начала ЭЗТ была выше у первых ($p < 0,05$). Поэтому все полученные данные в дальнейшем анализировали без дифференцировки по этому признаку. Очевидно, что если в динамике выведения лигнанов преобладает скорее позитивная тенденция, то в экскреции по крайней мере двух фракций изофлавоноидов (даидзеина и генистеина, которые составляют большую долю этих фитоэстрогенов) к моменту завершения ЭЗТ, напротив, отмечается почти двукратное снижение, приводящее в итоге к относительному превалированию лигнанов (по средним данным, величина отношения лигнаны/изофлавоноиды до ЭЗТ составляет 7,47, после ЭЗТ — 15,01). По данным корреляционного анализа выяснилось, что если экскреция изофлавоноидов (прежде всего за счет эквола и генистеина) по завершении курса ЭЗТ коррелирует с выведением в тот же период метоксиэстрогена и метоксиэстрадиола обратно (r на уровне от $-0,61$ до $-0,84$; $p < 0,002-0,02$), то экскреция лигнанов (в первую очередь энтеродиола и энтеролактона) коррелирует с выведением тех же эстрогенных фракций после курса ЭЗТ прямо ($p < 0,02-0,04$).

Известно, что фитоэстрогены — лигнаны и изофлавоноиды — образуются в организме млекопитающих из растительных предшественников в результате цепи метаболических реакций и процессов, включающих в себя (подобно природным эстрогенам) циркуляцию в системе кишечник—печень [7, 8]. С учетом этого обстоятельства можно сделать вывод о том, что одним из следствий длительного приема эстрогенов (в виде ЭЗТ) в постменопаузе может быть недостаточное образование из предшественников и ослабленное выведение изофлавоноидов, создающее в организме относительный избыток лигнанов. Второе возможное объяснение полученных результатов — задержка под влиянием ЭЗТ изофлавоноидов в организме (и уменьшение в силу этого их экскреции) — представляется менее вероятным из-за существования прямой корреляции между содержанием изофлавоноидов в плазме и моче [7]. Поскольку эстрогеноподобное и антиэстрогенное влияние лигнанов и изофлавоноидов на ткани-мишени репродуктивной системы, активность ферментов стероидогенеза, рецепцию половых стероидов и т. д. может различаться, в том числе в зависимости от возраста и концентрации эстрогенов в циркуляции [4, 7], выявленное в настоящей работе перераспределение в пользу лигнанов при проведении ЭЗТ представляется важным и для вторичной модификации клинических и эндокринных эффектов последней.

Таблица 2

Уровень экскреции (в нмоль/сут) лигнанов и изофлавоноидов (объединенные фракции) до и после курса ЭЗТ ($M \pm m$)

Период исследования	Лигнаны	Изофлавоноиды
До ЭЗТ	4865 $\pm$ 921	651 $\pm$ 227
После ЭЗТ	5540 $\pm$ 993	369 $\pm$ 96

Образующиеся из классических эстрогенов катехолэстрогены (свойства которых существенно отличаются от свойств их предшественников — эстрогена и эстрадиола) инактивируются, превращаясь под влиянием фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) в метоксиэстрогены [1, 3, 10]. В этом отношении тот факт, что после курса ЭЗТ экскреция последних прямо коррелирует с выведением лигнанов и обратно — с экскрецией изофлавоноидов, может рассматриваться как косвенное свидетельство взаимосвязи между перераспределением фракций фитоэстрогенов и усилением инактивации катехолэстрогенов под влиянием проводимой в постменопаузе ЭЗТ. Связано ли это обстоятельство с непосредственным влиянием эстрогенов на активность КОМТ — фермента, важного для метаболизма не только эстрогенов, но и катехоламинов [9, 10], — должны показать дальнейшие исследования.

Выводы

1. ЭЗТ в постменопаузе приводит к перераспределению в экскреции фитоэстрогенов с мочой за счет относительного преобладания лигнанов (типа энтеролактона и энтеродиола) над изофлавоноидами (даидзеин, генистеин).

2. После курса ЭЗТ в постменопаузе выявляется различие в характере зависимости между экскрецией метоксиэстрогенов, с одной стороны, и различных классов фитоэстрогенов, с другой (прямая корреляция с экскрецией лигнанов и обратная — с экскрецией изофлавоноидов).

3. Индуцированные ЭЗТ-изменения экскреции фитоэстрогенов представляются важными для вторичной модификации ее клинических и эндокринных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Берштейн Л. М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). — СПб., 1998.
- Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Колесник О. С. и др. // Бюл. exper. биол. — 1999. — № 11. — С. 575–577.
- Гончаров Н. П., Кацяя Г. В. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 2. — С. 19–22.

4. Adams N. R. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1995. — Vol. 208. — P. 87–91.
5. Adlercreutz H. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1990. — Vol. 50. — Suppl. 201. — P. 3–23.
6. Adlercreutz H., Fotsis T., Lampe J., Hase T. // Ibid. — 1993. — Vol. 53. — Suppl. 215. — P. 5–18.
7. Adlercreutz H., Mazur W. // Ann. Med. — 1997. — Vol. 29. — P. 95–120.
8. Hutchins A. M., Lampe J. W., Martini M. C. // J. Am. Diet. Assoc. — 1995. — Vol. 95. — P. 769–774.
9. Scanlon P. D., Raymond F. A., Weinschilboum R. M. // Science. — 1979. — Vol. 203. — P. 63–65.
10. Zhu B., Conney A. H. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 1357–1363.

Поступила 12.09.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.453-008.61-06:616.12-008.331.1]-07:616.154:577.175.532

Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, Т. Н. Тодуа, Л. Я. Рожинская, Е. И. Марова

СЕКРЕЦИЯ АЛЬДОСТЕРОНА ПРИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО—КУШИНГА И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТЕНЗИИ

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

Статья посвящена изучению суточной динамики секреции альдостерона и его среднесуточного уровня в крови больных болезнью Иценко—Кушинга (БИК) при наличии или отсутствии у них повышенного артериального давления и исследованию взаимосвязей между секрецией альдостерона, активностью ренина плазмы, уровнями кортизола и АКТГ в крови таких больных. Обследованы 2 группы больных БИК: с выраженной гипертензией и без нее, в сыворотке крови которых одновременно с помощью радиоиммунологических методов определяли уровень альдостерона, кортизола, АКТГ и активность ренина плазмы. Образцы крови брали в 8, 16 и 23 ч, затем вычисляли среднесуточную концентрацию этих гормонов. Показано, что наряду с повышением секреции кортизола у больных БИК возрастает и секреция альдостерона. Обнаружена "парадоксальная" суточная динамика содержания альдостерона в крови больных БИК, осложненной гипертензией, с максимальным подъемом его содержания в вечернее и ночное время. Развитие гипертензии у больных БИК было тесно ассоциировано с длительностью и тяжестью заболевания и их возрастом.

Daily changes in aldosterone secretion and its mean daily blood level were studied in patients with Icenko-Cushing disease with and without arterial hypertension and the relationship between aldosterone secretion, plasma renin activity, and blood hydrocortisone and ACTH level in such patients were studied. Two groups of patients with Icenko-Cushing disease were examined: with and without pronounced hypertension. Serum aldosterone, hydrocortisone, ACTH, and plasma renin activity were radioimmunoassayed simultaneously. Blood samples were collected at 8.00, 16.00, and 23.00, and the mean concentrations of hormones were calculated. Increase of hydrocortisone secretion was paralleled by increased secretion of aldosterone. Daily time course of blood aldosterone concentrations in patients with Icenko-Cushing disease complicated by hypertension was paradoxical: they were maximum in the evening and night hours. Development of hypertension in patients with Icenko-Cushing disease was closely associated with the duration and severity of disease and patient's age.

Среди пациентов с артериальной гипертензией удельный вес больных, у которых она обусловлена эндокринной патологией, составляет 10,2%, среди них больные с синдромом и болезнью Иценко—Кушинга (БИК) и первичным гиперальдостеронизмом встречаются в 2% случаев [3]. У 50–70% больных АКТГ-зависимой БИК развивается гипертензия [12].

Благодаря развитию современных физико-химических методов (высокоразрешающая жидкостная хроматография, масс-спектрография и др.), а также методов гормонального иммуноанализа у больных БИК хорошо изучены секреция кортизола, его суточная динамика, характер нарушений его обмена, а также весь спектр метаболических нарушений, обусловленных длительным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. Большинство авторов [19] регистрируют повышение абсолютных концентраций кортизола в течение суток, причем примерно у 30% больных наблюдается сохранение нормальной суточной динамики секреции кортизола [20].

Вместе с тем проведенный нами анализ данных литературы показал отсутствие однозначного ответа на вопрос о характере секреции альдостерона и его суточной динамики у больных БИК и зависимости этих показателей от возраста больных, дли-

тельности заболевания и других параметров, включая гипертензию.

Как известно [15], синтез альдостерона обеспечивается прежде всего клетками клубочковой зоны коры надпочечников. Показана также возможность его синтеза и клетками пограничного слоя между пучковой и клубочковой зонами.

Общепризнана ведущая роль системы ренин—ангиотензин—II в регуляции продукции и секреции альдостерона. Вместе с тем повышенная секреция АКТГ аденогипофизом и экзогенное введение АКТГ сопровождаются увеличением в крови уровня как кортизола, так и альдостерона [21]. Поэтому можно предполагать, что у больных БИК при постоянно повышенной продукции АКТГ наряду с активацией синтеза кортизола должно регистрироваться и повышенное образование альдостерона. Действительно, ряд работ свидетельствует о некотором повышении у больных БИК концентрации в сыворотке крови альдостерона и его непосредственных предшественников в системе биосинтеза [7]. В то же время другие исследователи не обнаружили достоверного изменения уровня альдостерона, хотя секреция 11-дезоксикортикостерона у таких больных была повышена [9].

Возможно, разноречивость полученных результатов связана с определением только базального

уровня альдостерона в утренней порции крови без изучения характера суточного ритма и последующего определения среднесуточной концентрации как наиболее адекватного и интегрального критерия оценки продукции того или иного гормона. Поэтому до настоящего времени нет однозначного ответа на следующие основные вопросы: затрагивает ли гиперпластический процесс при БИК наряду с пучковой и клубочковую зону и как этот процесс влияет на секрецию и суточную динамику кортизола и альдостерона; существует ли зависимость между уровнем продукции альдостерона, активностью ренина плазмы и секрецией АКТГ; какова роль альдостерона в патогенезе развития гипертензии у больных БИК.

Длительный гиперкортицизм, по современным представлениям, является определяющим в формировании гипертензии у этих больных [4, 12]. Однако избыточная продукция альдостерона, несмотря на другой механизм его действия, также приводит к развитию стойкой гипертензии. Мы не располагаем данными литературы о характере формирования и особенностях развития гипертензии в случаях, когда имеет место одновременное повышение содержания кортизола и альдостерона в крови.

Задачей нашей работы являлось изучение суточной динамики секреции альдостерона и его среднесуточного уровня в крови у больных БИК при наличии или отсутствии у них повышенного артериального давления (АД) в зависимости от возраста больных и длительности заболевания, а также, выявление связи между обнаруженными показателями среднесуточной концентрации и суточной динамики АКТГ, активности ренина плазмы, кортизола и альдостерона.

Материалы и методы

Мы обследовали 2 группы больных БИК. В 1-ю группу вошли 12 больных (2 мужчин и 10 женщин, средний возраст $36,2 \pm 1,2$ года) с заболеванием средней тяжести, осложненным стойкой артериальной гипертензией (АД 240/130—160/90 мм рт. ст.), с длительностью заболевания от 5 до 10 лет. Во 2-ю группу вошли 9 больных (1 мужчина и 8 женщин, средний возраст $19,2 \pm 1,2$ года) с заболеванием средней тяжести, нормальным АД, с длительностью заболевания от 1 года до 3 лет. В контрольную группу были включены 11 практически здоровых добровольцев (4 мужчин и 7 женщин, средний возраст $20,5 \pm 1,5$ года) с нормальным АД (110/75—120/85 мм рт. ст.). За 18—24 ч до начала обследования они были помещены в клинику ЭНЦ РАМН.

Образцы крови для гормонального анализа получали из локтевой вены в 8, 16 и 23 ч. Сыворотку и плазму крови до определения уровня гормонов хранили при -20°C . Концентрации альдостерона, кортизола, АКТГ и активность ренина плазмы определяли радиоиммунным методом: АКТГ и активность ренина — с помощью коммерческих наборов фирмы "CIS Bio International" (Франция), уровни альдостерона и кортизола — методом, разработанным в лаборатории биохимической эндокринологии

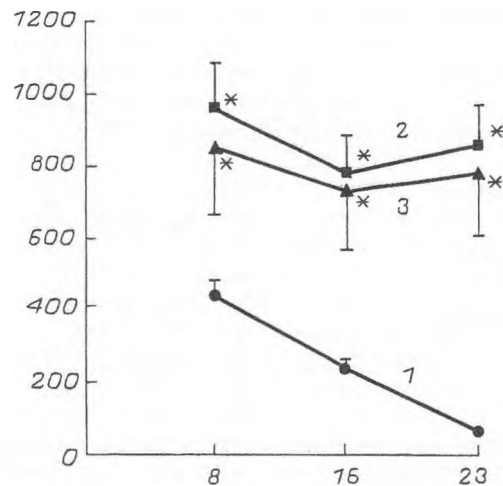


Рис. 1. Суточный ритм секреции кортизола у больных БИК с гипертензией и без нее.

По осям ординат здесь и на рис. 2 — секреция кортизола (в нмоль/л); по осям абсцисс здесь и на рис. 2—5 — время суток. Здесь и на рис. 2—5: * — достоверность различий между показателями больных и здоровых людей ($p < 0,01$). Здесь и на рис. 4, 5: 1 — контроль; 2 — больные БИК с гипертензией; 3 — больные БИК без гипертензии.

гии и гормонального анализа ЭНЦ РАМН с использованием высокоспецифичных антисывороток [1, 5]. Для каждого гормона были вычислены среднесуточные концентрации.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "Statgraphics". Достоверность различий между группами оценивали с помощью *t*-теста Стьюдента. Данные в тексте представлены в виде $M \pm m$; где M — среднее арифметическое, а m — стандартная ошибка средней.

Результаты и их обсуждение

У всех больных БИК независимо от длительности заболевания, возраста и величины АД содержание кортизола в крови было значительно повышено в течение всех суток (рис. 1). Достоверной разницы между утренним и вечерним уровнем кортизола в крови больных по группам в целом не обнаружено. Однако у 4 больных было заметно снижено содержание кортизола в крови в вечерние часы (рис. 2). Содержание кортизола в крови у таких больных утром превышало его вечерний уровень почти в 2 раза в отличие от 5—8-кратного превышения такового у здоровых лиц. Наличие суточного ритма не зависело от величины АД: он обнаружен практически с одинаковой частотой в обеих группах — у 2 больных 1-й и у 2 больных 2-й группы.

Среднесуточная концентрация кортизола у больных БИК была увеличена в среднем в 4 раза по сравнению с группой здоровых доноров, причем более заметно у больных БИК с гипертензией (рис. 3): 229 ± 15 нмоль/л в контрольной группе, 881 ± 98 нмоль/л в группе больных с гипертензией и 731 ± 164 нмоль/л в группе больных без гипертензии. Однако достоверной разницы между уровнем кортизола у больных двух групп не обнаружено.

У здоровых лиц суточная динамика альдостерона повторяет характерный для кортизола суточный

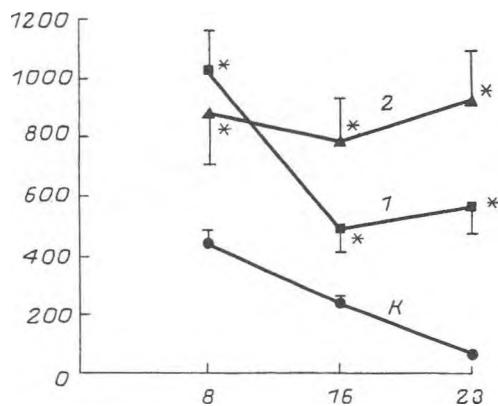


Рис. 2. Суточная динамика секреции кортизола у больных БИК с сохраненным ритмом (1) и без него (2). К — контроль.

ритм (рис. 4). Однако утреннее повышение содержания альдостерона выражено не так значительно, как для кортизола (372 ± 41 пмоль/л утром и 243 ± 47 пмоль/л вечером), т. е. перепад между утренним и вечерним значениями альдостерона не превышает 2—2,5 раз. Некоторые авторы [17] объясняют слабовыраженную суточную динамику альдостерона длительным периодом полужизни его в крови, благодаря чему в общем пуле присутствуют как ранее синтезированные, так и вновь образованные стероиды.

Суточная динамика содержания альдостерона у больных двух групп значительно различалась, а также отличалась от таковой у здоровых лиц (см. рис. 3). У больных без гипертензии сохранялся нормальный суточный ритм выброса альдостерона с максимальным содержанием утром (до 623 ± 146 пмоль/л, что достоверно выше уровня у здоровых лиц) и минимальным — вечером (до 282 ± 142 пмоль/л). Перепад значений достоверно не отличался от такового в норме и достигал 2—2,5 раз.

Для больных с гипертензией была характерна "парадоксальная" суточная динамика этого гормона в крови: в утренние часы уровень альдостерона был повышен по сравнению с контролем (511 ± 47 пмоль/л), как и в 1-й группе, тогда как в вечернее время его концентрация не снижалась, а резко возрастала (до 1082 ± 249 пмоль/л). Таким образом, перепад значений альдостерона составлял также 2—2,5 раза, но с максимальным выбросом гормона вечером.

Как характер суточной динамики, так и среднесуточное содержание альдостерона у больных обеих

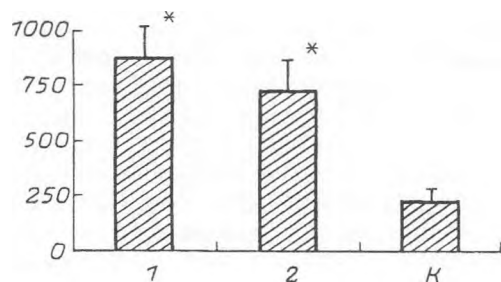


Рис. 3. Среднесуточное содержание кортизола у больных БИК с гипертензией (1) и без нее (2). К — контроль.

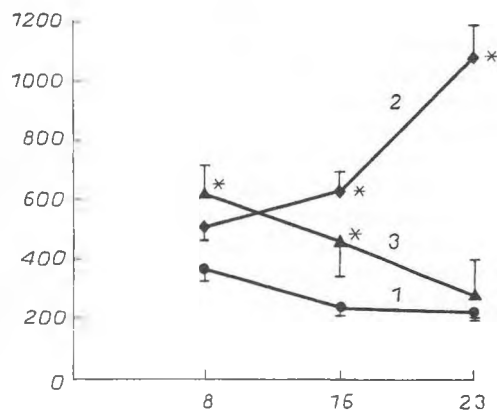


Рис. 4. Суточный ритм секреции альдостерона у больных БИК с гипертензией и без нее.

По оси ординат — секреция альдостерона (в пмоль/л).

групп значительно различались между собой. У больных БИК с гипертензией среднесуточная концентрация альдостерона возрастала по сравнению с таковой у здоровых лиц (272 ± 35 пмоль/л) в 4 раза (до 758 ± 138 пмоль/л), а у аналогичных больных без гипертензии — лишь в 2 раза (до 457 ± 107 пмоль/л).

