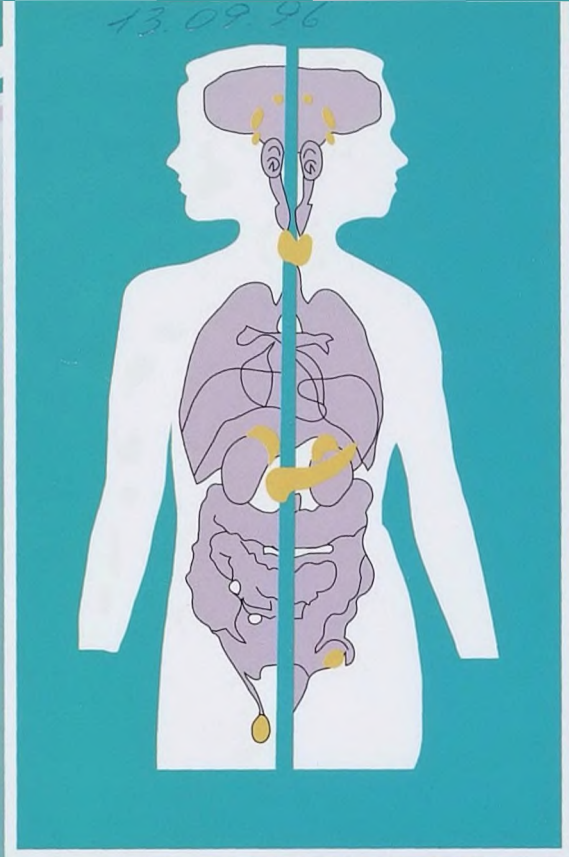


13.09.96



2
1749339

1996 №3

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2

3.96
Том 42

Министерство здравоохранения
и медицинской промышленности
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

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

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

2 1749339

1996 № 3

Журнал издается в традиционной
и электронной версиях

Оригинал-макет и электронная версия
изготовлены в компании
ЭЛЕКТРОНИНФОРМ,
тел., факс (095) 120-80-82
Отпечатано в Италии

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660. Пробл. эндокринологии. Т. 42. 1996. № 3. 1—48.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 1996

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 42

май—июнь

3 • 1996

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
БАБИЧЕВ В. Н.
БЕЛКИН А. И.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
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)
ЗЕЛИНСКИЙ Б. А. (Винница)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)
НАТАРОВ В. В. (Харьков)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Евграфов В. Ю., Людина Л. И., Бишеле Н. А. Клинико-лабораторная характеристика почечно-ретиального синдрома у больных сахарным диабетом 3
- Томашевский И. О., Трошина Е. А., Герасимов Г. А., Бронштейн М. Э., Серпуховитин С. Ю., Александрова Г. Ф., Фигге Д. Уровень стабильного интратиреоидного йода при различных новообразованиях щитовидной железы 6
- Лукомский Г. И., Алексеева М. Е., Годжелло М. А. Вolemические изменения при введении гепарина перед плазмаферезом у больных тиреотоксикозом 8
- Фофанова О. В., Петеркова В. А., Крюкова И. В., Кеда Ю. М., Кандрор В. И., Булатов А. А., Гончаров Н. П., Осипова Т. А., Елизарова Г. П., Панков Ю. А. Соматотропная недостаточность у детей и антигипофизарные антитела как показатели гуморального аутоиммунитета у пациентов и их родителей 10
- Беличенко О. И., Дедов И. И., Марова Е. И., Зенкова Т. С., Шария М. А. Магнитно-резонансная томография с усиленным контрастированием в диагностике аденом гипофиза 15
- Касаткина Э. П., Ибрагимова Г. В., Солтаханов Э. М. Секреция гормона роста у детей с семейной низкорослостью 19
- Тарская Л. А., Прытков А. Н., Трубников В. И., Патютко Р. С., Касаткина Э. П., Козлова С. И. Клинико-кариотипическая характеристика синдрома Шерешевского—Тернера 22
- Самсонова Л. Н. Тест с хорионическим гонадотропином в диагностике вариантов гермафродитизма, обусловленных врожденными нарушениями биосинтеза тестостерона 24

Заметки из практики

- Бронштейн М. Э., Мельниченко Г. А., Бухман А. И., Старостина Т. А., Иванов О. Л., Пронин В. С., Павлова М. Г., Оранская А. Н. Случай гистиоцитоза Х (болезни Хенда—Шюллера—Крисчена) с поражением щитовидной железы 26

В помощь практическому врачу

- Томашевский И. О. Неинвазивный метод определения уровня интратиреоидного стабильного йода в диагностике и контроле лечения заболеваний щитовидной железы (лекция) 29

Экспериментальная эндокринология

- Лебедева Е. А. Влияние компонентов плазмы крови на гликозилирование сывороточного альбумина человека 32
- Кикимбаева А. А., Андреева А. П., Аубакиров А. Б., Бажанов А. Н., Лебедев А. С. Гистофлуориметрическая оценка содержания инсулина в эндокринной ткани поджелудочной железы крыс в постреанимационном периоде 35

Обзоры

- Гинзбург М. М., Козупица Г. С. Изолипан (дексфенфлюрамин) и его место в лечении ожирения 38
- Мальцева М. Ф., Пищулин А. А., Бронштейн М. Э. Стромальный текоматоз яичников 40