Следует отметить, что активность ренина плазмы в обеих группах больных БИК достоверно не коррелировала с уровнем альдостерона. Наблюдалась некоторая тенденция к повышению активности ренина у больных БИК без гипертензии. Однако это различие было недостоверно: $2,2 \pm 1,0$ (нг/мл) · ч у здоровых, $3,3 \pm 0,6$ (нг/мл) · ч у больных с гипертензией, $5,4 \pm 1,0$ (нг/мл) · ч у больных без гипертензии.

Суточная динамика АКТГ у большинства больных БИК отсутствовала (рис. 5). Абсолютное содержание АКТГ в крови у больных БИК с гипертензией достоверно (в 2—4 раза) превышало уровень этого гормона у здоровых лиц в течение всех суток, тогда как у больных БИК без гипертензии достоверное превышение содержания АКТГ по сравнению с контрольной группой наблюдалось лишь в вечерние часы ($62,0 \pm 10,0$ пг/мл у больных и $32,7 \pm 7,5$ пг/мл у здоровых). Вместе с тем концентрация АКТГ в те-

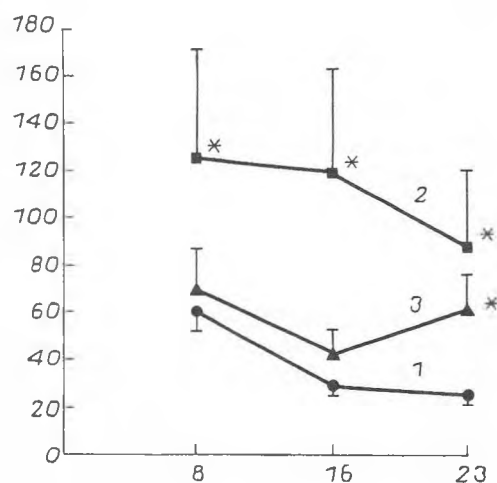


Рис. 5. Суточный ритм секреции АКТГ у больных БИК с гипертензией и без нее.

По оси ординат — секреция АКТГ (в пг/мл).

чение суток и, следовательно, среднесуточное содержание этого гормона у больных с гипертензией превышали аналогичные показатели у больных без гипертензии. Среднесуточный уровень АКТГ в группе больных с гипертензией достигал 115 ± 37 пг/мл, в группе больных без гипертензии — 52 ± 14 пг/мл, тогда как в группе здоровых доноров уровень АКТГ не превышал 39 ± 5 пг/мл. У больных БИК не выявлено корреляции содержания АКТГ с концентрацией альдостерона.

Таким образом, у больных БИК, кроме повышения среднесуточного уровня кортизола в крови, наблюдается и увеличение концентрации альдостерона как в утренней порции крови, так и (что наиболее заметно) в вечерние часы. Не найдено четкой зависимости между динамикой содержания альдостерона и величиной активности ренина. Очевидно, что при данной патологии имеют место значительные нарушения регуляции в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, что подтверждается данными и других авторов [10]. Вероятно, при БИК длительное влияние повышенных концентраций АКТГ приводит к повышению активности ферментных систем, обеспечивающих синтез как кортизола, так и альдостерона, и как следствие кора надпочечников секретирует избыточные количества обоих гормонов.

Следует подчеркнуть, что в обеих группах больных независимо от величины АД были отмечены одни и те же закономерности изменения секреции гормонов. Однако отклонения от показателей здоровых лиц были более выражены у больных с гипертензией, и абсолютное содержание всех исследуемых гормонов (АКТГ, кортизола и альдостерона) у них было значительно выше, чем у больных с нормальным АД. Больные этих двух групп отличались друг от друга возрастом и длительностью заболевания: у больных с гипертензией средний возраст составлял $36,2 \pm 1,2$ года, длительность заболевания — от 5 до 10 лет, а у больных без гипертензии средний возраст составлял $19,2 \pm 1,2$ года, длительность заболевания — от 1 года до 3 лет. Следовательно, развитие гипертензии у больных БИК можно рассматривать как следствие более тяжелого по форме и более длительного заболевания с выраженным и стойким гормональным дисбалансом — повышением среднесуточного уровня кортизола и альдостерона и нарушением суточного ритма их продукции.

Известно, что БИК часто (до 50% случаев и более) сопровождается повышением АД [10], и динамика содержания кортизола в крови, как правило, изменяется параллельно колебаниям АД [18].

Одним из механизмов повышения АД у больных БИК [14] является снижение концентрации дофамина, который принимает участие в регуляции последней ступени биосинтеза альдостерона [13]. Низкие концентрации дофамина в крови больных БИК, по данным, полученным в нашей лаборатории ранее [2], регистрируются и в утренние, и особенно в вечерние часы. Среднесуточная концентрация дофамина в плазме у здоровых лиц достигала $80-150$ пг/мл, тогда как у больных БИК этот показатель не превышал 20 пг/мл. Уменьшение концентрации дофамина в крови может приводить к утрате тонического контроля подавления секреции альдостерона.

В развитии гипертензии у больных БИК могут принимать участие и другие механизмы, не связанные с эффектами дофамина. Повышение уровня АКТГ и увеличение продукции кортизола при БИК приводят в действие следующие механизмы, повышающие АД.

1. Повышение тонуса клеток гладкой мускулатуры кровеносных сосудов за счет повышения их чувствительности к катехоламинам [8]. Показано, что при гипертензии, индуцированной кортизолом, увеличивается чувствительность кровеносных сосудов к экзогенно введенному норадреналину, хотя при этом общий тонус симпатической системы не изменяется. Сосудосуживающий эффект глюкокортикоидов, очевидно, реализуется через активацию специфических рецепторов сердечно-сосудистой системы или через изменение метаболизма катехоламинов и(или) простагландинов.

2. Изменение активности системы ренин—ангиотензин. Как известно, глюкокортикоиды и непосредственно, и опосредованно через интерлейкин-1 принимают участие в контроле за синтезом ангиотензиногена гепатоцитами, стимулируя его секрецию. Это в свою очередь приводит к повышенному образованию ангиотензина II и как следствие к формированию гипертензии [4, 6].

3. Изменение связывания кортизола с рецепторами. Причиной повышения давления может являться повышение связывания кортизола с минералокортикоидными рецепторами либо из-за генетического повреждения глюкокортикоидных рецепторов [11], либо из-за снижения скорости деактивации кортизола в результате уменьшения активности 11β -гидроксистероиддегидрогеназы [16], катализирующей превращение кортизола в кортизон. Следствием этих двух процессов является повышение уровня кортизола в периферической крови без изменения его секреции.

К сожалению, полученные нами данные не позволяют определить роль каждого из перечисленных механизмов в развитии гипертензии у больных БИК. По нашему мнению, повышение АД у этих больных во многом обусловлено перmissивным влиянием гиперкортицизма на тоническое воздействие катехоламинов на сосудистый тонус. Нарушение натрий-калиевого равновесия как следствие длительной избыточной продукции альдостерона одновременно с нарушением его суточного ритма также является важным звеном в формировании устойчивой гипертензии.

Постоянно высокий уровень в крови глюкокортикоидов и минералокортикоидов у больных БИК формирует необратимые патологические изменения во всех звеньях сердечно-сосудистой системы. Вот почему обычная консервативная терапия этих нарушений малоэффективна.

Выводы

1. У больных БИК наряду с повышением секреции кортизола значительно возрастает и секреция альдостерона. Наиболее информативным показателем является его среднесуточная концентрация в крови.

2. У больных БИК, осложненной гипертензией, нарушен суточный ритм содержания альдостерона

в крови с "парадоксальным" повышением его уровня в ночное время.

3. Развитие гипертензии ассоциировано с возрастом больных, длительностью и тяжестью их заболевания.

4. При обследовании больных БИК необходимо проводить определение суточной динамики как кортизола, так и альдостерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Кацця Г. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1995. — № 2. — С. 33—35.
2. Крылин В. В. Состояние симпатно-адреналовой системы у больных с нарушением надпочечникового стероидогенеза и жирового обмена: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1996.
3. Anderson G. H., Blakeman N., Streeten D. H. // J. Hypertens. — 1994. — Vol. 12, N 5. — P. 609—615.
4. Goncharov N., Kolesnikova G., Vorontsov V. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — 1993. — P. 407—425.
5. Fraser R., Davies D. L., Connel J. M. C. // Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 31. — P. 701—746.
6. Hilgenbrandt U., Schmind S. // J. Steroid. Biochem. — 1993. — Vol. 45, N 1—3. — P. 41—47.
7. Horio S. et al. // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1981. — Vol. 57, N 5. — P. 807—825.
8. Jyothunagaram S. G., Neay P. et al. // J. Hypertens. — 1989. — Vol. 7, N 6. — P. 568—569.

9. Kafer C. E. et al. // Clin. exp. Hypertens. — 1982. — Vol. 4, N 9—10. — P. 1749—1758.
10. Magiakou M. A., Mastorakos G., Chrousos G. P. // 10-th International Congress on Endocrinology. — San Francisco, 1996. — P. 3—607.
11. Malatero P., Panazelli M., Schivane D. et al. // Ibid. — P. 2—419.
12. Mantero F., Boscaro M. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327, N 14. — P. 974—980.
13. Muller J. // J. Ster. Biochem. Mol. Biol. — 1993. — Vol. 45, N 1—3. — P. 153—159.
14. Papanicolaou D. A. et al. // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271. — P. E601—E605.
15. Sasano N., Sasano H. // Functional Endocrine Pathology / Eds K. Kovacs, S. L. Asa. — Boston, 1991. — Vol. 2. — P. 546—584.
16. Stewart P. M., Walker B. R., Holder G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 12. — P. 3617—3620.
17. Tait J. F., Tait S. A. et al. // J. Clin. Invest. — 1961. — Vol. 40. — P. 72—75.
18. Terzolo M., Boccuzzi A., Ali A. et al. // 10-th International Congress on Endocrinology. — San Francisco, 1996. — P. 3—596.
19. Van den Berg G., Frolich M., Veldhuis J. D., Roelfsema F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 12. — P. 3750—3757.
20. Van Cauter E., Leproult R., Kupfer D. J. // Ibid. — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2468—2473.
21. Zacharieva A. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 93, N 1. — P. 19—28.

Поступила 03.10.2000

© Д. Е. ШИЛИН, 2001

УДК 616.441-006.5-053.2-02:614.8761-073.432.19

Д. Е. Шилин

УЗЛОВАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ЙОДДЕФИЦИТНЫХ РЕГИОНАХ РАДИАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ (по данным ультразвукового скрининга в Центральном Федеральном округе России)

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ, Москва

За 15 лет, прошедших после аварии на Чернобыльской АЭС, на пострадавших территориях Беларуси, России, Украины существенно выросла заболеваемость раком щитовидной железы (ЩЖ), особенно среди детского населения. В меньшей степени известно о том, влияет ли низкоинтенсивное облучение на формирование другой тиреоидной патологии, в том числе протекающей с формированием узловой нетоксической зоба. В статье приводятся сведения о результатах многолетнего ультразвукового скрининга, проводившегося через 6—12 лет после атомной катастрофы среди детского населения, проживающего на загрязненных (1—5 Ки/км² по радиоактивному цезию) и контрольных территориях европейской части России, которые являются очагами природного йоддефицита легкой степени. Установлено, что распространенность узловой патологии ЩЖ в когорте облученных детей ($n = 955$) составила 2,3%, что почти в 5 раз чаще, чем среди необлученных в контроле (0,5%; $n = 1339$; $p \leq 0,001$). Выявлены эхографические особенности характера узлов ЩЖ у детей пострадавших районов (солитарные одиночные узлы крупных размеров, имеющие солидный или гетерогенный характер интранодулярной ткани), позволяющие относить их к разряду образований с повышенным онкологическим риском, требующих активной морфологической диагностики путем тонкоигольной пункционной биопсии. Полученные сведения наряду с многочисленными сообщениями о всплеске заболеваемости раком ЩЖ в регионах выпадения "чернобыльских" осадков обосновывают целесообразность проведения длительного селективного скрининга в когорте облученных с целью своевременной диагностики и раннего лечения опухолей ЩЖ.

The incidence of thyroid cancer has essentially increased at territories contaminated as a result of the Chernobyl accident over the 15 years that passed since the accident, this increase being particularly obvious among children. It is less clear whether low-intensive irradiation affects the formation of another thyroid diseases, including nodular nontoxic goiter. This paper presents the data of many-year ultrasonic screening which was carried out 6—12 years after the accident among children living at radiocesium-contaminated (1—5 Ci/km²) and control territories of European Russia which are considered to be foci of slight natural iodine deficiency. The prevalence of nodular thyroid abnormalities in the cohort of exposed children ($n = 955$) was 2.3%, which is 5-fold more than intact controls (0.5%, $n = 1339$; $p < 0.01$). Echographic characteristics of thyroid nodules in children living at contaminated territories were defined (solitary large nodules with solid or heterogeneous intranodular tissue) which can be classified as formations at a high risk of cancer transformation, requiring active morphological diagnosis by fine needle puncture biopsy. These data and numerous reports about a rise of thyroid cancer incidence in the regions of Chernobyl precipitations necessitate long-term selective screening in the cohort of exposed subjects for timely diagnosis and early therapy of thyroid tumors.

В настоящее время детально доказана повышенная чувствительность щитовидной железы (ЩЖ) к воздействию ионизирующей радиации [1, 2, 8], особенно на ранних стадиях онтогенеза человека — в детском и подростковом возрасте [3, 8, 12]. Наиболее полно изучено радиационное влияние на тиреоидный канцерогенез [4, 9, 13, 17]. Вместе с тем отдаленные последствия аварии на Чернобыльской АЭС для формирования других вариантов тиреоидной патологии (как опухолевой, так и неопухолевой) освещены недостаточно [3, 18]. Данные вопросы не менее актуальны, чем радиогенный рак ЩЖ, поскольку касаются патогенеза таких распространенных тиреоидных заболеваний, спонтанная заболеваемость которыми находится на высоком уровне — значительно большем, чем для злокачественных новообразований ЩЖ. Речь идет об отдельных вариантах диффузного зоба, а также узловой патологии ЩЖ [7, 11, 13]. В отношении участия радиационного фактора в генезе этих заболеваний имеется больше всего неясностей, вызывающих острые дискуссии.

Для этого существуют 3 объективные причины. Во-первых, для уточнения роли радиационного воздействия необходимо помнить, выделять и учитывать роль известных неионизирующих этиологических факторов, прежде всего йодного дефицита. Во-вторых, полиизотопный характер чернобыльских выпадений не только обусловил возникновение краткосрочного облучения ЩЖ инкорпорированным радиоактивным йодом, но и вызвал в последующем хроническое низкоинтенсивное облучение другими долгоживущими изотопами (цезия, стронция и др.) не столько самой ЩЖ, сколько других тесно связанных с ней органов и систем, прежде всего иммунной. В третьих, разногласия эпидемических оценок обусловлены также отсутствием согласованности у эндокринологов в выборе адекватных нормативов объема ЩЖ [20].

Поэтому для решения комплексной проблемы взаимосвязи патологии ЩЖ у детей "Российского Чернобыля" с радиационным анамнезом необходимо такое научное исследование, которое, с одной стороны, основывалось бы на анализе сведений об облученном радиоактивным йодом населении в сравнении с данными двойного контроля: внешнего (необлученные) и внутреннего (не облученные радиоактивным йодом, но испытавшие воздействие других изотопов), а с другой — учитывало бы все имеющиеся расхождения в способах оценки зобной эндемии по разным нормативам.

С целью уточнения особенностей формирования тиреоидной патологии и для выяснения распространенности и структуры заболеваний ЩЖ у детей, подвергшихся облучению в условиях йодной недостаточности,

предпринято комплексное клиническое сравнительное (поперечное рандомизированное) обследование детского населения пострадавших территорий с учетом радиационного анамнеза и в контроле.

Материалы и методы

Материал собран в 1992—1997 гг. при 30 экспедиционных выездах коллектива кафедры на территории 7 населенных пунктов в 3 областях Центрального федерального округа России (Белгородская, Воронежская, Орловская). Подробная характеристика географических и экологических условий проживания детей (в первую очередь радиационного загрязнения среды в результате аварии на ЧАЭС и йодного обеспечения) представлена на рисунке, а также в табл. 1, 2.

В 5 городах и поселках — очагах радиационного контроля — зарегистрировано выпадение радиоактивных осадков в результате аварии на ЧАЭС со средней удельной плотностью по ^{137}Cs от 1,3 до 4,2 Ки/км², по ^{131}I — от 1,1 до 14,4 Ки/км², а 2 условно "чистые" территории избраны контрольными зонами (см. табл. 1). Во всех обследованных территориях нами выявлен дефицит йода легкой степени (см. табл. 2). Ренальная экскреция йода изучена путем определения концентрации микроэлемента в утренней порции мочи ($n = 1824$) церий-арсенитовым методом с предварительным влажным озолением по реакции Санделла—Колтхоффа [19].

Настоящее исследование было предпринято с целью установления распространенности и структуры узловой тиреоидной патологии с помощью ультразвуковой визуализации ЩЖ, выполненной на репрезентативных выборках облученных и в контроле (2294 ребенка 4—16 лет; 1179 девочек и 1115 мальчиков; 1,06:1). С учетом результатов реконструкции индивидуальных поглощенных доз внутреннего облучения ЩЖ радиоактивным йодом [3, 8] выделены основные группы сравнения: а) облученные лица — 955 детей в возрасте 5,2—16,4

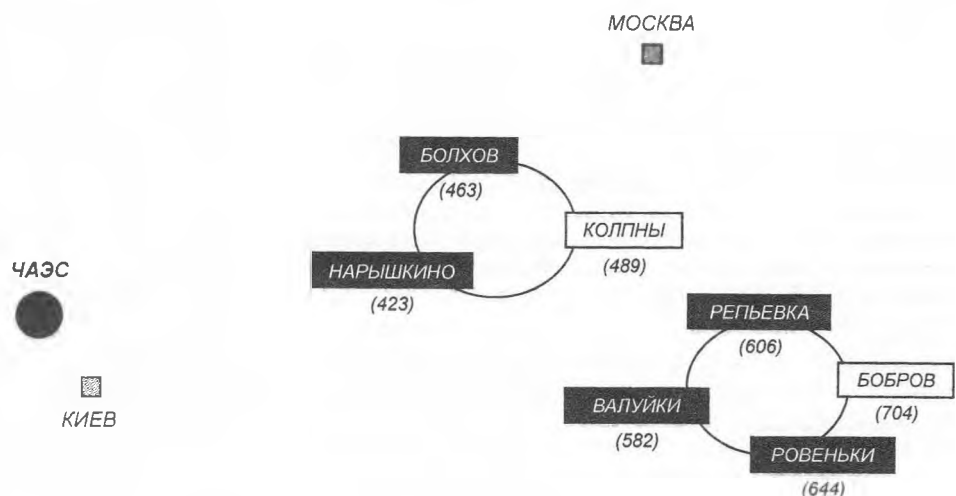


Схема расположения обследованных населенных пунктов (названия поселений в зонах радиационного контроля заключены в черные прямоугольные рамки, в "чистой" местности — в светлые рамки). В скобках указано расстояние от ЧАЭС (в км).