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Balabolkin, M. I., Mamayeva, G. G., Evgrafov, V. Yu., Lyudina, L. I., Bishele, N. A. Clinical and laboratory characteristics of the renoretinal syndrome in diabetics 3
- Tomashevsky, I. O., Troshina, Ye. A., Gerasimov, G. A., Bronstein, M. E., Serpukhovitin, S. Yu., Alexandrova, G. F., Figge, J. Intrathyroid stable iodine level and thyroid tumors 6
- Lukomsky, G. I., Alexeyeva, M. Ye., Godzhello, M. A. Volemic changes associated with heparin administration to patients with thyrotoxicosis before plasmapheresis 8
- Fofanova, O. V., Peterkova, V. A., Kryukova, I. V., Keda, Yu. M., Kandror, V. I., Bulatov, A. A., Goncharov, N. P., Osipova, T. A., Yelizarova, G. P., Pankov, Yu. A. Somatotrophic insufficiency in children and antipituitary antibodies as characteristics of humoral immunity in patients and their parents 10
- Belichenko, O. I., Dedov, I. I., Marova, Ye. I., Zenkova, T. S., Shariya, M. A. Increased contrast magnetic imaging in the diagnosis of hypophyseal adenoma 15
- Kasatkina, E. P., Ibragimova, G. V., Soltakhanov, E. M. Secretion of growth hormone in children with familial dwarfism 19
- Tarskaya, L. A., Prytkov, A. N., Trubnikov, V. I., Patyutko, R. S., Kasatkina, E. P., Kozlova, S. I. Clinical and karyotypic characteristics of the Shereshevsky—Turner syndrome 22
- Samsonova, L. N. Chorionic gonadotropin test in the diagnosis of hermaphroditism variants caused by congenital disorders of testosterone biosynthesis 24

Clinical Notes

- Bronstein, M. E., Melnichenko, G. A., Buchman, A. I., Starostina, T. A., Ivanov, O. L., Pronin, V. S., Pavlova, M. G., Oranskaya, A. N. A case with histiocytosis X (Hand-Schuller-Christian disease) with thyroid involvement 26

Guidelines for the Practitioner

- Tomashevsky, I. O. A noninvasive method for measuring intrathyroid stable iodine in the diagnosis and monitoring of the treatment of thyroid diseases: A lecture 29

Experimental Endocrinology

- Lebedeva, Ye. A. Effect of blood plasma components on human serum albumin glycosylation 32
- Kikimbayeva, A. A., Andreyeva, A. P., Aubakirov, A. B., Bazhanov, A. N., Lebedev, A. S. Histofluorometric measurement of insulin content in the endocrine tissue of the rat pancreas in the postreanimation period 35

Review of Literature

- Ginzburg, M. M., Kozupitsa, G. S. Isolipan (dexfenfluramine) and its role in the treatment of obesity 38
- Maltseva, M. F., Pischulin, A. A., Bronstein, M. E. Stromal ovarian thecomatosis 40

Госуд. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства здравоохранения СССР

П49339

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616.611+616.735]-008.6]-07

М. И. Балаболкин, Г. Г. Мамаева, В. Ю. Евграфов, Л. И. Людина, Н. А. Бишеле

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕЧНО-РЕТИНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, академическая группа акад. РАМН А. П. Нестерова, кафедре глазных болезней (зав. — акад. РАМН А. П. Нестеров) РГМУ, Москва

В последние годы в литературе активно обсуждается вопрос о связи диабетической нефропатии (ДН) и диабетической ретинопатии (ДР). Установлено, что эти проявления сахарного диабета (СД) имеют общие факторы патогенеза и встречаются одновременно у 50—70% пациентов; введено понятие "почечно-ретинальный синдром" [2, 4, 7, 8]. В то же время недостаточно изучен вопрос о взаимосвязи между различными стадиями ДН и ДР, о влиянии на их соотношение типа СД, состояния свертывающей системы и липидного обмена. J. N. Kostraba и соавт. [15] пришли к выводу, что ДН увеличивает риск развития пролиферативной ДР, оказывая воздействие на факторы риска сердечно-сосудистой патологии. У пациентов, страдающих СД, выявлена взаимосвязь между уровнем альбуминурии и концентрацией в плазме крови липопротеидов и фибриногена [4, 10]. Данные о взаимосвязи между ДР и липидным спектром плазмы противоречивы [6, 13]. На патогенетическую взаимосвязь ДР, ДН и артериальной гипертензии указывают ряд авторов [14, 15]. Более того, установлено, что у больных СД, принимающих гипотензивные препараты, по сравнению с пациентами, не получающими их, изменения на глазном дне прогрессируют медленнее.

Материалы и методы

Обследовано 107 пациентов в возрасте 17—72 лет: у 35 человек отмечен СД I типа, у 72 — СД II типа, из них 24 получали инсулинотерапию.

Помимо общеклинических методик, комплекс обследования включал определение микроальбуминурии, функционального состояния почек с помощью пробы Реберга—Тареева, изучение коагулограммы, тромбоэластограммы, липидного спектра сыворотки крови, а также офтальмологическое обследование: осмотр глазного дна на фоне мидриаза, при необходимости флюоресцентную ангиографию с оценкой патологических изменений по следующей классификации: ДР₀ — признаки ДР отсутствуют, ДР₁ — непролиферативная ДР, ДР₂ — препролиферативная ДР, ДР₃ — пролиферативная ДР. Авторами также была разработана классификационная схема с вычислением индексов выраженности отдельных патологических изменений (микроаневризм, микрокровоизлияний в сетчатку, твердого и ватообразного экссудата, вазопролиферации и суммарного индекса патологических изменений сетчатки).

По результатам обследования все пациенты были разделены на группы в соответствии со следующей классификацией ДН: ДН₀ — признаки ДН отсутствуют, ДН₁ — микроальбуминурия, ДН₂ — явная протеинурия, ДН₃ — развернутая клиническая картина ДН. Распределение больных по группам по полу, возрасту, типу СД было однотипным.

Проанализирована зависимость между стадией ДН и ДР, а также выраженностью изменений на глазном дне с учетом возраста больных, длительности, типа и компенсации СД, систолического (АД_с) и диастолического (АД_д) артериального давления.

Результаты и их обсуждение

У больных СД I типа сочетание ДР и ДН выявлено в 66%, II типа — в 46% случаев. Коэффициент корреляции между стадией ДН и ДР составил у пациентов с СД I и II типа соответственно 0,52 ($p < 0,001$) и 0,44 ($p < 0,001$).

Установлена положительная корреляционная связь между стадией ДН и выраженностью основных патологических изменений сетчатки при СД: микроаневризм, кровоизлияний в сетчатку, расширения вен, выраженностью твердого и ватообразного экссудата, макулопатии (табл. 1). Данная закономерность была более выражена у больных с СД II типа.