Таблица 1

Характеристика плотности радиоизотопного загрязнения почвы в обследованных районах в результате аварии на ЧАЭС (в числителе — во внесистемном измерении, в знаменателе — в СИ: $\frac{\text{Ки/км}^2}{\text{кБк/м}^2}$)¹

Населенный пункт	Изотопы		
	¹³⁷ Cs	¹³¹ I	⁹⁰ Sr
Болхов	$\frac{4,23(0,18-8,32)}{156,51(6,66-309,8)}$	$\frac{14,39(0,00-51,91)}{532,43(0,00-1920,7)}$	$\frac{0,27(0,16-0,47)}{9,99(5,92-17,39)}$
Нарышкино	$\frac{1,71(0,18-3,97)}{63,27(6,66-146,89)}$	$\frac{5,55(0,00-26,48)}{205,35(0,00-979,76)}$	$\frac{0,03(0,02-0,04)}{1,11(0,74-1,48)}$
Колпны	0 (0 — < 1/0 — < 37)	0	—
Валуйки	$\frac{1,29(0,20-1,92)}{47,73(7,40-71,04)}$	$\frac{1,10(0,00-3,72)}{40,70(0,00-137,64)}$	?
Ровеньки	$\frac{1,76(0,58-4,31)}{65,12(21,46-159,5)}$	$\frac{5,58(0,00-26,86)}{206,46(0,00-993,82)}$	?
Репьевка	$\frac{1,61(0,17-6,64)}{59,57(6,29-245,68)}$	$\frac{5,14(0,00-40,23)}{190,18(0,00-1488,5)}$	?
Бобров	0 (0 — < 1/0 — < 37)	0	—

Примечание. Здесь и в табл. 2 курсивом выделены названия населенных пунктов в наблюдаемых районах, обычным шрифтом — в контрольных. Приведены средние значения плотности, в скобках — пределы колебаний (минимальное—максимальное).

¹Источник информации: Радиация и риск (Бюллетень Российского государственного медико-дозиметрического регистра). — 1993. — Вып. 3. — Прил. 1: С. 8, 70 (Белгородская область); 21, 94 (Воронежская область); 28, 33, 38, 63, 109, 123 (Орловская область) [5].

года ($11,7 \pm 0,1$ года [$M \pm m$]; 507 девочек и 448 мальчиков; 1,13:1) с поглощенными дозами в пределах 0,27—161,3 сГр (в среднем $12,5 \pm 0,3$ сГр, медиана 10,7); б) *внешний контроль* — 599 детей в возрасте 4,2—15,3 года ($9,8 \pm 0,1$ года; 302 девочки и 297 мальчиков; 1,02:1), не инкорпорировавших радиоактивный йод, из территорий с сопоставимым йоддефицитом, но свободных от выпадения радиоактивного цезия; в) *внутренний контроль* — 740 детей в возрасте 4,0—15,8 года ($8,2 \pm 0,1$ года; 371 девочка и 369 мальчиков; 1,01:1) из территорий ра-

диационного загрязнения, родившихся как до, так и после аварии на ЧАЭС, избежавших поглощения радиоактивного йода, но проживающих в условиях хронического низкоинтенсивного облучения другими радиоактивными изотопами, не обладающими тропностью к ЩЖ.

Распределение обследованных детей по полу во всех группах сравнения было равным. Средний возраст облученных детей был незначительным, но достоверно больше, чем у необлученных в обеих группах (на 1,9 года во внешнем контроле и на 3,5 года во внутреннем; $p < 0,001$).

УЗИ ЩЖ выполняли общеизвестным способом в положении сидя с запрокинутой головой с применением высокочастотного линейного датчика 7,5 МГц с длиной рабочей поверхности 5 см на аппарате ALOKA SSD-500 (Япония) [3]. Интерпретацию результатов измерения объема ЩЖ методом эховолуметрии осуществляли у одного и того же ребенка в зависимости от решаемой задачи двойным путем: для диагностики зобного увеличения ЩЖ (тиромегалии) применяли верхние лимиты нормы как по разработкам ВОЗ 1993 г. (R. Gütekunst [15]), так и по стандартам 1997 г. (F. Delange [14] — по площади поверхности тела).

Математическую обработку материала выполняли на ПЭВМ с применением пакета статистических программ (для медико-биологических исследований — STATGRAPHICS, версия 2.1; для эпидемиологического анализа данных — Epi Info 6, версия 6.04b). Она включала в себя традиционные методики статистики, дисперсионный анализ ANOVA/MANOVA, корреляционный анализ (Пирсона — r и Спирмена — ρ , а также современные подходы доказательной медицины [10] с оценкой достоверных интервалов Корнфилда, Гринланда—Робинса (при расчете относительного риска) или Мета—Патела—Грея (при расчете отношения

Таблица 2

Характеристика йодного обеспечения детского населения в обследованных населенных пунктах

Населенный пункт	Йодный обмен		
	медиана йодурии, мкг/л	йодурия < 100 мкг/л, %	средняя йодурия, мкг/л
Болхов ($n = 78$) VI.1995	68,4***	78,2±4,7**	112,2±15,0***
Нарышкино ($n = 267$) IV.1992—IX.1996	76,4***	61,4±3,0**	95,24±3,91***
Колпны ($n = 78$) IV.1993	46,5	91,7±3,6	51,5±4,4
Орловская область ($n = 423$)	68,4	69,1±2,3	92,0±4,0
Валуйки ($n = 364$) VIII.1997	82,5	61,5±2,6	91,3±3,4**
Ровеньки ($n = 351$) VIII.1997	78,0	64,7±2,6*	101,9±6,3
Белгородская область ($n = 715$)	79,0	63,1±1,8	96,7±3,6
Репьевка ($n = 352$) VIII.1997	69,0***	71,6±2,4***	80,6±3,6***
Бобров ($n = 352$) VIII.1997	86,0	56,0±2,6	109,4±4,6
Воронежская область ($n = 704$)	75,5	63,8±1,8	95,0±3,0

Примечание. Звездочками обозначены статистически достоверные различия с контрольным (свободным от радиоизотопного загрязнения) районом (Бобров — для Белгородской и Воронежской областей; Колпны — для Орловской области); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

шансов). Оценку достоверности различий средних абсолютных величин для пар выполняли по *t*-критерию Стьюдента, для рядов с неравным числом вариант — по критерию Манна—Уитни или по тесту положения медианы — методом знаков; значимость различий относительных величин оценивали по критерию χ^2 . Статистически значимыми считали различия по величине $p \leq 0,05$. Абсолютные величины и относительные доли представлены средними и стандартными ошибками средней ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Во всех обследованных областях ($n = 3$), районах ($n = 7$) и выборках детей ($n = 4$) независимо от возраста обследованных, их пола, условий проживания (тяжести йодной недостаточности, радиоэкологической обстановки) и способа оценки результатов тиреоэхографии (нормативов объема ЩЖ) при суммарной оценке распространенности заболеваний ЩЖ установлено, что диффузная патология многократно превышает узловую (табл. 3) — от 3—24 раз (по F. Delange) до 13—143 раз (по R. Gütekunst).

Узловая патология ЩЖ, хотя и уступала по распространенности диффузному зобу, но существенно преобладала среди детей основной группы (см. табл. 3). Особенно важным представляется наблюдение повышенной частоты злообразования у детей и подростков после инкорпорации радиоактивного йода (2,3%) по отношению не только к внешнему (0,83%), но и к внутреннему (0,27%) контролю: в нашем исследовании узлы встречались по сравнению с первыми в 2,8 раза чаще, а со вторыми — в 8,5 раза чаще (в среднем в 4,4 раза чаще). Близкие сведения опубликованы ранее по более загрязненным (до 15 Ки/км² по радиоактивному цезию) юго-западным районам Калужской области [7], граничащей с одним из северных районов Орловской области — Болховским, обследованным нами. Е. Г. Матвеевко и соавт. наблюдали достоверный рост распространенности узловой зоба у детей в этой местности — с 0,4% в 1986—1993 гг. до 1,1% в 1994 г., т. е. в 2,5 раза, Совокупная распространенность всех вариантов узловой патологии ЩЖ (включая наряду с узловым зобом опухоли и кисты ЩЖ) составила, по данным этих авторов, 2% (115 из 5899 обследованных). К возможным причинам того, что нами установлена по крайней мере не меньшая (2,3%) частота в менее загрязненных районах РФ, мы относим, с одной стороны, то, что обследовали детей в более поздние сроки от начала лучевой экспозиции — через 6—12 лет после аварии (в Калужской области — в первые 8 лет), а с другой — вероятно, более выраженный уровень дефицита йода в биосфере. Известно, что выявляемость узловой патологии ЩЖ нарастает пропорционально давности облучения и тяжести йодной недостаточности [2, 3, 12, 13].

В целом при оценке суммарного тиреоидного объема по разным нормативам установлено (см. табл. 3), что у облученных на долю узловой патологии в структуре зоба приходится от 7,2% (по R. Gütekunst) до 23,7% (по F. Delange). С учетом того, что исследования проводили на территориях с не-

Таблица 3

Распространенность тиреоидной патологии у облученных детей ($n = 955$) по сравнению с контролем ($n = 1339$, в том числе внешним — $n = 599$ и внутренним — $n = 740$)

Вариант патологии	Группа обследованных	Оценка по нормативам	
		F. Delange (1997)	R. Gütekunst (1993)
Диффузный зоб (ДЗ)	Облученные	7,44 ± 0,85	29,56 ± 1,48
	Контроль	5,45 ± 0,62*	29,57 ± 1,25
	внешний	4,34 ± 0,83**	18,53 ± 1,59***
	внутренний	6,35 ± 0,90	38,51 ± 1,79***, ^^
Узловой зоб (УЗ)	Облученные	2,30 ± 0,49	
	Контроль	0,52 ± 0,20***	
	внешний	0,83 ± 0,37*	
	внутренний	0,27 ± 0,19***	
Доля УЗ в структуре зоба (ДЗ + УЗ)	Облученные	23,66 ± 4,41	7,24 ± 1,49
	Контроль	8,75 ± 3,16**	1,74 ± 0,65***
	внешний	16,13 ± 6,61	4,31 ± 1,89
	внутренний	4,08 ± 2,83*	0,69 ± 0,49***, ^^
Частотное отношение ДЗ/УЗ в структуре зоба	Облученные	3,23:1***	12,85:1***
	Контроль	10,48:1***	58,87:1***
	внешний	5,23:1***	22,31:1***
	внутренний	23,52:1***	142,63:1***
Вся патология	Облученные	9,74 ± 0,96	31,86 ± 1,51
	Контроль	5,97 ± 0,65***	30,09 ± 1,25
	внешний	5,17 ± 0,90***	19,36 ± 1,61***
	внутренний	6,62 ± 0,91*	38,78 ± 1,79***, ^^

Примечание. Символами обозначены достоверные различия с облученными (*) и с внешним контролем (^), а также частоты ДЗ с частотой УЗ внутри подгруппы (x). Здесь и в табл. 4—7: одинарный символ — $p \leq 0,05$, двойной — $p \leq 0,01$, тройной — $p \leq 0,001$.

резко выраженной йодной недостаточностью (от легкой до умеренной), сведения об относительно невысокой распространенности узлов среди всей патологии ЩЖ по R. Gütekunst являются более понятными и приемлемыми (каждый 14-й случай), чем необычайно высокая их доля по F. Delange (каждый 4-й случай). Подобные рассуждения вполне применимы для обсуждения аналогичной информации по остальным группам детей (см. табл. 3).

При описании характера узловой патологии особое внимание принято уделять таким характеристикам узлов, которые имеют предикторную роль на этапе доморфологической диагностики злокачественных новообразований [4, 5, 9, 16, 18]. Известен ряд классификационных эхографических признаков (варианты, классы, типы, виды), наличие которых определяет высокий риск рака ЩЖ: 1) солитарный узел (в неувеличенной ЩЖ, в отсутствие зобной трансформации окружающей ткани) чаще бывает злокачественным, чем узлы в зобе (смешанный зоб); 2) узел большего размера онкологически более подозрителен, чем микронодулярные фокусы; 3) одиночный узел более опасен, чем многоузловой зоб; 4) солидные (с нежидкостным содержимым) и сложные (неоднородные) узлы имеют повышенный риск по сравнению с "простыми" кистами ЩЖ [4, 6, 16].

При выделении вариантов узловой патологии с учетом состояния окружающей тиреоидной ткани установлено, что оба варианта встречались достоверно чаще среди облученных детей, чем в группах

Таблица 4

Распространенность вариантов узлов и структура узлового нетоксического зоба у облученных детей ($n = 955$) по сравнению с контролем ($n = 1339$, в том числе внешним — $n = 599$ и внутренним — $n = 740$)

Вариант тиреоидной патологии	Группа обследованных	Оценка по нормативам	
		F. Delange (1997)	R. Gütekunst (1993)
Солитарный узел	Облученные	$1,68 \pm 0,42$	$1,05 \pm 0,33$
	Контроль	$0,45 \pm 0,18^{**}$	$0,30 \pm 0,15^*$
	внешний	$0,67 \pm 0,33$	$0,50 \pm 0,29$
	внутренний	$0,27 \pm 0,18^{**}$	$0,14 \pm 0,13^*$
Смешанный зоб	Облученные	$0,63 \pm 0,26$	$1,26 \pm 0,36$
	Контроль	$0,07 \pm 0,07^*$	$0,22 \pm 0,13^{**}$
	внешний	$0,17 \pm 0,17$	$0,33 \pm 0,23^*$
	внутренний	0*	$0,14 \pm 0,13^{**}$
Доля солитарных узлов в структуре УЗ, %	Облученные ($n = 22$)	$72,73 \pm 9,72^{**}$	$45,45 \pm 10,87$
	Контроль ($n = 7$)	$85,71 \pm 14,29^{**}$	$57,14 \pm 20,20$
	внешний ($n = 5$)	$80,00 \pm 20,00$	$60,00 \pm 24,49$
	внутренний ($n = 2$)	100	$50,00 \pm 50,00$
Частотное отношение солитарный узел/смешанный зоб в структуре УЗ	Облученные	$2,67:1^*$	$0,83:1$
	Контроль	$6,43:1^*$	$1,36:1$
	внешний	$3,94:1$	$1,52:1$
	внутренний	2:0	1:1

Примечание. Символами обозначены достоверные различия с облученными (*) и с внешним контролем (^), а также частоты солитарных узлов с частотой смешанного зоба в структуре УЗ и доли солитарных узлов с долей смешанного зоба в структуре УЗ (x).

контроля (табл. 4), причем независимо от оценочных нормативов: солитарные узлы — на фоне неизмененной ткани — в 2,5–6,2 раза, а диффузно-узловой, или смешанный зоб — в 3,7–9 раз и более. В зависимости от использовавшихся нормати-

Таблица 5

Распространенность классов узлов и структура узлового нетоксического зоба у облученных детей ($n = 955$) по сравнению с контролем ($n = 1339$, в том числе внешним — $n = 599$ и внутренним — $n = 740$)

Вариант узловой патологии	Группа обследованных	Распространенность, %
Клинически значимые (крупные) узлы	Облученные ($n = 22$)	$1,47 \pm 0,39$
	Контроль ($n = 7$)	$0,22 \pm 0,13^{***}$
	внешний ($n = 5$)	$0,33 \pm 0,33^*$
	внутренний ($n = 2$)	$0,14 \pm 0,14^{**}$
Микронодулярные образования (мелкие узлы)	Облученные ($n = 22$)	$0,83 \pm 0,30$
	Контроль ($n = 7$)	$0,30 \pm 0,15$
	внешний ($n = 5$)	$0,50 \pm 0,29$
	внутренний ($n = 2$)	$0,14 \pm 0,14$
Доля клинически значимых узлов в структуре УЗ, %	Облученные ($n = 22$)	$63,64 \pm 10,50$
	Контроль ($n = 7$)	$42,86 \pm 20,20$
	внешний ($n = 5$)	$40,00 \pm 24,49$
	внутренний ($n = 2$)	$50,00 \pm 50,00$
Частотное отношение крупные узлы/мелкие узлы в структуре УЗ	Облученные	$1,77:1$
	Контроль	$0,73:1$
	внешний	$0,66:1$
	внутренний	1:1

Примечание. Звездочками обозначены достоверные различия с облученными.

Таблица 6

Распространенность типов узлов и структура узлового нетоксического зоба у облученных детей ($n = 955$) по сравнению с контролем ($n = 1339$, в том числе внешним — $n = 599$ и внутренним — $n = 740$)

Вариант узловой патологии	Группа обследованных	Распространенность, %
Одиночный нетоксический узел	Облученные	$1,99 \pm 0,45$
	Контроль	$0,45 \pm 0,18^{***}$
	внешний	$0,67 \pm 0,33^*$
	внутренний	$0,27 \pm 0,19^{***}$
Многоузловой нетоксический зоб	Облученные	$0,31 \pm 0,18$
	Контроль	$0,07 \pm 0,07$
	внешний	$0,17 \pm 0,17$
	внутренний	0
Доля многоузлового зоба в структуре УЗ, %	Облученные ($n = 22$)	$13,64 \pm 7,49^{***}$
	Контроль ($n = 7$)	$14,29 \pm 14,29^*$
	внешний ($n = 5$)	$20,00 \pm 20,00$
	внутренний ($n = 2$)	0
Частотное отношение одиночный узел/многоузловой зоб в структуре УЗ	Облученные	$6,42:1^{***}$
	Контроль	$6,43:1^*$
	внешний	$3,94:1$
	внутренний	2:0

Примечание. Символами обозначены достоверные различия с облученными (*), а также доли одиночных узлов с долей многоузлового зоба в структуре УЗ и частоты одиночных узлов с частотой многоузлового зоба в структуре УЗ (x).

вов объема ЩЖ распределение вариантов узлов в структуре узлового зоба представлялось по-разному. Существенное преобладание доли и частоты онкологически более опасного варианта — солитарных узлов [4, 6, 16] над смешанным зобом отмечалось при нормировании объема по F. Delange (в 2,7–6,4 раза) во всех группах.

Повышенная частота узлов высокого риска наблюдалась и при эпидемиологической оценке узлового зоба по классам — в зависимости от размеров новообразований (табл. 5). На основании данных литературы были выделены крупные, так называемые "клинически значимые" узлы (максимальный линейный размер которых составляет 1 см и более, а суммарный объем — $\geq 0,125$ мл) и микронодулярные образования (размерами 0,5–0,9 см). Соотношение узлов обоих классов в структуре узлового зоба было почти равным, а их доля в структуре узлового зоба — практически одинаковой в каждой из групп. Тем не менее при оценке популяционной распространенности оказалось, что среди детей основной группы по сравнению с контрольными группами преобладали именно клинически значимые, т. е. крупные узлы (в 4,5–10,5 раза), тогда как частота узлов малого диаметра статистически не различалась.

Классификация узловой патологии по типу узлов во всех группах обследованных продемонстрировала очевидное преобладание одиночных узлов над многоузловым зобом (как по частоте в популяции, так и по их доле в структуре узлов; табл. 6). Однако распространенность этого более опасного типа была опять-таки значимо выше у облученных, чем в контроле (в 3–7,4 раза), тогда как частота многоузлового зоба была одинаковой.

Таблица 7

Распространенность видов узлов и структура узлового нетоксического зоба у облученных детей ($n = 955$) по сравнению с контролем ($n = 1339$, в том числе внешним — $n = 599$ и внутренним — $n = 740$)

Вариант узловой патологии	Группа обследованных	Распространенность, %
Солитарный или сложный узел	Облученные	$1,68 \pm 0,33$
	Контроль	$0,45 \pm 0,18^{**}$
	внешний	$0,67 \pm 0,33$
"Простая" киста	внутренний	$0,27 \pm 0,19^*$
	Облученные	$0,63 \pm 0,26$
	Контроль	$0,07 \pm 0,07^*$
Доля "простых" кист в структуре УЗ, %	внешний	$0,17 \pm 0,17$
	внутренний	0*
	Облученные ($n = 22$)	$27,27 \pm 9,72^{**}$
Частотное отношение солитарный узел/простая киста в структуре УЗ	Контроль ($n = 7$)	$14,29 \pm 14,29^*$
	внешний ($n = 5$)	$20,00 \pm 20,00$
	внутренний ($n = 2$)	0
	Облученные	$2,67:1^{**}$
	Контроль	$6,43:1^{**}$
	внешний	$3,94:1$
	внутренний	$2:0$

Примечание. Символами обозначены достоверные различия с облученными (*), а также доли солитарных или сложных узлов с долей "простых" кист в структуре УЗ (x).

Наконец, при разделении узлов по виду эхографической структуры их содержимого установлено, что во всех группах солитарные и сложные узлы преобладали над "простыми" кистами. Обратим внимание на то, что оба вида узлов чаще всего встречались опять-таки у облученных детей (в 2,5—6,2 и 3,7—9 раз и более соответственно; табл. 7).

Суммируя частоту случаев с наличием 3 и более подозрительных признаков одновременно (один из которых — крупные размеры — облигатный), получили, что распространенность таких узлов среди облученных составила $14/955 = 1,47 \pm 0,39\%$, что в 4,5 раза чаще, чем в объединенном контроле ($2/1339 = 0,39 \pm 0,23\%$; $p < 0,008$).

В целом объем выявленных узлов колебался от 0,01 до 14,90 мл. Самые крупные узлы встречались среди облученных, но средние значения объема нодулярной ткани и медианы по группам достоверно не различались ($1,52 \pm 0,81$ и $0,25$ мл у облученных против $0,25 \pm 0,10$ и $0,18$ мл в объединенном контроле: $0,29 \pm 0,14$ и $0,26$ мл во внешнем, $0,18 \pm 0,12$ и $0,18$ мл во внутреннем).

Возраст пациентов с узловой патологией на момент аварии и на момент обследования у облученных и необлученных был сопоставимым (за исключением 2 случаев узлов в группе внутреннего контроля у детей, зачатых и родившихся после аварии).

Относительно половой характеристики больных следует отметить, что узловая патология среди облученных детей существенно чаще встречалась как у девочек ($17/507 = 3,35 \pm 0,80\%$), так и у мальчиков ($5/448 = 1,12 \pm 0,50\%$) по сравнению с объединенным контролем ($6/673 = 0,89 \pm 0,36\%$; $p = 0,002$ и $1/666 = 0,15 \pm 0,15\%$; $p = 0,03$ соответственно). Среди облученных детей отношение числа фактических (наблюдаемых) случаев узлов к ожидаемому (расчетному) как мера относительного

риска узловой патологии ЩЖ в связи с воздействием радиоактивного йода составило $22/4,99 = 4,4$, причем особенно высоким оно было у мальчиков — вдвое выше ($5/0,67 = 7,5$), чем у девочек ($17/4,52 = 3,8$). Примечательно, что подобная закономерность (а именно: относительно более высокий рост патологии у лиц мужского пола, подвергшихся радиационному воздействию) была ранее отмечена при анализе заболеваемости раком ЩЖ у пострадавшего детского населения Беларуси, России, Украины.

Корреляционный анализ между фактом облучения ЩЖ и наличием узла ЩЖ ($r = +0,078$; $p = 0,0002$; $n = 2295$), а также между реконструированной поглощенной дозой в ЩЖ ($r = -0,079$; $p = 0,018$; $n = 893$) позволили установить хотя и крайне слабую, но статистически значимую линейную зависимость.

Для составления прогноза распространенности заболеваний ЩЖ у детского населения изученного региона, не охваченного настоящим исследова-

Таблица 8

Показатели риска и шансов формирования тиреоидной патологии у детей и подростков в йоддефицитных регионах "российского Чернобыля" в зонах выпадения радиоактивного цезия плотностью менее 5 Ки/км²

Нозология	Относительный риск	Отношение шансов	p
<i>По сравнению с объединенным контролем</i>			
Узловой зоб	4,41 (1,89—10,27)	4,49 (1,84—12,48)	$<0,0004$
одиночный нетоксический узел	4,44 (1,78—11,08)	4,51 (1,72—13,84)	$<0,0005$
солитарные/сложные узлы	3,74 (1,47—9,52)	3,79 (1,40—11,85)	$<0,003$
солитарные узлы по F. Delange	3,74 (1,47—9,52)	3,79 (1,40—11,85)	$<0,003$
по R. Gütekunst	3,51 (1,10—11,15)	3,54 (1,02—15,48)	$<0,02$
<i>По сравнению с внешним контролем</i>			
Узловой зоб	2,76 (1,05—7,25)	2,80 (1,03—9,52)	$<0,05$
одиночный нетоксический узел	2,98 (1,02—8,72)	3,02 (1,00—12,26)	$<0,04$
солитарные/сложные узлы*	—	—	нд
солитарные узлы* по F. Delange	—	—	нд
по R. Gütekunst	—	—	нд
<i>По сравнению с внутренним контролем</i>			
Узловой зоб	8,52 (2,01—36,13)	8,70 (2,13—76,51)	$<0,001$
одиночный нетоксический узел	7,36 (1,72—31,50)	7,49 (1,80—66,47)	$<0,002$
солитарные/сложные узлы	6,20 (1,43—26,88)	6,29 (1,47—56,50)	$<0,005$
солитарные узлы по F. Delange	6,20 (1,43—26,88)	6,29 (1,47—56,50)	$<0,005$
по R. Gütekunst	7,76 (1,00—60,46)	7,83 (1,11—340,18)	$<0,02$

Примечание. Звездочками обозначены показатели, имеющие неопределенное значение в связи с отсутствием случаев патологии во внешнем контроле ($n = 0$); в скобках — доверительный интервал (95%).

тельским проектом, и для выработки рекомендаций по целевому массовому обследованию населения, облученного в детском возрасте, на других территориях "Российского Чернобыля" с плотностью выпадения радиоактивных осадков по ^{137}Cs менее 5 Ки/км² (а это 17 областей РФ) приводим итоговые данные эпидемиологического анализа показателей относительного риска и отношения шансов выделенных ранее форм узловой патологии ЩЖ (табл. 8).

Завершая обзор результатов исследования распространенности и структуры узловой патологии ЩЖ у детского населения, подвергнувшегося воздействию низкоинтенсивного облучения радиоактивным йодом в условиях легкой недостаточности природного йода выделим главное. Через 6—12 лет после аварии на ЧАЭС узловые формы зоба у пострадавших детей манифестировали с частотой, превышающей популяционный уровень более чем в 4 раза. При этом относительный риск злообразования в ЩЖ после воздействия ионизирующей радиации у мальчиков по крайней мере не ниже, чем у девочек. Эхоморфологические характеристики узлов позволяют относить большинство наблюдавшихся случаев к разряду объемных образований, имеющих повышенный онкологический риск (солитарные одиночные узлы крупных размеров, имеющие солидный или гетерогенный характер интранодулярной ткани). Между величиной реконструированной поглощенной дозы в диапазоне нескольких десятков рад и частотой злообразования в ЩЖ установлена слабая отрицательная зависимость.

Выявленные нами закономерности наряду с многочисленными сообщениями о всплеске заболеваемости раком ЩЖ в регионах выпадения "чернобыльских" осадков служат серьезным основанием для рекомендаций по проведению долгосрочного селективного скрининга в когорте облученных с целью своевременности диагностики опухолей ЩЖ.

Выводы

1. Через 6—12 лет после аварии на ЧАЭС на пострадавших йоддефицитных территориях европейской части России (Белгородская, Воронежская, Орловская области) узловатая патология ЩЖ зарегистрирована при ультразвуковом скрининге среди детского населения в 2,3% случаев, что в 4 раза и более превышает ее распространенность в контрольных группах (0,5%).

2. Эхографические особенности характера узлов ЩЖ у детей пострадавших районов (солитарные одиночные узлы крупных размеров, имеющие солидный или гетерогенный характер интранодулярной ткани) позволяют относить их к разряду образований с повышенным онкологическим риском, требующих активной морфологической диагностики путем тонкоигольной пункционной биопсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилин Ю. И., Хрущ В. Т., Погодин Р. И. // Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля / Под ред. Л. Н. Астаховой. — Минск, 1996. — С. 14—65.
2. Дедов И. И., Дедов В. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М., 1993.
3. Дедов И. И., Дедов В. И. Чернобыль: радиоактивный йод — щитовидная железа. — М., 1996.
4. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей: последствия аварии на Чернобыльской АЭС. — М., 1996.
5. Загрязнение территории России радионуклидами ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{239}Pu + ^{240}Pu , ^{131}I // Радиация и риск. — 1993. — Вып. 3. — Прил. 1.
6. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Цыков М. И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей и подростков: Пособие для врачей. — М., 1999.
7. Матвеев Е. Г., Горобец В. Ф., Втюрин Б. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 42, № 5. — С. 23—26.
8. Оценка поглощенной дозы излучения радиоизотопов йода в щитовидной железе у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС: Метод. указания / Арефьева З. С., Бадьин В. И., Гаврилин Ю. И. и др. — М., 1987.
9. Тронько Н. Д., Богданова Т. И. Рак щитовидной железы у детей Украины. — Киев, 1997.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998.
11. Шахтарин В. В., Цыб А. Ф., Степаненко В. Ф. // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы 1-й Всероссийской науч.-практ. конф. — М., 2000. — С. 163—164.
12. Шнейдер А. Б., Рон Э. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 288—312.
13. Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля / Под ред. Л. Н. Астаховой. — Минск, 1996.
14. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, N 6. — P. 180—187.
15. Gütekunst R., Martin-Teichert H. // Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern / Eds F. Delange et al. — New York, 1993. — P. 109—118.
16. Leenhardt L., Hejblum G., Franc B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 1. — P. 24—28.
17. Robbins J., Schneider A. B. // Trends in Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 9, N 2. — P. 87—94.
18. Schneider A. B., Bekerman C., Leland J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 12. — P. 4020—4027.
19. Wawschinek O., Eber O., Petek W. et al. // Ber. ÖGKC. — 1985. — Bd 8. — S. 13—15.
20. Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 136, N 3. — P. 213—220.

Поступила 03.04.01

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Л. М. ДОБОРДЖИНИДЗЕ, Н. А. ГРАЦИАНСКИЙ, 2001

УДК 616.379-008.64-06:616.153.915]-08

*Л. М. Доборджинидзе, Н. А. Грацианский***ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ: ЭФФЕКТ СТАТИНОВ**

Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ, Москва

Диабет в течение длительного времени рассматривался только как нарушение углеводного обмена, а единственным предназначением инсулина считалось поддержание нормальной концентрации глюкозы в крови. Однако в настоящее время очевидно, что это заболевание сопровождается комплексным нарушением метаболизма не только углеводов, но и липидов и белков. Основные клинические проявления диабета — полиурия, полидипсия, полифагия — связаны с гипергликемией и гликозурией, но 2 главных осложнения сахарного диабета: атеросклеротическое повреждение крупных сосудов и кетоацидоз — это следствия нарушения липидного обмена и трудно ожидать, что контроль лишь за гипергликемией способен снизить повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом.

Диабет как фактор риска коронарной болезни сердца

Оба типа диабета ассоциируются с заметно повышенным риском коронарной болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и поражения периферических сосудов. По данным крупных эпидемиологических исследований, диабет — важный фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у женщин [13]. В Фремингемском исследовании при 20-летнем наблюдении абсолютный риск коронарной смерти при диабете был в 2 раза выше у мужчин и в 4,7 раза у женщин, чем у лиц соответствующего пола без сахарного диабета [13]. Известно, что в больших группах населения распространенность ИБС среди женщин до наступления менопаузы ниже, чем среди мужчин соответствующего возраста. Диабет значительно уменьшает этот относительный защитный эффект принадлежности к женскому полу [13].

Болезни, обусловленные атеросклерозом у больных диабетом

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных диабетом типа 2 в 3 раза выше, чем населения в целом [2]. Вклад сердечно-сосудистых заболеваний в общую смертность взрослых больных диабетом составляет 75—80%, при этом 3/4 этих смертей приходится на ИБС, а остальные — на цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов [1]. В целом от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирает

больше больных диабетом, чем от всех других причин, вместе взятых.

Частота острого инфаркта среди больных диабетом выше, чем среди лиц без диабета [24]. Размеры инфарктов у больных диабетом, как правило, больше и при них чаще развиваются осложнения — стойкая сердечная недостаточность и кардиогенный шок, хуже отдаленный прогноз после хирургической коронарной реваскуляризации [18]. Смертность после инфаркта у больных диабетом существенно выше, чем у лиц без диабета. Показано, что после перенесения инфаркта миокарда 40—50% больных сахарным диабетом умирают в течение ближайших 5 лет [11, 25]. В исследовании TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation Study) смертность за 7 лет после острого инфаркта миокарда среди больных диабетом составила 79, 73 и 62% соответственно в группах леченных инсулином, принимавших гипогликемические препараты внутрь и использовавших только гипогликемическую диету, по сравнению с 46% у больных без диабета [10].

В исследовании, проведенном в Финляндии, выживаемость за 8 лет наблюдения у больных с диабетом без инфаркта миокарда была такой же, как у больных, перенесших инфаркт миокарда и не страдающих сахарным диабетом [11]. В связи с этим современные руководства рекомендуют вести борьбу с факторами риска у больных диабетом без ИБС столь же агрессивно, как и у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда [3].

Особенности факторов риска при диабете типов 1 и 2

У пациентов с диабетом типа 1 при хорошем контроле уровня глюкозы содержание липидов и артериальное давление долго остаются нормальными. Однако недостаточный контроль глюкозы и развитие нефропатии сопровождаются дислипидемией и артериальной гипертонией. В этом случае частота сердечно-сосудистых заболеваний у больных диабетом типа 1 старше 30 лет достоверно выше, чем у лиц без диабета того же возраста [14]. В отличие от диабета типа 1 диабет типа 2 ассоциируется с более выраженными и глубокими нарушениями факторов риска, которые наличествуют уже на стадии нарушения толерантности к углеводам. У больных с диабетом типа 2 резистентность к инсулину часто сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией и ассоциируется с артериальной

Таблица 1

Особенности уровней липопротеинов плазмы крови в зависимости от типа диабета

Диабет	ЛПОНП	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП
Тип 1	↑	— или ↓	— или ↑
Тип 2	↑↑	↑	↓

гипертонией, атерогенной дислипидемией, гипертрофией левого желудочка и висцеральным типом распределения подкожной жировой клетчатки, а также с повышенным тромбогенным потенциалом в связи с ростом агрегации тромбоцитов и увеличением активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа. Такая совокупность (кластер) факторов риска, каждый из которых связан с повышенным риском ИБС, может существовать многие годы на этапе перехода нарушения толерантности к углеводам в фазу диабета типа 2. Это объясняет, почему многие больные ко времени установления диагноза диабета типа 2 уже имеют клинические проявления атеросклероза.

Наиболее важным с точки зрения прогноза фактором риска у больных диабетом является дислипидемия. Особенности липидного спектра плазмы крови у больных диабетом типов 1 и 2 представлено в табл. 1. Для диабета типа 2 характерна так называемая "липидная триада", или диабетическая дислипидемия: увеличение концентрации триглицеридов, снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобладание в крови мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) фенотипа В при относительно невысоком значении ХС ЛПНП [8]. Показано, что у больных с диабетом типа 2 гипертриглицеридемия ассоциируется с двукратным, а низкий уровень ХС ЛПВП — с 4-кратным увеличением количества коронарных событий [14].

Роль инсулина в метаболизме липидов и липопротеинов

Метаболизм липидов, особенно в постпрандиальном состоянии (т. е. после приема пищи), во многом регулируется инсулином. Инсулин, секретруемый, когда продукты переваривания пищи попадают в кровоток, ингибирует внутриклеточный фермент адипоцитов — гормончувствительную липазу, которая гидролизует триглицериды, хранимые в жировой ткани, на глицерин и жирные кислоты. Одновременно инсулин непосредственно ингибирует синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени. Следовательно, в норме после приема пищи, когда поступление в кровь хиломикронов — богатых экзогенными триглицеридами липопротеинов повышено, инсулин подавляет высвобождение неэтерифицированных (свободных) жирных кислот из жировой ткани и ЛПОНП из печени. Это ослабляет нагрузку на пути катаболизма богатых триглицеридами липопротеинов, таких как липопротеинлипаза и апоЕ-рецепторы печени, предотвращая таким образом накопление в крови ремнантов хиломикронов и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП).

Одновременно инсулин стимулирует фермент липопротеинлипазу. Этот фермент локализован в сосудистом эндотелии тех тканей, у которых высока потребность в триглицеридах, либо для хранения про запас (жировая ткань), либо в качестве источника энергии (миокард, скелетные мышцы), и гидролизует триглицериды в составе ЛПОНП и хиломикронов.

При диабете вследствие недостатка инсулина и(или) нарушения биологической реакции периферических тканей на инсулин (резистентность к инсулину) постпрандиальная регуляция липидов нарушена, высвобождение неэтерифицированных жирных кислот из жировой ткани и секреция ЛПОНП печенью увеличены, а гидролиз этих частиц липопротеинлипазой снижен. Все это ведет к росту количества циркулирующих богатых триглицеридами ремнантных липопротеидных частиц, которые считаются особенно атерогенными. Вторично снижается концентрация ХС ЛПВП из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП и хиломикроны в обмен на триглицериды под воздействием белка, переносящего эфиры ХС [24].

У больных диабетом еще одним проявлением нарушения липидного и липопротеинового спектра крови является увеличение количества мелких, плотных ЛПНП фенотипа В, которые обладают повышенной атерогенностью. Частицы ЛПНП характеризуются ядром, состоящим из эфиров ХС, и апопротеином В, который располагается на поверхности частицы. Уровень апопротеина В — показатель количества частиц ЛПНП, причем содержание ХС в частицах ЛПНП может быть разным. Под влиянием белка, переносящего эфиры ХС, эфиры ХС из ЛПНП переносятся в ЛПОНП, триглицериды — в обратном направлении, а апопротеин В неизменно остается в составе частиц ЛПНП. При росте концентрации ЛПОНП время нахождения в кровотоке этих липопротеинов увеличивается, что ведет к более длительному воздействию белка, переносящего эфиры ХС, и активному переносу эфиров ХС из частиц ЛПНП в ЛПОНП в обмен на триглицериды. В результате частицы ЛПНП обедняются эфирами ХС и обогащаются триглицеридами. Последующий липолиз триглицеридов в составе частиц ЛПНП, обедненных эфирами ХС, в печени приводит к образованию мелких плотных ЛПНП (фенотип В).

Мелкие плотные частицы ЛПНП больше, чем крупные частицы ЛПНП (фенотип А), подвержены окислительной модификации и ферментативному гликозилированию, что замедляет их удаление из плазмы [6]. Кроме того, по имеющимся данным, мелкие плотные ЛПНП способствуют развитию дисфункции эндотелия. У больных диабетом гипергликемия способствует гликозилированию апопротеина В, что нарушает распознавание и связывание апопротеина В-содержащих ЛПНП с рецепторами печени и их удаление по более физиологическому рецепторзависимому пути. В результате гликозилированные ЛПНП захватываются через скавенджер-рецепторы (в переводе с англ. scavenger — мусорщик) макрофагов с последующим их

преобразованием в пенистые клетки и формированием атеросклеротической бляшки [8].

Поскольку при диабете преобладают мелкие плотные ЛПНП, которые обеднены эфирами ХС, то концентрация ХС ЛПНП у больных диабетом может не отличаться от уровня этого показателя у лиц без диабета. Однако из-за повышенной атерогенности мелких частиц при одном и том же уровне ХС ЛПНП у больных диабетом "коронарный" риск существенно выше. В исследовании Quebec Cardiovascular Study было показано, что преобладание в крови мелких плотных ЛПНП увеличивает риск возникновения ИБС в 6 раз [15].

Коррекция гипергликемии и развитие микро- и макрососудистых осложнений диабета

Высокая частота ИБС среди больных сахарным диабетом ясно указывает на необходимость модификации риска для того, чтобы снизить главную причину их заболеваемости и смертности.