Интересно, что на стадиях ДН₂ и ДН₃ ДР была выявлена у всех пациентов, а отсутствие изменений на глазном дне было характерно только для группы ДН₀. С другой стороны, при ДР у довольно значительного числа пациентов (у 37 человек, или 35%) наблюдалась микроальбуминурия. Эти данные указывают на то, что, несмотря на имеющиеся корреляции между стадией ДН и патологией глазного дна, изменения сетчатки возникают у части пациентов раньше и могут рассматриваться как предвестники появления ДН.

Была проанализирована достоверность различий остроты зрения с коррекцией и показателей состояния глазного дна в группах ДРН и ДРН₀ в зависимости от типа СД (табл. 2). Установлено, что при СД I типа наличие ДН досто-

Таблица 1
Корреляционная связь между стадией ДН и выраженностью основных патологических изменений сетчатки при ДР

Показатель	Коэффициент корреляции и его достоверность	
	I тип СД (n = 35)	II тип СД (n = 72)
Микроаневризмы	$r = 0,28; p = 0,002$	$r = 0,35; p = 0,002$
Мелкие интравитреальные кровоизлияния	$r = 0,31; p = 0,003$	$r = 0,48; p < 0,0001$
Твердый экссудат	$r = 0,30; p < 0,003$	$r = 0,47; p < 0,0001$
Ватообразный экссудат	$r = 0,36; p < 0,001$	$r = 0,47; p < 0,0001$
Вазопролиферация	$r = 0,15; p = 0,13$	$r = 0,29; p = 0,002$

Таблица 2

Острота зрения и выраженность патологических изменений сетчатки в группах ДРН и ДРН₀

Показатель	Выраженность патологических изменений сетчатки			
	I тип СД		II тип СД	
	ДРН (n = 23)	ДРН ₀ (n = 12)	ДРН (n = 32)	ДРН ₀ (n = 40)
Острота зрения	0,3 (0,002—1,0)	0,4 (0,4—1,0)	0,6 (0,3—1,0)*	0,8 (0,4—1,0)
Состояние ML	2 (2—4)	2 (1—4)	2 (1—3)*	2 (0—2)
Состояние волн	3 (2—3)*	2 (1—3)	1 (1—3)	1 (1—3)
Распространенность микроаневризм	2 (1—2)*	1 (0—2)	1 (0—1)	1 (0—1)
Распространенность интратетинальных кровоизлияний	2 (1—2)*	1 (0—2)	1 (0—2)*	1 (0—1)
Распространенность твердого экссудата	1 (0—2)	1 (0—2)	1 (0—2)*	0 (0—1)
Ватообразный экссудат	1 (0—2)*	1 (0—1)	0 (0—0)	0 (0—0)
Индекс вазопротиферации	3 (2—4)*	3 (1—3)	2 (1—3)*	0 (0—0)
Индекс патологических изменений сетчатки	17 (10—21)*	14 (3—12)	10 (0—14)*	5 (3—12)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 ДРН и ДРН₀ — группы больных ДР с нефропатией и с нормальной функцией почек соответственно. Первый показатель — медиана, в скобках — квартильный интервал. Звездочка — достоверность различий между группами (по медианному критерию Вилкоксона).

верно коррелировало с ухудшением состояния вен сетчатки, увеличением распространенности микроаневризм, интратетинальных кровоизлияний и ватообразного экссудата, а также с большей выраженностью вазопротиферации. При этом группы ДРН и ДРН₀ достоверно не различались по состоянию макулярной зоны и остроте зрения с коррекцией. При СД II типа у пациентов с протеинурией состояние макулярной зоны было достоверно хуже, а острота зрения — ниже, чем в контрольной группе. Среди других показателей достоверные различия отмечены в распространенности микроаневризм, интратетинальных кровоизлияний, твердого экссудата и выраженности вазопротиферации. Различия были более выражены при СД II типа.

Сравнение показателей состояния глазного дна в группах ДРН и ДРН₀ выявило, что у больных с СД II типа и протеинурией препролиферативная и пролиферативная стадии ДР диагностируются в 3 раза чаще, чем у пациентов группы ДРН₀ (соответственно в 39,4 и 13,6% случаев; $p < 0,001$). При СД I типа и ДН препролиферативная и пролиферативная стадии ДР были установлены у 61,1 и 52,9% больных соответственно ($p > 0,05$) при наличии микроальбуминурии либо повышенной скорости клубочковой фильтрации.

Следует отметить, что среди больных СД (независимо от его типа) с сочетанием ДР и ДН по сравнению с соответствующими группами ДРН₀ было в 2 раза больше больных с давностью основного заболевания более 10 лет (соответственно

Таблица 3

Показатели системы гемостаза у больных в группах ДРН и ДРН₀

Показатель	I тип СД		II тип СД	
	ДРН (n = 18)	ДРН ₀ (n = 11)	ДРН (n = 27)	ДРН ₀ (n = 29)
Время рекальцификации, с	48,7 (45,4—53,2)	59,3 (53,3—62,7)	45,9 (40,5—58,5)	46,2 (39,7—52,3)
АЧТВ, с	42,3 (35,0—49,0)	45,8 (29,4—51,5)	38,0 (29,5—46,7)	52,0 (44,6—56,8)
Протромбиновый индекс, %	100 (89,0—105,0)	95,5 (84,0—104,0)	101,5 (00,0—108,0)	103,7 (01,0—107,3)
Фибриноген, мг/мл	14,0 (7,4—16,0)	10,0 (4,45—14,0)	12,5 (8,8—13,0)	8,5 (4,8—11,0)
РКФМ, %	0,35 (0,31—0,39)	0,33 (0,30—0,38)	0,47 (0,34—0,52)	0,43 (0,39—0,58)
Тромбиновое время, с	22,5 (20,1—25,0)	28,4 (23,9—31,1)	29,5 (23,4—26,6)	30,6 (25,9—32,8)
Фибринолитическая активность, ч	3,33 (3,0—3,85)	3,43 (3,0—4,0)	3,64 (2,5—4,0)	3,57 (3,1—3,9)
Время реакции, мин	2,67 (2,33—3,33)	4,67 (3,09—6,20)	2,67 (2,33—3,33)	3,20 (2,33—3,67)
Время коагуляции, мин	1,67 (1,33—3,20)	2,67 (2,05—3,00)	1,50 (1,00—1,67)	1,50 (1,33—2,67)
Максимальная амплитуда ТЭГ, мм	65,5 (52,0—68,0)	55,6 (52,5—60,0)	55,0 (51,0—67,3)	54,5 (51,0—59,3)
Количество тромбоцитов, ·10 ³	243 (169—285)	226 (70—267)	233 (62—262)	248 (72—247)