Ценные данные о влиянии строгого контроля за уровнем гликемии на микро- и макрососудистые осложнения диабета были получены в двух длительных исследованиях: DCCT и UKPDS.

В исследовании DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) оценивали частоту осложнений диабета у 1441 больного диабетом типа 1 в возрасте от 13 до 39 лет, рандомизированного к интенсивной терапии инсулином или к традиционному лечению. В среднем через 6,5 лет в группе интенсивной терапии инсулином медианный уровень HbA_{1c} составил 7,2% против 9,1% в группе обычной терапии, при этом достоверно снизились риск ретинопатии, микроальбуминурии и клинические проявления нейропатии. В группе интенсивной терапии инсулином концентрация ХС ЛПНП снизилась на 34%, общее количество всех макрососудистых осложнений (в том числе поражений периферических сосудов) — на 41%, что, однако, не было статистически значимым ($p = 0,06$). Интенсивная терапия инсулином сопровождалась трехкратным увеличением числа случаев тяжелой гипогликемии [7].

Другое исследование (UKPDS — The UK Prospective Diabetes Study) включало в себя 3867 больных с впервые выявленным диабетом типа 2 (медиана возраста 53 года) с уровнем глюкозы натощак 6,1–15 ммоль/л, которых лечили и наблюдали в течение 10 лет [29]. Сравнивали эффект интенсивного контроля уровня глюкозы препаратом сульфонилмочевины или инсулином и традиционного лечения гипогликемической диетой. За период наблюдения в группе активного вмешательства медианный уровень HbA_{1c} составил 7% против 7,9% в группе диетотерапии. Количество макрососудистых осложнений в группе интенсивного контроля глюкозы достоверно снизилось на 25% ($p = 0,0099$), суммарный риск фатального или нефатального инфаркта миокарда и внезапной смерти — на 16%, что не было статистически значимым ($p = 0,052$). Частота инсультов и заболеваний периферических сосудов между группами не различалась. В группе интенсивного вмешательства отме-

чались существенный рост массы тела и увеличение числа эпизодов гипогликемии.

Результаты этих двух крупных клинических исследований указывают на то, что у больных диабетом типов 1 и 2 интенсивный контроль за уровнем глюкозы достоверно снижает риск макрососудистых осложнений, но не оказывает значимого влияния на макрососудистые осложнения и общую смертность.

Влияние гиполипидемических препаратов на прогноз жизни больных диабетом

Принципиальная возможность снижения риска кардиальных событий у лиц с высоким риском ИБС при уменьшении уровня общего ХС была продемонстрирована в ранних клинических исследованиях с применением различных гиполипидемических средств. Однако поскольку доступные в то время (до появления статинов) гиполипидемические препараты были способны снизить концентрацию ХС по сравнению с плацебо лишь на 5–15%, то и снижение риска коронарных событий было невысоким [17].

Появление нового класса гиполипидемических средств — ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), или статинов, позволило достичь намного большего эффекта в снижении уровня общего ХС и ХС ЛПНП. Механизм действия статинов заключается в торможении активности ключевого фермента внутриклеточного синтеза ХС — фермента ГМГ-КоА-редуктазы, под влиянием которого ГМГ-КоА преобразуется в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина и ряда биологически активных веществ (изопреноидов). Снижение образования ХС в клетке способствует увеличению синтеза рецепторов к ЛПНП, что ведет к повышенному захвату и извлечению ЛПНП из кровотока с уменьшением количества этих частиц в крови и соответственно к снижению концентрации общего ХС и ХС ЛПНП. Эффективность статинов во вторичной и первичной профилактике ИБС и ее осложнений изучали в ряде крупных рандомизированных исследований, основные результаты некоторых из них представлены в табл. 2. Данные этих исследований показали, что в подгруппах пациентов с диабетом (по сравнению с пациентами без диабета) профилактическое действие статинов выражено даже в большей степени.

Скандинавское исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) — наиболее известное исследование по оценке влияния длительного терапии препаратом из группы статинов (симвастатином) на риск коронарных событий у больных ИБС. В него вошли 4444 больных с предшествующим инфарктом миокарда и(или) стенокардией с высоким уровнем липидов, которых лечили и наблюдали в течение 5 лет. В ретроспективно выделенной подгруппе больных сахарным диабетом ($n = 202$) применение симвастатина снизило риск основных коронарных событий (коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда) на 55% ($p = 0,002$), а у больных ИБС без сахарного диабета — на 32% ($p = 0,0001$) [23]. Когда результаты этого исследо-

Таблица 2

Влияние статинов на клинические конечные точки в основных исследованиях их эффективности у больных с диабетом и без него¹

Исследование	Препарат (тип вмешательства)	Конечные точки	Уменьшение риска, %	
			диабет	без диабета
CARE	Правастатин (вторичная профилактика ИБС)	Смерть от ИБС и инфаркта миокарда	25	23
4S	Симвастатин (вторичная профилактика ИБС)	Общая смертность	43	29
		Основные коронарные события	55	32
		Любые события, обусловленные атеросклерозом	37	26
AFCAPS/ TexCAPS	Ловастатин (первичная профилактика ИБС)	Смерти от ИБС, инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия	43	26
Post-CABG	Ловастатин (вторичная профилактика ИБС)	Сумма "атеросклеротических сердечно-сосудистых событий"	43	13

¹Hoogweef H. J. et al. Diabetes. — 1999. Vol. 48. — P. — 1789—1794.

вания были проанализированы с применением новых диагностических критериев Американской диабетической ассоциации, оказалось, что риск коронарных событий снизился на 42% ($p = 0,001$) у больных диабетом ($n = 251$) и на 38% ($p = 0,003$) у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам ($n = 343$) [12]. Таким образом, в 4S было получено первое, основанное на результатах многоцентрового рандомизированного исследования указание на то, что снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП способно улучшить прогноз больных диабетом, страдающих ИБС [23]. Было продемонстрировано также, что абсолютная польза снижения уровня липидов и липопротеинов у диабетиков выше, чем у лиц без диабета.

Данные 4S были подтверждены в другом крупном длительном (5 лет) исследовании CARE (the Cholesterol and Recurrent Events), которое включало в себя 4159 больных, перенесших инфаркт миокарда. Критерии отбора больных были таковы, что больные в этом исследовании имели уровни липидов, близкие к тем, что наблюдаются у больных диабетом: не очень высокий уровень общего ХС (в среднем 209 мг/дл), умеренные значения ХС ЛПНП (115—174 мг/дл, в среднем 139 мг/дл), повышенное содержание триглицеридов и относительно низкий уровень ХС ЛПВП. У 976 больных диабетом (23% от общего количества включенных в исследование) при длительной терапии другим гиполипидемическим препаратом из группы статинов правастатином риск коронарных событий снизился на 25% ($p = 0,001$), у больных ИБС без диабета — на 23% ($p = 0,012$). Лечение правастатином сопровождалось достоверным снижением концентрации ХС ЛПНП, триглицеридов и увеличением уровня ХС ЛПВП независимо от наличия диабета [9, 25].

Если результаты 4S и CARE относятся к больным диабетом и ИБС, то в AFCAPS включали лиц

с нерезко повышенным уровнем ХС ЛПНП, у части из которых уже были признаки сахарного диабета. И в этом исследовании уменьшение числа осложнений атеросклероза (сумма случаев смерти от ИБС, инфарктов миокарда и нестабильной стенокардии) было более выраженным у лиц с диабетом (–43% по сравнению с –26% у лиц без диабета). Таким образом, применение статина (ловастатина) оказалось эффективным и в первичной профилактике ИБС при диабете с умеренно повышенным уровнем ХС ЛПНП.

Результаты обширных рандомизированных клинических исследований статинов, полученные в группах больных диабетом, привели к переосмыслению прогностической значимости уровней ЛПНП при диабете. Во всех исследованиях снижение уровня ХС ЛПНП сопровождалось уменьшением риска коронарных событий в этой категории больных. Поскольку первичный эффект статинов — снижение количества частиц ЛПНП, то эти данные указывают на ЛПНП как на наиболее важные в патогенезе атеросклероза при сахарном диабете. Стало очевидным, что при диабете даже относительно невысокий уровень ХС ЛПНП оказывается достаточным для развития клинических осложнений атеросклероза и что снижение содержания ХС и ХС ЛПНП статинами снижает риск возникновения этих осложнений. Такое положение вещей нашло отражение в последних рекомендациях Американской диабетической ассоциации, в которых первичной целью гиполипидемической терапии у больных диабетом провозглашается достижение уровня ХС ЛПНП ≤ 100 мг/дл, а коррекция концентрации ХС ЛПВП до уровня выше 35 мг/дл и триглицеридов менее 200 мг/дл рассматривается как вторичная задача (табл. 3 и 4) [3].

Крупные рандомизированные исследования позволяют рассматривать изучавшиеся в них статины (симвастатин, правастатин, ловастатин) как препараты выбора для гиполипидемической терапии во вторичной профилактике больных ИБС с диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам и в первичной профилактике ИБС при диабете. Однако нельзя не учитывать, что в эти исследования не включали лиц со значительным повышением уровня триглицеридов в крови. Поэтому их результаты не могут быть распространены на больных диабетом со смешанной гиперлипидемией. Естественно предполагать, что для нормализации спектра липидов у таких больных следует использовать гиполипидемические средства, влияющие на уровни как ХС ЛПНП, так и триглицеридов. К таким средствам относятся никотиновая кислота и фибраты.

Таблица 3

Целевые уровни липидов у больных диабетом

Липиды и липопротеины	Целевые уровни
ХС ЛПНП	$\leq 2,6$ ммоль/л (100 мг/л)
Триглицериды	$\leq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл)
ХС ЛПВП	$\geq 0,9$ ммоль/л (35 мг/дл) у мужчин $\geq 1,2$ ммоль/л (45 мг/дл) у женщин

Согласно сложившимся представлениям, никотиновую кислоту нежелательно использовать у больных диабетом, так как данные различных исследований указывали на то, что при ее применении возможно увеличение резистентности к инсулину, постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии. Эти сдвиги у больных с нарушением толерантности к углеводам или предрасположенностью к диабету потенциально могут способствовать ускорению клинических проявлений диабета. Однако привлекательность никотиновой кислоты заключается в действии на уровень ХС ЛПВП, который она существенно повышает. Недавно появилось сообщение об относительной безопасности комбинации никотиновой кислоты с симвастатином у больных диабетом с низким уровнем ХС ЛПВП и ее благоприятном действии на течение коронарного атеросклероза у этих больных по данным повторной коронарографии [10].

Благоприятные изменения спектра липидов при смешанной гипер- или дислипидемии вызывают фибраты; приемлем и профиль их безопасности. Однако влияние этих средств на уровни ХС ЛПНП значительно уступает статинам. Кроме того, представители этой группы взаимодействуют с антикоагулянтами (такими, как варфарин), они не показаны при почечной патологии (безофибрат увеличивает уровень креатинина), их следует применять с осторожностью при диабетической нефропатии с почечной недостаточностью из-за высокого риска миопатии. Фибраты могут вызвать парадоксальное увеличение уровня ХС у больных с желчнокаменной болезнью, которым они противопоказаны.

Другие гиполипидемические препараты — ионообменные смолы (секвестранты желчных кислот) — эффективно снижают концентрацию ХС в крови у больных с диабетом типа 2, но способны увеличить концентрацию триглицеридов, особенно при исходном их значении свыше 2,8 ммоль/л (250 мг/дл), и мало влияют на уровень ХС ЛПВП.

С другой стороны, уже сравнительно давно известно, что выраженное влияние на уровни триглицеридов, особенно повышенные, оказывают статины. Сначала такой эффект был описан у аторвастатина [5], позже выяснилось, что сходное действие присуще и высоким дозам других статинов [27].

Терапия статинами при диабете не ухудшает гликемический профиль, хорошо переносится больными, ассоциируется с меньшим количеством побочных эффектов, чем у других гиполипидемических препаратов. Доля больных, за год терапии прекративших прием гиполипидемических препаратов, составила 15% среди принимавших ловастатин, 37% — гемфиброзил (представитель группы фибратов), 41% — ионообменные смолы и 46% — никотиновую кислоту (ниацин) [4]. Монотерапия статинами позволяет снизить концентрацию ХС ЛПНП на 20—60%, триглицеридов в зависимости от исходных значений и применяемой дозы конкретного препарата на 10—45% и увеличить уровень ХС ЛПВП на 5—15%.

По данным исследования L-TAP (The Lipid Treatment Assessment Project), количество больных, достигших целевых уровней ЛПНП при монотерапии различными статинами в сопоставимых дозах, составля-

Таблица 4

Риск заболеваний, обусловленных атеросклерозом, в зависимости от уровня ХС ЛПВП и триглицеридов¹

Риск	ХС ЛПВП		Триглицериды (мужчины и женщины)
	мужчины	женщины	
Высокий	< 0,9 ммоль/л (35 мг/дл)	< 1,2 ммоль/л (45 мг/дл)	≥ 4,59 ммоль/л (400 мг/дл)
Пограничный	0,9—1,29 ммоль/л (35—45 мг/дл)	1,2—1,49 ммоль/л (45—55 мг/дл)	2,3—4,59 ммоль/л (200—399 мг/дл)
Низкий	> 1,29 ммоль/л (> 45 мг/дл)	> 1,49 ммоль/л (> 55 мг/дл)	< 2,39 ммоль/л (< 200 мг/дл)

¹Data from American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with Diabetes (position statement) Diabetes Care 1999; 22 (suppl 1): S56—S59.

ет от 32% среди принимавших флувастатин, 36% — ловастатин, 39% — правастатин до 46% среди принимавших симвастатин [22]. Результаты исследования CAVEAT (Cerivastatin and Atorvastatin Verifying Effective Attenuation of Triglycerides) показали, что применение относительно новых, полностью синтетических статинов церивастатина и аторвастатина позволяет добиваться достижения целевых значений ХС ЛПНП у значительно большего числа больных [19]. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании у 342 больных с комбинированной дислипидемией (тип 2b по классификации Фредриксона) оценивали эффект 8-недельных курсов церивастатина в дозе 0,4 и 0,8 мг/сут и аторвастатина по 10 или 20 мг/сут в отношении достижения целевых значений ХС ЛПНП по критериям американской национальной холестеринобразовательной программы [20]. При приеме церивастатина в дозе 0,4 мг/сут и аторвастатина в дозе 10 мг/сут количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, составило 79 и 82% соответственно ($p = ns$). На фоне приема церивастатина в максимальной к настоящему времени дозе 0,8 мг/сут и аторвастатина в дозе 20 мг/сут целевых значений ХС ЛПНП достигли 95 и 83% больных ($p < 0,05$) соответственно [19].

Церивастатин относится к синтетическим статинам третьего поколения, это первый статин, действующий в дозах, составляющих 0,01 предыдущих статинов (микростатин). Стартовая доза препарата составляет 0,2—0,4 мг/сут. Показано, что церивастатин одновременно с ХС ЛПНП достаточно эффективно (до 36%) снижает концентрацию триглицеридов в зависимости от их исходного уровня, что особенно важно для коррекции дислипидемии при диабете [28]. В отличие от других статинов церивастатин можно сочетать с противогрибковыми препаратами, необходимость в которых часто возникает у больных диабетом, а также варфарином и дигоксином. Двойной путь метаболизма и двойной путь выведения позволяет не прерывать применение церивастатина при лечении эритромицином и применять его у больных с измененной функцией почек.

Данные о влиянии многолетнего приема церивастатина на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом предполагается получить в исследовании LDS (Lipids in Diabetes Study). Это проспективное, многоцентровое, двой-

ное слепое рандомизированное исследование, включающее в себя 5000 больных с диабетом типа 2 в возрасте 40–75 лет с уровнем ХС ЛПНП < 4,1 (155 мг/дл), триглицеридов < 4,5 ммоль/л (400 мг/дл). Оно позволит выяснить, снижает ли гипополипидемическая терапия церивастатином в суточной дозе 0,4 мг по сравнению с фенофибратом (200 мг/сут) сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных диабетом типа 2 без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования будут известны в 2005 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 1993. — Vol. 16. — Suppl. 2. — P. 106.
2. American Diabetes Association. *Diabetes 1996 Vital Statistics*. — Chicago, 1996. — P. 29.
3. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 1. — P. S56–S59.
4. Andrade S. E., Walker A. M., Gottlieb L. K. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1125–1131.
5. Bakker-Arkema R. G., Davidson M. H., Goldstein R. J. et al. // *J. A. M. A.* — 1996. — Vol. 275. — P. 128–133.
6. Chapman M. J., Guerin M., Bruckert E. // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — Suppl. A. — P. A24–A30.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.
8. Erkelens D. W. // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — Suppl. H. — P. H27–H30.
9. Goldberg R. B., Mellies M. J., Sacks F. M. et al. // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 2513–2519.
10. Gustafsson I., Hildebrandt P., Seibaeck et al. // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1937–1943.
11. Haffner S. M., Lehto S., Ronnema T. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 229–234.
12. Haffner S. M., Alexander C. M., Cook T. J. et al. // *Arch. intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 2661–2667.
13. Kannel W. B., McGee D. L. // *J. A. M. A.* — 1979. — Vol. 241. — P. 2035–2038.
14. Krolewski A. S., Kosinski E. J., Warram J. H. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 458–460.
15. Laakso M., Lehto S., Penttilä I., Pyörälä K. // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88, Pt 1. — P. 1421–1430.
16. Lamarche B., Lemieux I., Despres J. P. // *Diabet. Metab.* — 1999. — Vol. 25. — P. 199–211.
17. LaRosa J. C. // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 76. — P. 5C–9C.
18. Lehto S., Pyörälä K., Miettinen H. et al. // *J. Int. Med.* — 1994. — Vol. 236. — P. 291–297.
19. Ma P., Hegele R., Yale J. F., Shartz B. // *Br. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 7. — P. 780–786.
20. Morse J. B., Greg Brown, Xue-Qiao Zhao // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001.
21. National Cholesterol Education Program // *Circulation*. — 1994. — Vol. 89. — P. 1333–1440.
22. Pearson T. A., Laurora I., Cho H., Kafonek S. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 459–467.
23. Pyörälä K., Pedersen T. R., Kjekshus J. et al. // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20, N 4. — P. 614–620.
24. Ritter L., Troelsen S., Beck-Nielsen H. // *Ibid.* — 1985. — Vol. 8. — P. 230–234.
25. Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1001–1009.
26. Sprafka J. M., Burke G. L., Folsom A. R. et al. // *Diabetes Care*. — 1991. — Vol. 14, N 7. — P. 537–543.
27. Stein E. A., Lane M., Laskarzewsky P. // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 81. — P. 66b–69b.
28. Stein E., Schopen U., Catagay M. // *Clin. Drug Invest.* — 1999. — Vol. 18, N 6. — P. 433–444.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.