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Некоторые липидные компоненты крови (в ммоль/л) у больных в группах ДРН и ДРН₀

Показатель	I тип СД		II тип СД	
	ДРН (n = 19)	ДРН ₀ (n = 10)	ДРН (n = 26)	ДРН ₀ (n = 35)
Общий холестерин	6,95 (4,85—7,35)*	5,45 (5,05—6,10)	7,60 (5,40—8,55)*	5,85 (5,15—6,85)
Холестерин ЛПВП	1,54 (1,27—2,02)	1,66 (1,50—2,40)	1,64 (1,36—2,00)	1,49 (1,30—2,20)
Холестерин ЛПНП	4,38 (2,38—4,30)*	3,50 (2,21—3,80)	4,55 (3,45—5,00)*	3,19 (2,46—4,20)
Триглицериды	1,65 (1,23—2,51)	1,75 (1,25—2,04)	1,78 (1,45—2,65)	1,69 (1,44—1,99)

Примечание. Звездочка — достоверность различий между группами ($p < 0,05$). ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

69,6 и 33,3% при СД I типа, 68,8 и 37,5% при СД II типа), в 2 раза чаще встречалось суб- и декомпенсированное течение СД (44,4 и 23,5% соответственно), а возраст достоверно не различался.

Установлено также, что у пациентов с ДН (независимо от типа СД) по сравнению с группой ДН₀ отмечался достоверно более высокий уровень АД_с ($147,7 \pm 20,0$ и $127,5 \pm 15,3$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) и АД_д ($89,3 \pm 9,7$ и $72,8 \pm 6,6$ мм рт. ст.; $p = 0,016$), причем наблюдался закономерный рост АД_с и АД_д с увеличением протеинурии (соответственно $r = 0,35$; $p < 0,001$ и $r = 0,14$; $p = 0,015$).

Наши данные подтверждают существующую точку зрения, что недостаточная компенсация углеводного обмена и артериальная гипертензия играют существенную роль в патогенезе ДН [11, 16], а появление ретинопатии отражает генерализованное повышение проницаемости эндотелиальных барьеров для белков плазмы крови [18].

Изучение состояния гемостаза показало, что при СД I типа в случаях сочетания ДН и ДР в отличие от группы ДН₀ имеет место гиперкоагуляция, что проявляется достоверным повышением уровня фибриногена, снижением тромбинового времени и времени рекальцификации, уменьшением времени реакции и коагуляции тромбоэластограммы, увеличением ее максимальной амплитуды (табл. 3). При СД II типа группы больных с ДН и без таковой достоверно различались только по содержанию фибриногена и АЧТВ, хотя оба показателя находились в пределах нормы.

При анализе показателей липидного спектра сыворотки крови видно (табл. 4), что у больных с сочетанием ДР и ДН по сравнению с группой ДН₀ выше содержание общего холестерина и холестерина ЛПНП. Различия данных показателей у больных СД I и II типа оказались статистически недостоверными.

Наши данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых было показано, что ДН увеличивает риск возникновения пролиферативной ДР. Отягощающими факторами являются повышенное АД_д и АД_с, нарушения свертывающей системы крови, холестерина ЛПНП и триглицеридов, что вызывает нарастание тканевой ишемии [6, 9, 14, 15].

Полученные результаты указывают на необходимость квалифицированного офтальмологиче-

ского обследования больных с ДН в специализированных центрах, поскольку более чем половине этих пациентов требуется неотложное лазерное лечение или витрэктомия.

ДН, возможно, увеличивает риск развития пролиферативной ДР. Состояние системы гемостаза, гипер- и дислипидемия при ДН, будучи связанными с увеличением риска возникновения сердечно-сосудистой патологии, также могут оказывать влияние на прогрессирование ДР путем опосредованного усугубления ишемии сетчатки [7, 12].

Выводы

1. У 66% больных СД I типа и 46% больных СД II типа имеет место сочетание ДН и ДР, что позволяет говорить о наличии у данных больных почечно-ретиального синдрома.

2. У пациентов с СД I и II типа с сочетанием ДН и ДР выраженность очаговых изменений сетчатки (микроаневризмы, интравитреальных микрососудистых аномалий, твердого экссудата и вазопролиферации) больше, чем у больных без нефропатии.

3. При сочетании ДН и ДР выявлено соответствие между стадией нефропатии и выраженностью очаговых изменений сетчатки.

4. У больных СД II типа нефропатия является фактором риска снижения зрительных функций, что связано с увеличением частоты развития у этих больных макулопатии, а также препролиферативной и пролиферативной ДР.

5. Факторами риска развития и прогрессирования почечно-ретиального синдрома у больных СД могут быть артериальная гипертензия, нарушения микроциркуляции и липидного спектра сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мухин Н. А., Шестакова М. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 4. — С. 56—63.
2. Евграфов В. Ю. // Конференция "Актуальные вопросы офтальмологии". Материалы. — Алма-Ата, 1993. — С. 12—19.
3. Мамаева Г. Г., Людина Л. И., Мищенко В. Г. // Съезд эндокринологов Украины: Материалы. — Киев, 1994. — С. 120.
4. Мухин Н. А., Дедов И. И., Шестакова М. В. // Тер. арх. — 1990. — № 2. — С. 107—110.
5. Титова С. И., Козлов Г. И., Мамедгасанов Р. М. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — № 6. — С. 3—7.

6. Шестакова М. В., Невзоров Н. И., Дедов И. И. // Тер. арх. — 1993. — № 6. — С. 61—65.
7. Agardh C. D., Agardh E., Bauer B. et al. // Acta Med. Scand. — 1988. — Vol. 223. — P. 165—169.
8. Balabolkin M. I., Mamayeva G. G., Savitsky S. N., Kozlova Ye. G. // G. Ital. Diabetol. — 1992. — Vol. 12. — Suppl. 1. — P. 63.
9. Borch-Johnsen K., Kreiner S. // Brit. med. J. — 1987. — Vol. 294. — P. 1651—1655.
10. Diabetic Renal-Retinal Syndrome / Eds E. A. Friedman, F. A. L'Esperance Jr. — New York, 1986.
11. Hanssen K. F., Bangstad H. J., Brinchman-Hansen O. et al. // J. Diabet. Complicat. — 1990. — Vol. 4. — P. 66—67.
12. Jensen T., Stender S., Deckert T. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31. — P. 142—145.
13. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. // Arch. intern. Med. — 1989. — Vol. 149. — P. 2427—2432.
14. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. // Diabetic Renal-Retinal Syndrome / Eds E. A. Friedman, F. A. L'Esperance Jr. — New York, 1986. — Vol. 3. — P. 245—263.
15. Kostraba J. N., Klein R., Dorman J. S. et al. // Amer. J. Epidemiol. — 1991. — Vol. 133. — P. 381—391.
16. Parving H. H. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 260—269.
17. Teuscher A., Schnell H., Wilson P. W. F. // Ibid. — 1988. — Vol. 11. — P. 246—251.

18. Zatz R., Brenner B. M. // Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 80. — P. 443—453.

Поступила 18.07.95

M.I. Balabolkin, G.G. Mamayeva, V.Yu. Evgrafov, L.I. Lyudina, N.A. Bishele - CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE RENORETINAL SYNDROME IN DIABETICS

Summary. A total of 107 diabetics were examined using general clinical methods, assessment of microalbuminemia, Rehberg's test for renal function, coagulogram, thromboelastogram, lipid spectrum of the serum, and ophthalmological examination. The stages of diabetic nephropathy and retinopathy and degree of the major pathological changes in the retina were found to be in direct correlation. Initial diabetic retinopathy was found to develop earlier than nephropathy in the majority of patients, and preproliferative and proliferative retinopathy was appreciably more incident in the presence of diabetic nephropathy. Changes in the fundus oculi were more expressed in patients with type I diabetes and nephropathy than in those with type II condition. At the same time, the development of diabetic nephropathy was associated with deterioration of the fundus oculi parameters only in diabetics with type II condition, whereas in those with type I disease it influenced only the number of microaneurysms. The progress of diabetic nephropathy with increase of proteinuria may be caused by such risk factors as microcirculatory disorders and changes in the lipid spectrum of the blood serum.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-006-079.4

И. О. Томашевский, Е. А. Трошина, Г. А. Герасимов, М. Э. Бронштейн, С. Ю. Серпуховитин, Г. Ф. Александрова, Д. Фигге

УРОВЕНЬ СТАБИЛЬНОГО ИНТРАТИРЕОИДНОГО ЙОДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва; Медицинский колледж г. Олбани, Нью-Йорк, США

Дифференциальная диагностика новообразований щитовидной железы — актуальная проблема современной клинической эндокринологии. Известно, что рак щитовидной железы составляет 1—1,5% всех злокачественных новообразований, а в последние годы отмечается тенденция к росту распространенности этого заболевания [5]. В клинической практике чаще всего наблюдается медленно прогрессирующее течение болезни, когда опухоль длительно развивается в пределах щитовидной железы, а инвазия соседних тканей наступает через несколько лет после появления первичного очага. В этих случаях тиреоидная карцинома может имитировать зоб, аденому или хронический аутоиммунный тиреоидит [1, 2]. Дифференциальная диагностика таких состояний бывает сложной и требует комплексного подхода.

У больных с новообразованиями щитовидной железы часть функционирующего тиреоидного эпителия заменяется недеятельной в функциональном отношении тканью с наличием интратиреоидного йодного дефицита [3]. В связи с этим определение содержания интратиреоидного стабильного йода представляет интерес для идентификации типа опухоли в комплексе с другими видами исследования. Рентгенофлюоресцентное сканирование позволяет с достаточной точностью определять концентрацию интратиреоидного стабильного йода как *in vivo*, так и в парафиновых блоках ткани щитовидной железы, удаленной при хирургическом вмешательстве. При определении концентрации стабильного интратирео-

идного йода методом рентгенофлюоресцентного сканирования *in vivo* выявляется, что содержание йода в измененной ткани варьирует в зависимости от типа опухоли [6]. Так, при раке щитовидной железы концентрация стабильного интратиреоидного йода низкая и колеблется в пораженном участке от 70 до 50 мкг/г. Это объясняется тем, что в клетках злокачественных новообразований нет полирибосом, синтезирующих тироглобулин, который содержит молекулы йода [6]. Уровень интратиреоидного стабильного йода в ткани здоровой щитовидной железы в значительной степени зависит от уровня йодной обеспеченности. При исследовании *in vivo* этот показатель составляет в среднем 380 мкг/г для Москвы и Московской области и более 1000 мкг/г для США [4]. Изучение уровня интратиреоидного стабильного йода в ткани щитовидной железы, полученной при операции, в сопоставлении с гистологической характеристикой новообразований щитовидной железы представляет значительный интерес, так как дает возможность оценить уровень галогена при различных установленных морфологических типах новообразований.

Целью настоящей работы было сравнение уровня интратиреоидного стабильного йода в удаленной при операции ткани злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железы у пациентов из России и США, где проблема йодной обеспеченности населения успешно решена.