Поступила 28.04.01

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© В. В. ШЕВЧУК, 2001

УДК 616.379-008.64:616.853]-036.1

В. В. Шевчук

СЛУЧАЙ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО С ЯВЛЕНИЯМИ ЭПИЛЕПСИИ

Кафедра профессиональных болезней, промышленной экологии и терапии (зав. — проф. Н. Н. Малютин) медико-профилактического факультета Пермской государственной медицинской академии

Несахарный диабет не относится к числу распространенных заболеваний, его частота составляет 0,5–0,7% от общего числа больных с эндокринной патологией [4]. По определению Ф. М. Эгарт [2], несахарный диабет — заболевание, характеризующееся мочеизнурением, повышением осмолярности плазмы, возбуждающим механизм жажды, и компенсаторным потреблением большого количества жидкости. Более точным представляется определение М. И. Балаболкина [1]: несахарный диабет — заболевание, вызванное отсутствием или снижением секреции антидиуретического гормона (вазопрессина) или нечувствительностью к нему эпителия почечных канальцев. На основании этого выделяют гипоталамическую (центральную) и почечную (нефрогенную) формы болезни. Гипоталамический несахарный диабет обусловлен абсолютным дефицитом вазопрессина вследствие повреждения супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, а в ряде случаев и гипоталамо-гипофизарного тракта, по нервным волокнам которого нейросекрет перемещается в заднюю долю гипофиза [5]. Наибольшая вероятность возникновения несахарного диабета — при поражениях в области воронки гипофиза, где соединяются

нейросекреторные пути, идущие от ядер гипоталамуса [1]. Непосредственные причины возникновения заболевания весьма разнообразны: различные нейротропные инфекции, черепно-мозговые травмы, первичные и метастатические опухоли гипофиза и гипоталамуса, отягощенная наследственность; несахарный диабет может иметь аутоиммунное происхождение, выделяют также идиопатические формы. Как отмечает О. А. Мудрова [3], травматическое поражение гипоталамо-гипофизарной области с последующим снижением продукции антидиуретического гормона и развитием синдрома несахарного диабета — редкое осложнение острой черепно-мозговой травмы.

Под нашим наблюдением находился больной П., 34 лет, страдающий несахарным диабетом в течение 8 лет. На момент поступления в стационар предъявлял жалобы на полидипию (до 15 л/сут), полиурию (суточный диурез равен количеству выпитой жидкости), поллакирию (частота мочеиспускания более 30 раз/сут), слабость, сухость во рту, головные боли, бессонницу, неустойчивость походки ("плохо идут ноги"), судорожные припадки с частотой 1–2 раза в месяц. Заболевание развивалось остро в 1989 г. после черепно-мозговой травмы. Был назначен

адиуретин по 1—2 капли 2 раза в день интраназально. В 1991 г. появились общие судорожные припадки и была диагностирована эпилепсия, по поводу которой больной неоднократно лечился стационарно; постоянно принимает фенobarбитал в дозе 0,1 г на ночь. При поступлении обращали на себя внимание сухость кожи, отсутствие потоотделения, похудание (при росте 183 см масса тела больного 65 кг). Со стороны сердечно-сосудистой системы, системы дыхания и системы пищеварения физикально патологии не выявлено. Общий и биохимический анализы крови без изменений, моча светлая, прозрачная, протеинурии нет, аглюкозурия, относительная плотность 1006. Проба Зимницкого: гипостенурия (относительная плотность мочи в течение суток 1001—1006), полиурия, никтурия. ЭКГ: ритм синусовый, 85 в минуту, нарушение процессов реполяризации. ЭЭГ: очага эпилептической и патологической активности не выявлено, признаки ирритации с медиобазальных отделов височных областей, общемозговые признаки легкие, органического характера. Глазное дно: диски зрительного нерва бледно-розовые, границы ровные, четкие. Артерии узкие, вены в пределах нормы. Ввиду того, что часто симптомы эпилепсии развиваются у больных несахарным диабетом при опухолях мозга, пациенту была проведена компьютерная томография головного мозга, при которой патологических образований не выявлено, это позволило исключить новообразование головного мозга как возможную причину возникновения судорог. Заключение невролога: травматическая энцефалопатия, судорожный синдром (общие судорожные припадки с частотой 1—2 раза в месяц). В период пребывания в стационаре доза адиуретина больному увеличена до 2 капель 3 раза в день, проводилась метаболическая терапия (кокарбоксилаза, витамин В₆, аспаркам), были назначены антиагреганты, антигипоксанты (алоэ, натрия тиосульфат, гепарин, агапурин, пирасетам), фенobarбитал, гипотиазид. Проведен курс электрофореза 5% оксигутирата натрия и 1% никотиновой кислоты (чередую) на воротниковую область.

Заключительный клинический диагноз у больного П. может быть сформулирован следующим образом: "Несахарный диабет,

гипоталамическая форма, посттравматического генеза (черепно-мозговая травма в 1989 г.), средней тяжести, субкомпенсированный. Посттравматическая энцефалопатия, судорожный синдром (общие судорожные припадки)". Следует отметить, что общепринятой классификации несахарного диабета нет, и обычно в диагнозе находят отражение лишь форма или указание на провоцирующий фактор заболевания. Мы полагаем, что для более точной характеристики клинической картины структура диагноза при несахарном диабете должна включать в себя в обязательном порядке наряду с формой и фактором-триггером степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая) по наличию осложнений и интенсивности проводимой терапии, степень компенсации (компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный) по выраженности клинической симптоматики и изменению лабораторных показателей, степень дегидратации (I, II, III; для этого необходимо знать процент потери массы тела, гематокрит, pH и вязкость крови), осложнения.

У больных несахарным диабетом прогноз для жизни благоприятный, но в отношении выздоровления сомнительный, хотя после случайной травмы течение заболевания непредсказуемо; как отмечает Ф. М. Эгарт [2], спонтанные выздоровления наблюдаются и через несколько (до 10) лет после травмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. — М., 1991. — Т. 2.
2. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб, 1996.
3. Мудрова О. А. // Актуальные вопросы эндокринологии: Тез. докл. Всероссийской науч.-практ. конф. — Пермь, 1997. — С. 120.
4. Николайчук Л. В., Ищук А. И., Тихонова Е. П. Несахарный диабет. — Киев, 1985.
5. Потемкин В. В. Эндокринология. — 3-е изд. — М., 1999.

Поступила 24.11.99

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 612.111.018.014.481.083

В. Н. Запорожан, А. И. Гоженко, С. И. Долматов

ВЛИЯНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ IN VITRO НА ГОРМОНДЕПОНИРУЮЩУЮ СПОСОБНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Одесский государственный медицинский университет

На образцах венозной крови мужчин в возрасте 20—35 лет изучали влияние ультрафиолетового облучения и величины pH безбелкового изотонического раствора на способность эритроцитов депонировать тиреоидные гормоны. Показано, что ультрафиолетовое облучение крови приводит к зависимо от продолжительности ультрафиолетового облучения возрастанию концентрации трийодтиронина в плазме крови. Концентрация тироксина при этом остается неизменной. В ходе инкубации эритроцитов человека в фосфатных буферных растворах (0,15 М) отмечали резкое увеличение концентраций трийодтиронина и тироксина в инкубационной среде. При этом концентрация трийодтиронина в солевом растворе менялась в зависимости от величин pH инкубационной среды. Наименьший прирост концентрации трийодтиронина зарегистрирован при значениях pH 6,0. Концентрация тироксина в буферных растворах более чем в 7 раз превышала концентрацию гормона в плазме крови и не зависела от показателя pH среды. Результаты серий экспериментов по ультрафиолетовому облучению крови и инкубации эритроцитов в буферных растворах позволяют высказать предположение о том, что механизмы депонирования в эритроцитах тиреоидных гормонов осуществляют более тонкую регуляцию трийодтиронина по сравнению с тироксином.

Effects of ultraviolet radiation and pH of isotonic protein-free solution on erythrocyte capacity to deposit thyroid hormones were studied in specimens of venous blood from men aged 20—35 years. Ultraviolet irradiation of the blood led to a dose-dependent increase in the plasma triiodothyronine concentration, the concentration of thyroxine remaining unchanged. Incubation of human erythrocytes in phosphate buffers (0.15 M) led to a sharp increase in the concentrations of triiodothyronine and thyroxine in incubation media, the concentration of triiodothyronine depending on the medium pH and the lowest increment in its concentration being observed at pH 6.0. The concentration of thyroxine in buffer solutions surpassed the hormone concentration in the plasma more than 7-fold and did not depend on pH of the medium. Results of ultraviolet exposure of the blood and erythrocyte incubation in buffer solutions suggest that mechanisms of thyroid hormone deposition in erythrocytes are concerned with regulation of mainly triiodothyronine but not thyroxine.

Таблица 1

Влияние pH инкубационной среды на гормондепонирующую способность эритроцитов человека ($M \pm m$)

Плазма крови ($n = 9$)		Буфер pH 6,0 ($n = 8$)		Буфер pH 7,4 ($n = 8$)		Буфер pH 9,0 ($n = 8$)	
T_3	T_4	T_3	T_4	T_3	T_4	T_3	T_4
$1,54 \pm 0,09$	$75,9 \pm 10,3$	$5,24 \pm 1,01$	$557,3 \pm 10,1$	$10,10 \pm 1,33$	$544,1 \pm 39,4$	$8,20 \pm 1,60$	$566,4 \pm 8,3$
p		$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$
p_1		$< 0,05$					

Примечание. p — достоверность различий с аутоплазмой; p_1 — достоверность различий с буфером pH 7,4. Здесь и в табл. 2: n — число наблюдений; T_3 — трийодтиронин, T_4 — тироксин.

Проблема физиологической роли гормондепонирующей функции эритроцитов обсуждается в научной литературе на протяжении 3 десятилетий. Пионерскими работами в данном направлении являются исследования Л. И. Сандуляка, в которых была предпринята попытка рассмотреть общебиологическое значение инсулиндепонирующей функции эритроцитов [3], а также сформулирована гипотеза об участии эритроцитов в системе депо и транспорта инсулина [3, 4]. Позже экспериментально доказано участие эритроцитов млекопитающих в депонировании тиреоидных гормонов [6, 7]. По данным исследователей, содержание гормонов щитовидной железы в эритроцитах по меньшей мере на порядок превосходит их уровень в плазме крови. Однако отсутствие единого взгляда на роль эритроцитарного пула гормонов является причиной, сдерживающей теоретическое обоснование общебиологического значения данного явления. По нашему мнению, решение этой проблемы может существенно облегчить понимание патогенеза многих эндокринопатий и содействовать разработке принципиально новых методов коррекции нарушений гормонального статуса организма. Таким образом, учитывая отсутствие прямого афферентного влияния со стороны основных интегрирующих систем организма на эритроцит, мы осуществили экспериментальную проверку двух предположений: 1) о регулирующем влиянии факторов внутрисосудистой жидкости (наличие белка в среде, величина pH инкубационной среды) на способность эритроцитов человека депонировать тиреоидные гормоны; 2) о влиянии мембранотропного эффекта ультрафиолетового излучения на гормондепонирующую функцию эритроцитов человека.

Материалы и методы

Влияние величины pH инкубационного раствора на способность эритроцитов человека депонировать тиреоидные гормоны исследовали на 9 образцах крови с использованием 0,15 М фосфатного буферного раствора, не содержащего белка, при значениях pH 6,0, 7,4 и 9,0. Инкубацию осуществляли на водяном термостате при температуре 37°C. Соотношение объема инкубационной среды и объема эритроцитарной массы составляло 1:1. После завершения инкубации суспензию эритроцитов центрифугировали, а в инкубационной среде определяли концентрацию тиреоидных гормонов с помощью радиоиммунного анализа. Ультрафиолетовое облучение образцов крови проводили в одноразовых

стерильных чашках Петри. Толщина облучаемого слоя крови составляла 1 мм. Источником ультрафиолетового излучения была выбрана ртутная лампа ДРБ-8. Облученность поверхности крови составляла 15,5 Вт/м², продолжительность экспозиции — от 2 до 30 мин. После облучения кровь центрифугировали, а в полученных образцах плазмы определяли уровень тиреоидных гормонов с помощью радиоиммунного метода. Определение концентраций тиреоидных гормонов тиреоглобулина проводили с использованием стандартных диагностических наборов РИО-Т4-ПГ, РИО-Т3-ПГ, РИО-ТГ-¹²⁵I производства Института биоорганической химии (Беларусь). Радиометрический анализ проб проводили в измерительном комплексе "Гамма-12" (Россия).

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены данные о влиянии величины pH инкубационной среды на способность эритроцитов человека депонировать тиреоидные гормоны. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что замена плазмы крови на безбелковый солевой раствор является причиной значительных изменений свойств гормондепонирующей функции эритроцитов. При инкубации эритроцитарной массы в буферном растворе с величиной pH 6,0 концентрация тироксина и трийодтиронина в инкубационной среде превышает концентрацию гормонов в плазме крови в 7,3 и 3,4 раза соответственно. При величине pH 7,4 концентрация тироксина и трийодтиронина превышает аналогичные показатели в аутоплазме в 7,2 и 6,6 раза соответственно. При этом концентрация трийодтиронина в буферном растворе с величиной pH 6,0 достоверно меньше (в 1,9 раза) по сравнению с таковой в буферном растворе pH 7,4, а концентрация тироксина в упомянутых инкубационных средах достоверно не различается.

Данные табл. 2 показывают, что уже после 2-минутной экспозиции под влиянием ультрафиолетового облучения уровень трийодтиронина в плазме крови увеличивается на 104% по сравнению с необлученными образцами. При экспозиции 30 мин содержание трийодтиронина возрастает в 4,8 раза. При этом не зарегистрировано достоверных сдвигов концентрации тироксина и тиреоглобулина под действием ультрафиолетового излучения. Корреляционный анализ показал отрицательную связь между уровнем трийодтиронина и показателем тиреоидного индекса в необлученных образцах ($r = -0,667$; $p < 0,01$) и при ультрафиолетовом облучении с экспозицией 2 и 10 мин ($r = -0,740$ и $r = -0,714$; $p < 0,01$ соответственно).

Представленные в нашем сообщении данные привлекают к себе внимание по двум причинам. Во-первых, выбранный нами класс физиологически активных веществ — йодированные производные аминокислот — уникальны не только своими химическими свойствами. Как известно, истинным гормоном щитовидной железы является тироксин, а его биологически активная производная — трийодтиронин образуется в тканях за счет 5'-монодейодирования [1]. Поэтому любая информация, расширяющая наши представления о механизмах транспорта данных гормонов, имеет важное теоретическое и практическое значение. Во-вторых, сведения о факторах плазмы крови, способных оказывать влияние на гормондепонирующую функцию эритроцитов, указывают направление поиска экспериментальных доказательств целесообразности наличия эритроцитарного пула гормонов. Такая постановка вопроса позволяет, на наш взгляд, более полно проанализировать представленные результаты. Сопоставив данные табл. 1 и 2, можно сделать несколько, как нам представляется, существенных выводов, а именно:

— количество депонированных в эритроцитах человека тироксина и трийодтиронина во много раз превосходит концентрацию этих веществ в плазме крови;

Таблица 2
Влияние ультрафиолетового облучения крови доноров на уровни в плазме T_3 , T_4 и тиреоглобулина ($M \pm m$)

Экспозиция, мин	T_3 , нмоль/л	T_4 , нмоль/л	Тиреоглобулин, нг/мл
0 ($n = 22$)	$1,41 \pm 0,06$	$98,8 \pm 4,8$	$39,12 \pm 5,77$
2 ($n = 15$)	$1,68 \pm 0,08$ $p < 0,05$	$95,3 \pm 5,8$	$39,50 \pm 8,10$
10 ($n = 22$)	$2,15 \pm 0,12$ $p < 0,001$	$90,4 \pm 5,4$	$41,78 \pm 6,54$
20 ($n = 15$)	$3,90 \pm 0,17$ $p < 0,001$	$88,4 \pm 6,5$	$36,14 \pm 7,12$
30 ($n = 8$)	$3,09 \pm 0,21$ $p < 0,001$	$82,0 \pm 8,9$	$37,83 \pm 5,24$

Примечание. p — достоверность прироста концентрации T_3 под действием ультрафиолетового облучения по сравнению с необлученной кровью.

— белки плазмы крови выполняют весьма важную функцию в регуляции гормондепонирующей способности эритроцитов;

— как в случае инкубации эритроцитарной массы в буферных растворах с различной величиной pH, так и при воздействии ультрафиолетового облучения на образцы цельной крови обнаружена закономерная динамика уровня трийодтиронина в отличие от тироксина.

С нашей точки зрения, роль белков плазмы крови в реализации гормондепонирующей функции эритроцитов заслуживает углубленного исследования. Не исключено, что белки крови, в первую очередь альбумины, являясь полианионами, определенным образом ориентируют фосфолипидные молекулы плазматической мембраны эритроцитов [2], облегчая нековалентное связывание полярными группировками фосфолипидов галогенизированных углеводов, каковыми являются тиреоидные гормоны. В то же время эритроциты человека обладают способностью депонировать не только трийодтиронин, но и его физиологически менее активный предшественник — тироксин. Если предположить, что биологическое назначение эритроцитарного пула тироксина и трийодтиронина состоит в оптимизации транспорта гормонов к компетентным тканям, то правомерно поставить вопрос об адекватных стимулах, определяющих количественные параметры заполнения и использования эритроцитарного депо. Выбранный нами интервал величин pH инкубационного раствора, конечно, не соответствует физиологическому диапазону значений, характерных для данного показателя. Однако модель, предусматривающая анализ зависимости количественных показателей эритроцитарного пула тиреоидных гормонов от величины pH среды, является достаточно перспективной, поскольку тиреоидные гормоны — одни из наиболее мощных регуляторов энергетического обмена клетки, а скорость генерации протонов — весьма важный показатель интенсивности обменных процессов в организме.

Обсуждая перспективность использования ультрафиолетового облучения в качестве простого и надежного теста трийодтирониндепонирующей способности эритроцитов, уместно сделать несколько замечаний. Корреляционный анализ параметров тиреоидного статуса не выявил отрицательной корреляции между уровнями тироксина и трийодтиронина. Также не обнаружено статистически значимого изменения концентрации тиреоглобулина на фоне возрастающей концентрации трийодтиронина. Совокупность приведенных фактов свидетельствует о

том, что зависимое от продолжительности экспозиции ультрафиолетового облучения возрастание уровня трийодтиронина не является следствием фотоактивации конверсии тироксина, а обусловлено выходом депонированной формы гормона. В противном случае существовала бы тесная отрицательная корреляция между содержанием тироксина и трийодтиронина, а концентрация тиреоглобулина снижалась пропорционально степени фотоактивации конверсии тироксина и высвобождению йода [5].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что фонд тиреоидных гормонов, депонированных в эритроцитах человека, во много раз превышает концентрацию данных веществ в плазме крови, а ультрафиолетовое облучение *in vitro* образцов цельной крови можно использовать как простой и эффективный тест в лабораторной практике.

Выводы

1. Эритроциты человека обладают способностью депонировать значительные количества тироксина и трийодтиронина.
2. *In vitro* установлено, что на гормондепонирующую способность эритроцитов оказывают влияние физико-химические (величина pH и наличие белка в инкубационной среде) и физические (ультрафиолетовое облучение, $\lambda = 254$ нм) факторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагина Г. В., Трапкова А. А., Кацулина А. П. // Успехи соврем. биол. — 1991. — Т. 111, вып. 1. — С. 59—72.
2. Максименко О. О., Иванов Н. Н., Фельдштейн М. М. и др. // Биол. мембраны. — 1986. — Т. 3, № 7. — С. 697—703.
3. Сандуляк Л. И. // Докл. АН СССР. — 1974. — Т. 219, № 4. — С. 408—409.
4. Сандуляк Л. И., Ковалев В. П. // Пробл. эндокринологии. — 1978. — Т. 24, № 5. — С. 77—78.
5. Gradas A., Domek H. // Acta Biochim. Pol. — 1993. — Vol. 40, N 2. — P. 237—240.
6. Osty J., Laurence J., Jacques F., Blondeau J.-P. // Endocrinology. — 1988. — Vol. 123, N 5. — P. 2303—2311.
7. Osty J., Valensi P., Michel S. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, N 6. — P. 1589—1595.

Поступила 18.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.153.455-008.64-06:616.8]-008.9-074-092.9

П. К. Телушкин, А. Д. Ноздрачев, П. П. Потапов

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ В МОЗГЕ КРЫС В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ИНСУЛИНОВОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ

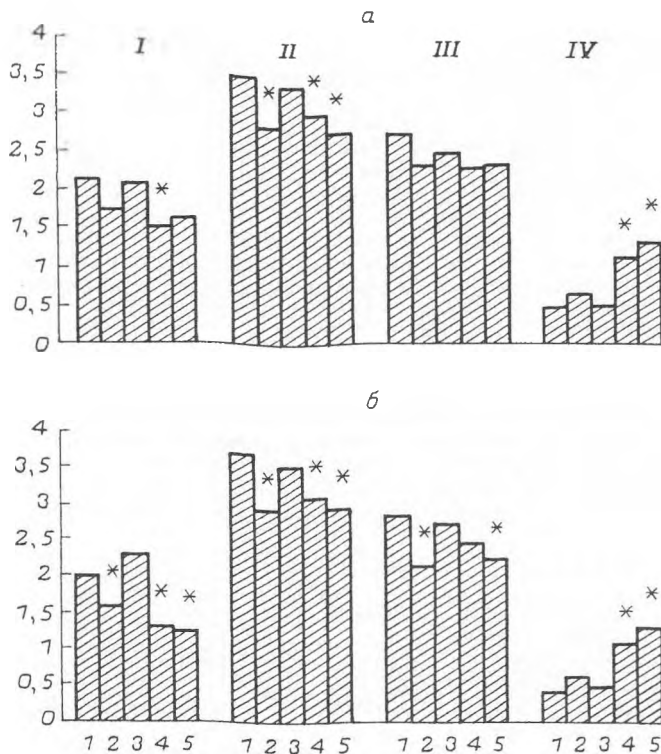
Ярославская государственная медицинская академия, Государственный университет, Санкт-Петербург

У крыс, находящихся в состоянии гипогликемической комы (40 ЕД инсулина на 1 кг массы тела), через 12 и через 48 ч после купирования однократной комы глюкозой и у животных, перенесших 5—7 гипогликемических ком с интервалом 2 дня и забитых на 2-е сутки после последней комы, в больших полушариях и стволе мозга оценивали активность моноаминоксидазы (КФ 1.4.3.4), глутамины (КФ 3.5.1.2), аденозинмонофосфатдезаминазы (КФ 3.5.4.6) и глутаматдегидрогеназы (КФ 1.4.1.3). Обнаружены изменение субстратной специфичности моноаминоксидазы, увеличение активности аденозинмонофосфатдезаминазы и уменьшение активности глутамины в состоянии гипогликемической комы и в различные сроки восстановительного периода. Выявленные изменения являются результатом окислительного стресса и могут иметь значение в патогенезе постгипогликемической энцефалопатии.

Activities of monoaminooxidase (KP 1.4.3.4), glutaminase (KP 3.5.1.2), adenosine monophosphate deaminase (KP 3.5.4.6), and glutamate dehydrogenase (KP 1.4.1.3) in the brain hemispheres and stem were evaluated in rats in a state of hypoglycemic coma (40 U insulin/kg), 12 and 48 h after a single glucose arrest of coma, and in animals subjected to 5-7 hypoglycemic comas at 2-day intervals and sacrificed after the last coma. The substrate specificity of monoaminooxidase was changed, adenosine monophosphate dehydrogenase activity increased, and glutaminase activity decreased in hypoglycemic coma and in various terms of recovery after coma. The detected changes result from oxidative stress and can be involved in the pathogenesis of posthypoglycemic encephalopathy.

Гипогликемия — состояние, связанное с передозировкой инсулина в ходе лечения сахарного диабета и с гиперпродукцией гормона при инсулиноме поджелудочной железы, приводит к постгипогликемической энцефалопатии, механизмы развития которой требуют дальнейшего изучения [2, 5, 11, 12].

Одной из причин возникновения энцефалопатий различного генеза являются нарушения процессов дезаминирования в нервной ткани, поскольку дезаминаты мозга катализируют реакции синтеза и катаболизма нейромедиаторов и энергетического обмена.



Активность МАО в БА (а) и СТ (б) мозга крыс в восстановительном периоде после однократной и возобновляющейся инсулиновой гипогликемии ($M \pm m$). I, 2, 3, 4, 5 — группы животных. I — серотонин; II — триптамин; III — дофамин; IV — глюкозамин. В каждой серии было по 5–8 животных. Звездочкой обозначены статистически достоверные изменения ($p < 0,05$). По осям ординат — активность МАО (в нмоль/мин/мг белка).

В настоящей работе исследована активность дезаминирующих ферментов в мозге крыс в состоянии гипогликемической комы (ГГК) и в восстановительном периоде после однократной и возобновляющейся тяжелой инсулиновой гипогликемии.

Материалы и методы

Опыты выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180–200 г. Все животные содержались на обычном рационе и перед опытом голодали в течение 18–24 ч. Воду получали без ограничения. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: 1-я — интактные животные (контроль); 2-я — крысы, находящиеся в состоянии ГГК; 3-я — через 12 ч после купирования ГГК; 4-я — через 48 ч после купирования комы; 5-я — животные, перенесшие 5–7 ГГК с интервалом 2 дня и декапитированные на 2-е сутки после последней комы. ГГК (содержание глюкозы в крови менее 1 ммоль/л) вызывали внутримышечной инъекцией инсулина в дозе 40 ЕД на 1 кг массы, купирование проводили ведением коматозным животным 30 мл 40% раствора глюкозы в желудок.

Исследовали ткани больших полушарий (БП) и ствола (СТ) мозга. Суммарную фракцию митохондрий получали методом дифференциального центрифугирования. Активность моноаминоксидазы (МАО, КФ 1.4.3.4) определяли, используя в качестве субстратов серотонин, креатининсульфат, тирамин гидрохлорид, дофамин гидрохлорид в концентрациях, оптимальных для митохондрий головного мозга крыс [1], и глюкозамин в конечной концентрации 10 мМ. После изотермической отгонки по Конвею и несселеризации содержание аммиака определяли спектрофотометрически.

Глутаминазную (ГЛТ, КФ 3.5.1.2) и аденозинмонофосфатдезаминазную (АМФ-Д, КФ 3.5.4.6) активности также оценивали по накоплению аммиака. Среда инкубации при определении активности ГЛТ включала в себя калий-фосфатный буфер pH 7,6, 50 мМ глутамин, 10 мМ АТФ и 0,1–0,2 мг белка митохондрий. При определении АМФ-Д — 10 мМ АМФ, 5 мМ АТФ и 0,1–0,2 мг белка цитоплазматической или митохондриальной фракции.

Пробы инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Реакцию останавливали охлаждением проб до 0°C, белки осаждали ТХУ с последующим центрифугированием. К 0,05–0,2 мл супернатанта прибавляли 5 мл безаммиачной воды, 0,1 мл реактива Несслера и регистрировали изменение оптической плотности при 400 нм в течение 15 с [4]. Активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ, КФ 1.4.1.3) оценивали спектрофотометрически [6]. Количество белка определяли по Лоури. Результаты экспериментов обрабатывали статистически с применением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У крыс, находящихся в состоянии ГГК, обнаружено уменьшение активности МАО в БП и СТ при использовании в качестве субстратов серотонина, триптамина и дофамина на 17–28%, более выраженное и статистически достоверное в структурах СТ, и отмечена тенденция к увеличению накопления аммиака при инкубации митохондриальной фракции с глюкозаминном (30–36%; $p > 0,05$) (см. рисунок). Активность ГЛТ оказалась сниженной на 10%, АМФ-Д увеличилась на 15% в исследованных отделах мозга (см. таблицу). Через 12 ч после купирования ГГК статистически достоверных изменений большинства исследованных показателей не обнаружено.

У крыс, забитых через 48 ч после купирования первой комы и на 2-е сутки после купирования последнего эпизода гипогликемии из серии ГГК, выявлено уменьшение активности МАО на 20–29% при использовании природных субстратов фермента и выраженное увеличение скорости дезаминирования глюкозамина (в 2–3 раза) в исследованиях отделов мозга. У животных, перенесших серию гипогликемических ком, наблюдали также увеличение активности АМФ-Д в БП и СТ, более выраженное в цитоплазматической фракции (22–45%), при этом активность ГЛТ оказалась сниженной в СТ на 15%, а в БП — на 33%. Изменений активности ГДГ во всех сериях эксперимента не выявлено.

МАО обнаруживает высокую чувствительность к окислительному стрессу, которая выражается в снижении активности при использовании специфических субстратов, и к расширению спектра относительной специфичности фермента [3]. В этом отношении выявленные изменения активности МАО полностью согласуются с обнаруженным ранее уменьшением толерантности к окислительному стрессу нервной ткани животных, подвергнутых многократной гипогликемии [10], и связаны, по-видимому, с окислением тиоловых групп фермента активными формами кислорода. С другой стороны, окисление МАО веществ, в норме не являющихся субстратами фермента, приводит к увеличению продукции активных форм кислорода и дальнейшей активации пероксидного окисления липидов (ПОЛ), ускорению катаболизма компонентов клеточных мембран, а также к дополнительному образованию аммиака в нервной ткани.

Скорость АМФ-Д-реакции существенно зависит от величины аденилатного энергетического заряда [8]. Нейрогликопения является энергодефицитным состоянием и сопровождается накоплением АМФ в мозге [13], с чем может быть связано увеличение активности АМФ-Д, выявленное в настоящем исследовании. Регенерация АМФ из инозинмонофосфата требует аспар-

Активность АМФ-Д, ГЛТ и ГДГ (в нмоль/мин/мг белка) в мозге крыс в восстановительном периоде после однократной и возобновляющейся инсулиновой гипогликемии ($M \pm m$)

Показатели	Отдел мозга	Группа животных				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
АМФ-Д:						
надосадо	БП	30,2±1,4	35,3±1,7*	33,0±1,3	31,4±1,8	39,4±2,2*
	СТ	28,5±1,1	34,2±1,4*	30,9±0,9	30,5±1,3	41,3±2,5*
митохондрии	БП	32,5±1,6	36,7±1,8	30,7±1,5	29,9±1,7	39,6±1,9*
	СТ	29,3±1,2	33,6±1,5*	30,1±1,7	28,5±1,6	37,3±1,5*
ГЛТ						
	БП	73,3±0,8	65,5±2,0*	79,8±1,6*	67,1±1,3*	49,4±3,2*
	СТ	64,7±1,3	58,3±2,0*	66,5±1,7	63,4±1,9	55,3±2,7*
ГДГ						
	БП	267±18	273±15	262±20	275±15	265±11
	СТ	264±15	261±14	273±17	259±21	250±18

Примечание. В каждой серии проводили 5–8 опытов. Звездочкой обозначены статистически достоверные изменения ($p < 0,05$).

тата, поэтому одной из причин уменьшения уровня аспартата в нервной ткани в восстановительном периоде после возобновляющейся гипогликемии [9] может быть использование этой аминокислоты в образовании АМФ.

Увеличение активности АМФ-Д имеет, по-видимому, неблагоприятные последствия, поскольку именно АМФ-Д-реакция служит одним из основных количественно важных источников свободного аммиака в тканях и является лимитирующим этапом катаболизма адениловых нуклеотидов. Образование и последующее окисление гипоксантина и ксантина в ксантиноксидазной реакции сопровождается продукцией супероксид-анион-радикала, что также должно способствовать стимуляции процессов ПОЛ в нервной ткани при гипогликемии.

Активность ГЛТ уменьшается в состоянии ГГК, снижена через 48 ч после однократной гипогликемии и на 2-е сутки восстановительного периода после купирования последней из серии гипогликемических ком.

ГГК сопровождается освобождением глутамата нервными окончаниями и резким увеличением концентрации глутамата и аспартата во внеклеточном пространстве мозга, что обеспечивает эксайтотоксическую природу повреждения нейронов при гипогликемии [11]. Уровень метаболического пула глутамата и глутамин в нервной ткани в состоянии ГГК, напротив, значительно уменьшается, поскольку эти аминокислоты интенсивно используются в мозге в качестве энергетических субстратов при нейрогликопении [9, 13]. Это приводит к существенному увеличению содержания аммиака в нервной ткани. Вероятно, значительные колебания уровня глутамата, глутамина и аммиака в мозге в состоянии ГГК и в восстановительном периоде являются факторами, приводящими к изменению активности ГЛТ, катализирующей образование в мозге нейротрансмиттерного пула глутамата [7]. Причиной уменьшения активности ГЛТ при гипогликемии может быть также повреждение фермента в результате окислительного стресса. Независимо от конкретных механизмов снижения активности ГЛТ может иметь значение в уменьшении потенциальных возможностей глутаматергической передачи в ЦНС в результате перенесенной гипогликемии.

Таким образом, как в состоянии ГГК, так и в восстановительном периоде наблюдаются изменения субстратной специфичности МАО и активности АМФ-Д, способные приводить к увеличению образования активных форм кислорода и накоплению аммиака в нервной ткани. Это может служить одной из причин повреждения нейронов и иметь значение в развитии постгипогликемической энцефалопатии. Выявленные изменения, по-видимому, являются результатом окислительного стресса [10] и отражают этапы развития эксайтотоксического процесса при гипогликемии и в восстановительном периоде после купирования ГГК глюкозой.

Необходимо отметить, что нарушения, возникающие в восстановительном периоде после серии ГГК, более выражены, чем в восстановительном периоде после однократной гипогликемии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что многократная гипогликемия создает явно измененный метаболический фон для развития последующих гипогликемий. Таким образом, существенное значение в патогенезе постгипогликемической энцефалопатии может иметь именно то обстоятельство, что гипогликемия в ходе лечения сахарного диабета и при инсуломе поджелудочной железы наблюдается неоднократно [2, 5, 11, 12].

Выводы

1. Тяжелая инсулиновая гипогликемия приводит к изменению субстратной специфичности МАО, увеличению активности АМФ-Д и уменьшению активности ГЛТ в мозге. Выявленные изменения наблюдаются также в восстановительном периоде после купирования комы глюкозой.

2. Нарушения метаболизма в мозге более выражены в восстановительном периоде после неоднократно перенесенной гипогликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вережкина И. В., Аснина В. В., Горкин В. З., Машковский М. Д. // Нейрохимия. — 1987. — № 3. — С. 332—339.
2. Генес С. Н. Гипогликемия. Гипогликемический симптомокомплекс. — М., 1970.
3. Горкин В. З. Аминооксидазы и их значение в медицине. — М., 1981.
4. Лебедева З. И., Березов Т. Т., Орехович В. Н. // Биохимия. — 1981. — Вып. 1. — С. 85—91.
5. Лукьянчиков В. С., Балаболкин М. М. Гипогликемический синдром (Этиология, патогенез, диагностика, лечение). — М., 1987. — Вып. 1.
6. Методы биохимических исследований: Липидный и энергетический обмен / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л., 1992.
7. Нейрохимия / Под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. — М., 1996.
8. Пекель В. А. // Успехи соврем. биол. — 1980. — Вып. 3. — С. 377—393.
9. Телушкин П. К., Шидловская Т. Е. // Вопр. мед. химии. — 1996. — № 4. — С. 306—308.
10. Телушкин П. К. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 3. — С. 35—38.
11. Auer R. N., Siesjo B. K. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 7, N 3. — P. 611—625.
12. Marks V., Teale J. D. // Ibid. — P. 705—729.
13. Siesjo B. K., Agardh C. D. // Handb. Neurochem. — 1983. — Vol. 3. — P. 353—379.

Поступила 17.01.2000

◆ НАМ ПИШУТ

В последнее время в средствах массовой информации, а также с помощью разного рода официальных и неофициальных документов потребителям и врачам активно и весьма агрессивно предлагается "новый" метод борьбы с дефицитом йода, основанный на широком использовании продуктов питания, обогащенных йодказеином, а также приеме биологически активных добавок (БАД) на основе йодказеина.

К сожалению, аргументированная дискуссия по поводу использования йодказеина весьма затруднена тем фактом, что в научной литературе мы не обнаружили публикаций на данную тему. Вместе с тем в ряде газет ("Вечерняя Москва", "Новая газета", "Комсомольская правда") уже были опубликованы хвалебные статьи об йодказеине. Заказной характер этих публикаций совершенно очевиден: полностью идентичные статьи с одинаковыми иллюстрациями (но за подписью разных "авторов") были напечатаны практически одновременно в 3 газетах, причем в "Новой газете" даже двукратно. В связи с этим в качестве источника информации об йодказеине нами использована научная справка "О гигиенической оценке йодсодержащих продуктов", подготовленная Медицинским радиологическим научным центром РАМН, на которую одному из авторов этого письма пришлось готовить ответ. Другим источником сведений об йодказеине явилась статья "Йодированный белок молока — йодказеин как альтернативный продукт для ликвидации йодной недостаточности" (авторы акад. РАМН А. Ф. Цыб, доктор мед. наук В. В. Шахтарин, канд. мед. наук Р. А. Розиев, канд. биол. на-

ук С. И. Черняев, О. В. Томчани), которая была опубликована в Интернете в дискуссионном разделе по патологии щитовидной железы "Тиронет" (<http://rusmedserv.thyronet.com>).

Во всех опубликованных и неопубликованных статьях и документах данной группы авторов выдвигаются 3 основных постулата. 1. Йодированная соль является неадекватным носителем для йода, приводящим к ряду негативных состояний. 2. Йодказеин — новый альтернативный продукт, имеющий значительное преимущество перед йодированной солью и другими обогащенными йодом продуктами. 3. Программа ликвидации йодного дефицита в России должна опираться на широкое использование БАД и продуктов питания, обогащенных йодказеином.

В настоящем письме нам хотелось бы высказать свою точку зрения относительно как научной, так и практической стороны использования йодказеина.

Йодказеин и йодированная соль

Разработчики и производители йодказеина признают, что обогащение поваренной соли йодидом или йодатом калия является наиболее распространенным методом борьбы с йодным дефицитом в мировом масштабе. Вместе с тем они решили, что при реализации программы ликвидации йодной недостаточности у населения путем использования йодированной соли якобы возникли серьезные проблемы, связанные с техникой йодирования соли, ее хранением до использования в пищу, а также с биологическими эффектами передозировки организма неорганическим йодом.

Для подтверждения наличия первой из проблем (технической) авторы обычно ссылаются на материалы "Совещания по обеспечению гарантии качества программ йодирования соли", сокращенный перевод которых под ред. Г. А. Герасимова выпустил Международный проект по борьбе с дефицитом микронутриентов в Москве в 1998 г. [3]. В этом документе речь идет о результатах обследования 7 стран Африки (Ботсвана, Камерун, Кения), где в силу низкой технологии йодирования соли и завышения нормативов добавки йода (100 мг/кг) действительно отмечалась высокая вариация содержания йода в соли. Результаты этого обследования изложены в другом документе ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD [7]. Взятый вне контекста основного документа, путем цитирования из вторичного источника, смысл материала был полностью искажен. Утверждение о том, что "содержание йода варьирует от 0 до 600 г на 1 т соли", не имеет никакого отношения к йодированной соли, выпускаемой отечественными производителями. Утвержденный главным государственным санитарным врачом РФ норматив содержания йода в соли составляет 40 ± 15 мг/кг, а используемая на отечественных предприятиях технология йодированной соли и имеющаяся система контроля ее качества практически полностью исключают возможность выпуска йодированной соли с высоким содержанием йода. На практике органами государственного надзора выявляются только случаи низкого содержания йода в соли, что связано с ее неправильным хранением. Надо также добавить, что при использовании для обогащения соли йодата калия стабильность и сроки хранения йодированной соли значительно повышаются (до 12 мес). При этом в используемых концентрациях йодат калия не оказывает токсического действия, но более стабилен, чем ранее использовавшийся йодид калия. Безопасность йодата калия подтверждена ВОЗ [8].