Концентрация стабильного интратиреоидного йода при различных типах новообразований щитовидной железы

№ п/п	Патология	Регион	Число наблюдений	Концентрация йода, мкг/г ($M \pm m$)	Достоверность различий
1	Папиллярный рак	Россия	13	$206 \pm 5,0$	$p_{1-9} < 0,01$
2	Папиллярно-фолликулярный рак	»	15	$186 \pm 8,5$	$p_{2-9} < 0,001$
3	Фолликулярный рак	»	12	$181 \pm 8,7$	$p_{3-9} < 0,01$
4	Микрофолликулярная аденома	»	23	376 ± 24	$p_{4-9} > 0,05$
5	Фетальная аденома	»	16	306 ± 21	$p_{5-9} < 0,02$
6	В-клеточная аденома	»	14	360 ± 46	$p_{6-9} > 0,05$
7	Эмбриональная аденома	»	13	252 ± 17	$p_{7-9} < 0,02$
8	Узловой коллоидный пролиферирующий зоб	»	20	$848 \pm 8,9$	$p_{8-9} < 0,001$
9	Непораженная ткань	»	20	$389 \pm 6,0$	
10	Папиллярный рак	США	22	$102 \pm 5,0$	$p_{1-10} < 0,01$
11	Микрофолликулярная аденома	То же	10	1112 ± 47	$p_{11-4} < 0,001$
12	Узловой коллоидный пролиферирующий зоб	»	5	1584 ± 103	$p_{12-8} < 0,001$

Материалы и методы

Уровень интратиреоидного стабильного йода в парафиновых блоках с тканью щитовидной железы определяли методом рентгенофлюоресцентного анализа (РФА) с использованием промышленного образца специального анализатора (выпускается опытным производством НИИ технической физики и автоматизации и имеет код еИ1.550.149 ТУ). Сущность метода состоит в облучении образцов ткани щитовидной железы гамма-квантами с энергией в 60 КэВ с последующей идентификацией, регистрацией и оценкой характеристического излучения стабильного йода [3, 4, 6]. Источником излучения являлся радиоактивный изотоп ^{241}Am в закрытом виде [3], детектор — кремниевое-литиевый, подсоединенный к серийному сканеру. Комплекс приборов состыкован с ЭВМ. Пространственное разрешение составляло 3,2—9,6 мм, фокусное расстояние — 40—45 мм. Продолжительность исследования не превышала 7 мин. Концентрацию йода рассчитывали по оригинальной программе [3].

Концентрацию стабильного интратиреоидного йода оценивали методом РФА в парафиновых блоках с тканью щитовидной железы, полученной во время оперативного лечения больных с различными типами новообразований щитовидной железы в клинике Эндокринологического научного центра РАМН. После проведенного гистологического исследования тканевые образцы, фиксированные в 10% растворе формалина и залитые в парафиновые блоки, подвергали РФА. В качестве контроля использовали гистологически подтвержденные непораженные участки щитовидной железы. Кроме того, содержание стабильного йода было оценено в образцах ткани от больных, оперированных в Медицинском центре г. Олбани, Нью-Йорк, США. Статистическую обработку данных проводили с использованием обычных методов, достоверность различия между группами оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В таблице представлены показатели концентрации стабильного интратиреоидного йода при различных типах новообразований щитовидной железы у больных из России и США. При исследовании концентрации стабильного интратиреоидного йода в парафиновых блоках, содержащих образцы ткани, проводили их послойное сканирование, в результате чего было получено цифровое количественное значение концентрации йода. Наименьшая концентрация стабильного йода отмечена при всех морфологических типах рака щитовидной железы (папиллярном, папиллярно-фолликулярном, фолликулярном). Эта концентрация достоверно отличалась от уровня йода в непораженной ткани ($p < 0,001$). Группу доброкачественных новообразований щитовидной железы составили различные типы аденом и узловой коллоидный пролиферирующий зоб. Выявлена тенденция к уменьшению уровня стабильного интратиреоидного йода по мере снижения дифферен-

цировки аденом. Если в случае микрофолликулярных аденом у пациентов из России уровень стабильного интратиреоидного йода не отличался от непораженной ткани и составлял 376 ± 24 мкг/г, то менее дифференцированные фетальные и эмбриональные аденомы содержали стабильного йода достоверно меньше, чем непораженная ткань. В образцах ткани узлового коллоидного пролиферирующего зоба у больных из России, напротив, было отмечено увеличение концентрации йода по сравнению с непораженной тканью.

При сопоставлении уровня интратиреоидного стабильного йода в образцах ткани больных из России и США установлено, что концентрация галогена при микрофолликулярной аденоме и узловом коллоидном пролиферирующем зобе у больных из США в 2—2,5 раза выше, чем у пациентов из России, тогда как при папиллярном раке уровень йода был достоверно ниже ($p < 0,01$). Причина этого снижения остается неясной. Повышение уровня интратиреоидного йода у больных из США можно связать со значительно более высокой обеспеченностью населения США йодом вследствие проведения эффективных программ профилактики эндемического зоба [4].

Следует отметить, что уровень стабильного йода — это достаточно чувствительный показатель тиреоидной функции и его изменения часто предшествуют клиническим проявлениям заболеваний щитовидной железы. Однако этот показатель малоспецифичен и указывает лишь на факт нарушения йодного метаболизма в ткани железы. Так, снижение уровня интратиреоидного стабильного йода может иметь место не только при новообразованиях щитовидной железы, но и при неопухолевых заболеваниях, таких как хронический аутоиммунный тиреоидит или киста щитовидной железы [3]. Поэтому при выявлении факта снижения или повышения уровня интратиреоидного стабильного йода необходимо дальнейшее комплексное обследование больных для выяснения причины выявленного нарушения.

Полученные нами данные свидетельствуют о достоверном дефиците йода в очаге поражения при злокачественных опухолях щитовидной железы и низкодифференцированных аденомах, т. е. при состояниях, требующих оперативного лечения. Уровень йода, сопоставимый с нормой или выше нормы, вероятно, указывает на доброкачественность того или иного новообразования и в

комплексе с благоприятными показателями других клинических и лабораторных исследований может служить основанием для назначения консервативного лечения и/или динамического наблюдения [4—6].

Выводы

1. Концентрация стабильного интратиреоидного йода в ткани опухоли у больных папиллярным, фолликулярно-папиллярным и фолликулярным раком достоверно ниже, чем при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы и в непораженной ткани.