При использовании йодированной соли также абсолютно исключена возможность "перезодировки" йода. Даже если представить себе, что человек ежедневно потребляет 10 г йодированной соли с содержанием 40 мкг йода в 1 г, то с учетом потерь йода при хранении и термической обработке пищи, составляющих около 50%, поступление йода не превысит 200 мкг в день, т. е. физиологической нормы (безопасной для человека является доза йода до 1000 мкг в день). На практике же потребление йодированной поваренной соли для подсаливания пищи не превышает 5–6 г в сутки. В связи с этим превышение нормативов потребления йода при использовании йодированной соли практически невозможно.

Далее, по мнению наших оппонентов, перезодировка неорганических солей йода приводит к развитию йодиндуцированных заболеваний. (В дальнейшем мы узнаем, что органическое соединение йода — йодказеин, конечно, лишено этого негативного действия.) В качестве аргумента приводятся известные сведения о повышении частоты тиреотоксикоза в ряде стран мира при внедрении программ профилактики с помощью йодированной соли. Обсуждение причин и эпидемиологии йодиндуцированного тиреотоксикоза (ИИТ) не входит в задачу этого письма. Более подробную информацию об ИИТ можно найти в материалах международного совещания по ИИТ, опубликованных в переводе на русский язык [4], а также в Интернете на странице (<http://thyronet.rusmedserv.com>).

Утверждение о том, что йодид или йодат калия в составе йодированной соли способны вызвать ИИТ, является прямым искажением фактов. На самом деле, по заключению экспертов ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD [1], ИИТ возникает при увеличении потребления йода (в любой форме) людьми (главным образом пожилыми), испытывающими ранее резкую нехватку йода, даже если общий увеличенный объем потребления йода не выходит за общепринятые рамки 100–120 мкг в день. На уровне популяции ИИТ выражается в транзиторном увеличении среди населения случаев гипертиреоза, исчезающего после коррекции дефицита йода. ИИТ чаще наблюдается у лиц с ранее имевшимся автономным узловым зобом. Следует добавить, что, по данным литературы, ИИТ возникает и при поступлении йода в составе органических препаратов (например, рентгеноконтрастного препарата липиодола) [6].

Утверждение наших оппонентов о том, что "простое добавление неорганических соединений йода (калия йодид, калия йодат) в пищевую соль не позволяет в полной мере решать проблему ликвидации йодной недостаточности", также содержит глубокое заблуждение. Напротив, ВОЗ, ЮНИСЕФ, ICCIDD и другие международные организации, начиная с 1990 г., прямо рекомендуют всеобщее йодирование соли в качестве уникального по своей доступности, дешевого и надежного метода ликвидации дефицита йода в мировом масштабе [1, 8]. Помимо ряда европейских стран, которые уже десятки лет назад ликвидировали у себя дефицит йода с помощью йодирования соли (Австрия, Швейцария), по этому пути успешно пошли и практически полностью ликвидировали йодный дефицит более 80 стран Европы, Азии, Африки и Америки. По

данным ВОЗ, в настоящее время около 70% населения Земли потребляет только йодированную соль, включая жителей таких многолюдных стран, как Китай, Индия, Индонезия, Вьетнам. В России в настоящее время лишь меньшая часть населения (около 15–20%) потребляет йодированную соль, и эта печальная статистика отражается на здоровье миллионов россиян и приводит к все более широкому распространению йоддефицитных заболеваний.

О "чудесах" йодказеина

С точки зрения производителей йодказеина, это вещество является более физиологическим носителем йода, чем неорганические соединения йода (йодат или йодид калия), которые используются для обогащения соли и в фармацевтике. По представлениям наших оппонентов, при переваривании йодказеина в кишечнике образуются йодированные аминокислоты (йодтиронины), которые поступают в кровь, а затем под действием дейодиназы печени от них якобы отщепляется ровно столько йода, сколько нужно организму, а не избыточное его количество, как в случае поступления неорганических соединений йода. Сама по себе эта гипотеза весьма спорна и пока экспериментально не доказана. Но дело не в этом. Из учебников биохимии и базовых руководств по физиологии и патологии щитовидной железы хорошо известно, что этот орган обладает уникальной системой экстрагирования из крови йода, его транспорта и синтеза на основе тиреоглобулина йодсодержащих гормонов. Эта система полностью адаптирована к условиям как недостаточности, так и избытка йода в питании. За исключением лишь крайне больших, нефизиологических доз йода, превышающих нормальную потребность в тысячи раз (например, в случае приема некоторых фармацевтических препаратов), синтез и секреция гормонов щитовидной железы не меняются на фоне изменяющегося поступления йода. Это практически делает физиологически мало значимыми периферические механизмы обмена йодированных тиронинов, даже если таковые имеются. В связи с этим рассуждения об особом характере метаболизма йода в составе йодказеина являются либо заблуждением авторов, либо сознательной попыткой обмана общественности, врачей и пищевой промышленности под прикрытием наукообразных фраз.

Не соответствуют действительности и утверждения об особой технологичности йодказеина (по сравнению с неорганическими солями йода) для обогащения хлебобулочных изделий. В ряде документов (что исключает возможность ошибки) разработчики йодказеина сообщают, что "Йод практически не отщепляется от белка при повышении температуры до 600°C в отличие от технологии обогащения хлеба неорганическими солями йода, когда не менее 50% йода улетучивается в процессе испечения (температура до 220°C)". Это заявление вызывает грустную улыбку, наводит на нерадостные мысли о научной компетентности авторов, поскольку при температуре 600°C белок не просто денатурирует, а целиком минерализуется до неорганических соединений. О какой сохраняющейся связи йода с белком может идти речь? Таким образом, разработчики йодказеина, сами того не желая, разоблачают собственную выдумку о "чудесных" свойствах йодказеина. По данным литературы хорошо известно, что и в неорганической форме, и в связи с органическими соединениями биологическая доступность йода составляет около 80–90% [4].

Альтернативой чему является йодказеин?

Разработчики йодказеина постоянно утверждают, что продукты питания, обогащенные этим веществом, должны стать "альтернативой" йодированной соли в национальной программе ликвидации йодного дефицита в нашей стране. При этом они ссылаются на якобы имеющийся зарубежный опыт. Так, со ссылкой на неких Romano и Janini (1991) — источник в оригинале не указан — говорится, что якобы результаты проведенных в Германии исследований указывают на невозможность устранения недостатка йода одним потреблением йодированной соли (курсив наш. — Авт.). Это прямое искажение фактов. На самом деле дефицит йода в Германии уже практически ликвидирован именно путем йодирования соли. Это достигнуто благодаря тому, что 70% соли для розничной торговли йодировано, а 80% семей потребляет только йодированную соль, 80% хлеба и мясных изделий выпускается с использованием йодированной соли. В целом в пищевой промышленности Германии доля использования йодированной соли достигает 50%, а в общественном питании — около 80%. Благодаря этому потребление йода возросло в целом с 46–66 мкг в день в 1991 г. до 99–139 мкг в 1995 г., увеличилось содержание йода в грудном молоке у женщин, практически нормализовались объемы щитовидной железы у детей и подростков в разных землях Германии [5]. Нужны ли еще какие-либо доказательства в пользу массового использования йодированной соли? Недаром именно всеобщее йодирование соли признано в качестве наиболее универсального и доступного метода для ликвидации йодного дефицита в мире.

Проводимые в Медицинском радиологическом научном центре РАМН исследования по использованию йодорганических соединений (йодказеин) представляют собой определенный интерес. Однако пока они не вышли за рамки лабораторных экспериментов на животных и пилотных проектов в отдельных регионах страны. Результаты их широко не опубликованы даже в отечественной, не говоря уже о зарубежной научной прессе, и известны общественности только из безответственных заказных публикаций в средствах массовой информации. Агрессивное продвижение йодказеина как "альтернативы" йодированной соли представляет собой значительную опасность для судьбы программы ликвидации дефицита йода в России. Нам совершенно неясно, зачем в ущерб хорошо известному, проверенному, эффективному, дешевому, уже внедренному в национальном и международном масштабе методу йодирования соли противопоставляется теоретически слабо аргументированный и практически неизученный метод профилактики йодного дефицита с помощью йодказеина. При этом метод йодирования соли искусственно и бездоказательно дискредитируется.

Г. А. Герасимов, Н. Ю. Свириденко (Москва)

ЛИТЕРАТУРА

1. Документ ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD "Рекомендованные уровни содержания йода в соли и указания по проверке их на соответствие и эффективность". — 1996.

2. Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт: Сборник статей. — М., 1999.
3. Совещание по обеспечению гарантии качества программ йодирования соли: Пер. с англ. / Под ред. Г. А. Герасимова. — М., 1998.
4. *Marshall P et al.* // Proceedings of the 8-th World Salt Symposium. — Amsterdam. — Vol. 2. — P. 1015–1020.
5. *Meng W., Schindler A.* // IDD Newsletter. — 1998. — Vol. 14, N 2. — P. 27–29.
6. *Stanbury J., Ermans A., Bourdoux P. et al.* // Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт. Сборник статей. — М., 1999. — С. 48–66.
7. WHO/AFRO/NUT/97.2. Review of Findings from 7-Country Study in Africa on Levels of Salt Iodization in Relation to Iodine Deficiency Disorders, Including Iodine-Induced Hyperthyroidism. — Geneva, 1992.
8. WHO/NUT/94.4. Iodine and Health: Eliminating Iodine Deficiency Disorders Safely Through salt Iodization. Statement by the World Health Organization. — Geneva, 1994.

Поступила 06.04.01

♦ РЕЦЕНЗИЯ

© А. П. КАЛИНИН, 2001

Нейроэндокринология / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — 505 с.

Нейроэндокринология представляет собой относительно молодую, но бурно развивающуюся ветвь классической науки о железах внутренней секреции, которая фокусирует свое внимание на заболеваниях, связанных с гипоталамо-гипофизарными нарушениями.

Значительные достижения в области экспериментальных исследований, быстрый процесс методов исследования, более основательное описание клинической картины гипоталамо-гипофизарных заболеваний и расширение диагностических возможностей приводят к более углубленному пониманию процессов, лежащих в основе возникновения нейроэндокринных расстройств. Однако в отечественной литературе еще не было монографии, посвященной именно этим аспектам современной эндокринологии. Книга под ред. проф. Е. И. Маровой "Нейроэндокринология — клинические очерки" является тем изданием, которое позволяет восполнить этот пробел.

Первая глава книги посвящена современным взглядам на патогенез опухолей гипофиза. Сначала дается общее представление о физиологических процессах, происходящих на клеточном и молекулярном уровне. В последнее время накоплен большой исследовательский материал о роли аутокринных и паракринных влияний, и авторы подробно остановились на каждом из известных в настоящее время ростовых факторов и нейротрансмиттеров, участвующих в сложных взаимодействиях между гипофизарными клетками и обеспечивающих правильную последовательность процессов гормоногенеза. Затем в этой главе авторы обобщили наиболее современные взгляды на патогенетические модели развития аденом гипофиза, детально описали генетические аспекты онкогенеза.

Вторая глава книги посвящена не менее важной проблеме гипоталамо-гипофизарных заболеваний — топической диагностике. Несмотря на высокую разрешающую способность современной компьютерной томографии, интерпретация полученных данных в ходе диагностики опухолей гипофиза, особенно микроаденом, сопряжена с большими трудностями. Ведь предметом визуализации часто является образование, размеры которого не превышают несколько миллиметров. В этой главе дана подробная характеристика особенностей изменений гипоталамо-гипофизарной области в условиях как рентгеновской, так и магнитно-резонансной томографии.

Следующие главы книги посвящены отдельным нейроэндокринным заболеваниям, таким как болезнь Иценко—Кушинга, синдром Нельсона, синдром эктопической секреции АКТГ, синдром гиперпролактинемии, акромегалия, неактивные аденомы гипофиза, гипопитуитаризм, несахарный диабет, синдром "пустого" турецкого седла. В каждой из глав приведены этиологические и патогенетические особенности заболевания, детально описаны не только наиболее известные клинические сим-

птомы, но и редко встречающиеся проявления заболевания, изложены современные диагностические подходы. Кроме того, указаны достижения новейших методов лечения (например, нейрохирургическое лечение микроаденом гипофиза) и определены показания и противопоказания к каждому из них. Главы дополнены описанием клинических случаев, что облегчает понимание проблемы на конкретном примере и, таким образом, делает изложенные сведения доступными не только для специалистов в данной области, но и для практических врачей, не занимающихся нейроэндокринологией прицельно.

Впервые в отечественной литературе подробно написаны разделы, посвященные таким современным проблемам нейроэндокринологии, как недостаточность гормона роста у взрослых и остеопенический синдром при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях. Отрицательное влияние недостаточности гормона роста на обменные процессы во взрослом организме было замечено лишь в последние годы, и эта проблема является одной из наиболее интересных в настоящее время. Многие исследователи подчеркивают значительное улучшение общего физического и эмоционального состояния пациентов с СТГ-недостаточностью на фоне проведения заместительной терапии гормоном роста. В главе, посвященной этим вопросам, подробно описаны препараты гормона роста, схемы лечения, показания к проведению терапии, а также те клиничко-биохимические изменения, которые можно ожидать у больных на фоне заместительной СТГ-терапии.

Вопросы остеопороза уже широко обсуждаются современными клиницистами, однако остеопенический синдром имеет свои особенности при каждом из гипоталамо-гипофизарных заболеваний. О важности этой проблемы свидетельствует тот факт, что заболевания органов эндокринной системы занимают ведущее место в структуре вторичного остеопороза, а из эндокринных заболеваний, сопровождающихся развитием остеопенического синдрома, большинство относятся к нейроэндокринным расстройствам. В главе подробно описаны доступные современные методы диагностики остеопороза, такие как рентгеновская и ультразвуковая денситометрия, биохимические и гормональные исследования. Авторами даны диагностические алгоритмы, наиболее приемлемые в каждом конкретном случае, а также указаны особенности терапевтических подходов, наиболее эффективных при том или ином нейроэндокринном заболевании.

Отдельная, заключительная глава посвящена методу лучевой терапии опухолей гипофиза — протонотерапии. Этот метод применяется в нашей стране уже длительное время и является высокоэффективным, альтернативным методом лечения гипофизарных аденом. В главе подробно изложена методика проведения облучения, приведены результаты многолетнего наблюдения за больными после облучения, описаны положительные эффекты протонотерапии и возможные осложнения. Кроме того, обсуждены возможные сочетания различных методов лечения, например протонотерапии и медикаментозного лечения, хирургической и лучевой аденомэктомии.

Квалификация современных врачей диктует необходимость постоянно пополнять профессиональные знания о последних достижениях клинических и научных исследований, без понимания которых невозможно правильно диагностировать и проводить выбор методов лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Книга "Нейроэндокринология" является именно тем изданием, которое поможет в этом. В целом книга соответствует современным требованиям здравоохранения к подготовке квалифицированных специалистов. Она может быть включена в

программу учебного процесса медицинских вузов и курсов повышения квалификации врачей.

В заключение хотелось бы отметить, что рецензируемая книга заслуживает высокой оценки по важности поднятых вопросов и научно-практическому уровню изложенного материала. Эта книга представляет собой несомненный интерес как для практических врачей — эндокринологов, нейрохирургов, невропатологов, гинекологов, так и для ученых.

А. П. Калинин (Москва)

◆ ЮБИЛЕЙ

УДК 616.43:92 Кандрор

ВИЛЛЕН ИОСИФОВИЧ КАНДРОР (к 70-летию со дня рождения)



Исполнилось 70 лет со дня рождения и 46 лет научной деятельности видного российского патофизиолога-эндокринолога доктора медицинских наук профессора Виллена Иосифовича Кандрора.

В. И. Кандрор родился 18 мая 1931 г. в Москве. В 1949 г. поступил и в 1955 г. окончил с отличием I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова (ныне Московская медицинская академия). Данью студенческим годам явилось участие в создании гимна I ММИ, который и сегодня исполняют поступающие и оканчивающие этот старейший медицинский вуз страны.

По окончании института В. И. Кандрор посвятил себя научно-исследовательской работе, к которой проявил интерес еще в студенческие годы. С 1955 по 1961 г. он работал научным сотрудником в радиобиологической лаборатории Института им. Ф. Ф. Эрисмана, а затем в группе акад. А. Д. Сперанского АН СССР, где под руководством проф. М. Г. Дурмишьяна выполнил ряд фундаментальных исследований, связанных с воздействием малых доз инкорпорированных радиоизотопов на эндокринную систему. Результаты этих исследований стали основой кандидатской диссертации, которую он успешно защитил в 1960 г., и были опубликованы в виде монографии "Гипофиз и надпочечники при радиационных поражениях организма" (М.: Медицина, 1961). К этому времени относится публикация сделанного им перевода монографии Г. Селье "Очерки об адаптационном синдроме", которая надолго определила интересы многих представителей отечественной медицинской науки.

В 1961 г. В. И. Кандрор был зачислен на должность старшего научного сотрудника в лабораторию патологической физиологии Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии Минздрава СССР (ныне Эндокринологический научный центр РАМН), руководимую проф. Л. М. Гольбером, чьим ближайшим соратником он являлся более 20 лет. Под их руководством при участии большого коллектива лаборатории была развернута работа в области патогенеза нарушений сердечно-сосудистой системы при патологии щитовидной железы. Детальное исследование энергетического, пластического, водно-электролитного и медиаторного обмена миокарда позволило выявить механизмы истощения его функционального резерва и сформулировать ряд оригинальных концепций, получивших широкое признание. Соответствующие материалы составили основу докторской диссертации В. И. Кандрора, успешно защищенной в 1967 г., и монографии "Тиреотоксическое сердце" (М.: Медицина, 1972). В обобщенном виде эти данные нашли отражение в коллективной монографии "Тиреоидные гормоны", опубликованной в США и Великобритании (New York: Plenum Publ. Co., 1975). За заслуги в области изучения патофизиологических основ эндокринной патологии В. И. Кандрор награжден медалью Г. Селье, учрежденной Университетом г. Брно (Чехия).

В 1983 г. по рекомендации проф. Л. М. Гольбера руководство лабораторией переходит к В. И. Кандрору. Избранный по конкурсу на должность заведующего лабораторией В. И. Кандрор возглавил исследования в области аутоиммунной патологии щитовидной железы. Эти исследования проводились и проводятся в тесном контакте с клиницистами. В лаборатории были разработаны методы тестирования аутоантител к различным антигенам эндокринных тканей, во многом способствующие диагностике и прогнозу заболеваний ряда желез внутренней секреции. В настоящее время под руководством В. И. Кандрора изучается вопрос взаимодействия между иммунocyтaми и тиреоцитами при различных видах аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Перу В. И. Кандрора принадлежат 4 монографии, многие главы в коллективных монографиях и руководствах по патофизиологии и эндокринологии и более 150 журнальных публикаций. В. И. Кандрор отдает много времени и сил воспитанию молодых специалистов, часто выступая с лекциями и докладами. Под его руководством выполнены 4 докторские и более 10 кандидатских диссертаций. В. И. Кандрор известен научной общественности не только как высококвалифицированный ученый, но и как пропагандист мировых научных достижений. Он является переводчиком многих современных монографий и руководств по эндокринологии и метаболизму, активно участвует в работе редколлегий журналов "Проблемы эндокринологии" и "Вестник Российской академии медицинских наук".

Свой юбилей профессор В. И. Кандрор встречает в расцвете творческих сил. Бывшие и настоящие сотрудники и многочисленные друзья В. И. Кандрора сердечно поздравляют его с юбилеем и желают крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов. Редколлегия журнала присоединяется к этим пожеланиям.

Опечатка к ст. О. П. Черкасовой и соавт. № 1, 2001 г.

Страница	Напечатано	Следует читать
39-я, 1-й столбец, 9-я строка сверху	...как функциональный аналог кортизола...	...как функциональный аналог кортизона...