2. Концентрация стабильного интратиреоидного йода уменьшается по мере снижения дифференцировки доброкачественных опухолей щитовидной железы и является наибольшей в ткани микрофолликулярной аденомы и наименьшей в ткани эмбриональной аденомы.

3. Уровень стабильного интратиреоидного йода при микрофолликулярной аденоме и коллоидном зобе у больных из США достоверно выше, чем у пациентов из России, что может быть связано с разницей в потреблении йода населением этих стран.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-008.61-03:615.246.2.273.52]-07

Г. И. Лукомский, М. Е. Алексеева, М. А. Годжелло

ВОЛЕМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ВВЕДЕНИИ ГЕПАРИНА ПЕРЕД ПЛАЗМАФЕРЕЗОМ У БОЛЬНЫХ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Кафедра хирургических болезней № 1 II лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова

Объем циркулирующей плазмы (ОЦП) и другие составляющие объема циркулирующей крови (ОЦК) — параметры, важные для оценки и исследования эффективности плазмафереза и других эфферентных методов. Известно [4], что введение гепарина и сама процедура плазмафереза оказывают существенное и неоднозначное влияние на концентрацию в плазме тиреоидных гормонов, молекул средней массы и других веществ за счет изменения степени связывания в депо, а также перераспределения между водными бассейнами организма. Однако в доступной литературе мы не встретили сообщений о результатах исследования влияния введения гепарина на ОЦК или его компоненты.

Для выявления возможных закономерностей такого воздействия было проведено проспективное исследование динамики объема плазмы у больных с заболеваниями щитовидной железы, которым для подготовки к операции проводили плазмаферез.

Материалы и методы

В группу вошли 15 пациентов (11 женщин и 4 мужчин) с различными стадиями тиреотоксикоза по классификации Милку. В связи с неэффективностью или непереносимостью тиреостатиков им в общей сложности было выполнено 18 сеансов плазмафереза (у 3 больных — по 2 сеанса). ОЦП измеряли известным красочным методом [3] до проведения каких-либо манипуляций непосредственно в операционной, затем

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М., 1993.
2. Макаров А. Д., Базарова Э. Н., Козлов Г. И. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 6. — С. 25—26.
3. Томашевский И. О., Томашевский Д. И. // Мед. радиол. — 1991. — № 3. — С. 19—22.
4. Томашевский И. О., Томашевский Д. И. // Там же. — № 6. — С. 17—20.
5. Patton T. A., Hollifield T. W., Brill A. B. et al. // J. Nucl. Med. — 1985. — Vol. 26, N 5. — P. 461—462.
6. Tadros T. I., Medisey M., Tavy F. S., Turner P. C. // Brit. J. Radiol. — 1981. — Vol. 54, N 643. — P. 626—629.

Получила 05.10.95

I.O. Tomashevsky, Ye.A. Troshina, G.A. Gerasimov, M.E. Bronstein, S.Yu. Serpukhovitin, G.F. Alexandrova, J. Figge - INTRATHYROID STABLE IODINE LEVEL AND THYROID TUMORS

Summary. Intrathyroid iodine level was measured in 126 patients with different thyroid tumors in Russia and in 37 ones in the USA by x-ray fluorescent analysis *in vitro*. A decrease of intrathyroid iodine concentration was found to be associated with a stepwise loss of differentiation of thyroid tumors. In colloid goiter tissue from Russia, the intrathyroid level of iodine was increased. It was markedly increased in microfollicular adenomas and colloid goiter tissue from American patients, which fact may reflect a higher iodine supply in the USA. X-Ray fluorescent analysis together with clinical studies may be used in preoperative examinations of patients with thyroid nodules.

после введения гепарина и, наконец, после сеанса плазмафереза.

Проверка значимости получаемых зависимостей основывалась на использовании точного критерия Фишера для таблиц размерности 2×2 [1, 2]. Для проверки устойчивости результата при дальнейшем накоплении материала использовали бутстреп-метод [5, 6].

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приводится распределение результатов в зависимости от отношения исходного ОЦП к индивидуальному нормальному значению. Традиционно в качестве нормального значения используется расчетная величина, определяемая по антропометрическим характеристикам индивидуума [3, 7].

Таблица 1

Распределение результатов в зависимости от отношения исходного ОЦП к индивидуальному нормальному значению и направлению изменения после введения гепарина

Объем снизился	Отношение исходного значения к индивидуальной норме	Объем вырос
6	1,0 и более	0
1	0,9—0,99	3
1	0,8—0,89	2
0	0,7—0,79	2
1	0,6—0,69	1
0	0,5—0,59	1
0	Менее 0,5	0

Таблица 2

Распределение результатов в зависимости от наличия дефицита ОЦП и направления его изменения после введения гепарина

Зоны исходных значений ОЦП	Группа значимого снижения	Группа случайных вариаций	Группа значимого повышения
Выше нормы	6	0	0
Норма	1	1	0
Ниже нормы	2	0	8

Как видно из приведенной таблицы, имеется отчетливая тенденция к нормализации ОЦП после введения гепарина.

Для оценки степени достоверности этого утверждения был проведен статистический анализ распределения результатов. Во-первых, выделена зона исходных значений ОЦП вблизи нормы шириной 5% и зоны выше и ниже этой зоны нормы. Во-вторых, в зависимости от направления и степени изменения объема ОЦП результаты распределены на группы значимого снижения, значимого повышения и случайных вариаций. Учитывая косвенный характер определения ОЦП и неизбежные ошибки измерения, значимыми считали изменения в ту или иную сторону, превышающие 100 мл. Полученное распределение приведено в табл. 2.

Для анализа достоверности различий в распределении по группам из исходной таблицы размером 3×3 формировали 5 матриц 2×2 : 1 матрицу, образованную лишь угловыми клетками, и 4 — суммируя смежные столбцы и строки (такой подход к анализу рекомендуется Л. Заксом [1]). Учитывая слабую заполненность получаемых таблиц, применение традиционно используемого в медицине приближенного критерия, χ^2 для оценки достоверности различий становится неправомерным. Этот критерий в такой ситуации может позволить без достаточных оснований принять гипотезу о значимости различий и, следовательно, о существенности влияния. Поэтому использован точный F -критерий Фишера [2], требующий значительно большего объема вычислений, но сохраняющий свою мощность отсева неправомерных гипотез и на малых выборках.

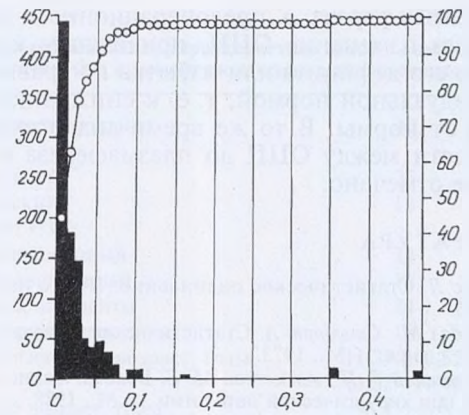
Для всех 5 матриц получено значение F -критерия менее 0,02. Это позволяет уже на такой небольшой группе рассматривать имеющиеся различия как достоверные с принятым в медицинской практике уровнем значимости 0,05.

Учитывая сравнительно малый объем выборки, для подтверждения устойчивости полученного результата к влиянию случайных флуктуаций был применен бутстреп-метод [5, 6], предложенный

Таблица 3

Распределение результатов в зависимости от наличия дефицита ОЦП к моменту начала плазмафереза и направления его изменения после введения гепарина

Зоны исходных значений ОЦП	Группа значимого снижения	Группа случайных вариаций	Группа значимого повышения
Выше нормы	3	0	3
Норма	1	0	0
Ниже нормы	3	1	7



Распределение F -критерия в бутстреп-тесте и кумулятивная вероятность для 4 угловых клеток табл. 2.

По оси абсцисс — F -критерий; по оси ординат: слева — число выборок (квадрат), справа — кумулятивная вероятность (в %; кружок).

для предотвращения излишнего оптимизма при трактовке результатов статистического анализа.

Следуя схеме, описанной В. Efron [5, 6], из исходной выборки путем дублирования образована совокупность данных с размерностью более 10^9 . Используя полученный набор в качестве "генеральной совокупности", методом случайного отбора были сформированы по 1000 новых выборок прежнего размера. Для каждой из них вычисляли значение критерия Фишера. Описанная процедура реализована программно на ПЭВМ класса IBM PC. Полученное при этом распределение значений F для наиболее демонстративной матрицы сопряженности 2×2 , включающей угловые клетки исходной табл. 2, отражено на рисунке.

В связи с выраженной асимметрией этого распределения использование для его характеристики среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения малоинформативно. Более показательными параметрами оказываются мода и медиана. Для приведенного на рисунке распределения они равны 0,001 и 0,002 соответственно. Это означает, что при случайном отборе больных из той же генеральной совокупности наиболее часто получали бы значение $F = 0,01$, а в половине случаев критерий был бы не более чем 0,02. Таким образом, использование бутстреп-теста подтверждает сделанный вывод о статистической значимости тенденции к нормализации ОЦП при введении гепарина.

Распределение результатов измерения ОЦП, полученных после сеанса плазмафереза, представлено в табл. 3.

Табл. 3 анализировали аналогично табл. 2. При этом выявлено отсутствие достоверных различий между группами: если после введения гепарина отмечена отчетливая тенденция к нормализации ОЦП, то влияние всей процедуры плазмафереза в целом менее закономерно; вне зависимости от соотношения с индивидуальной нормой ОЦП может как возрасти, так и уменьшиться.

Заключение

Таким образом, по нашим данным, у больных с тиреотоксикозом введение гепарина при проведе-

нии плазмафереза в предоперационном периоде вызывает изменение ОЦП, приводящее к уменьшению его дефицита или избытка по сравнению с индивидуальной нормой, т. е. к снижению отклонения от нормы. В то же время аналогичной зависимости между ОЦП до плазмафереза и после него не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закс Л. Статистическое оценивание: Пер. с нем. — М., 1976.
2. Кендал М., Стьюарт А. Статистические выводы и связи: Пер. с англ. — М., 1973.
3. Лукомский Г. И., Алексеева М. Е. Волемиические нарушения при хирургической патологии. — М., 1988.
4. Саулко А. М. Предоперационная подготовка больных с тиреотоксикозом при непереносимости тиреостатиков и ре-

зистентности к ним: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.

5. Эфрон Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа: Пер. с англ. — М., 1988.
6. Efron B. // Biometrika. — 1981. — Vol. 68. — P. 589—599.
7. Sprenger K. B. G. Plasmaaustausch-Therapie: Durchführung, Monitoring, Therapie-emphelungen. — Stuttgart, 1988.

Поступила 07.06.95

G.I. Lukomsky, M.Ye. Alexeyeva, M.A. Godzhello - VOLEMIC CHANGES ASSOCIATED WITH HEPARIN ADMINISTRATION TO PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS BEFORE PLASMAPHERESIS

Summary. The time course of plasma volume was followed up in patients with thyroid diseases injected heparin before plasmapheresis which was carried out as a measure of preparation to surgery. A tendency to normalization of circulating plasma volume after heparin injection was detected and statistically confirmed.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-007.21-053.2-092:612.017.1]-078.33

О. В. Фофанова, В. А. Петеркова, И. В. Крюкова, Ю. М. Кеда, В. И. Кандрор, А. А. Булатов, Н. П. Гончаров, Т. А. Осипова, Г. П. Елизарова, Ю. А. Панков

СОМАТОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ И АНТИГИПОФИЗАРНЫЕ АНТИТЕЛА КАК ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО АУТОИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ И ИХ РОДИТЕЛЕЙ

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

В последние годы иммунологический аспект при изучении различных эндокринных заболеваний является крайне актуальным. Данные литературы показывают, что такие нозологические формы, как инсулинзависимый сахарный диабет, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, идиопатическая форма болезни Аддисона, синдром Шмидта, дисгенезия гонад, связаны с нарушениями в механизмах гуморального аутоиммунитета [2, 6, 10, 11, 15, 18, 19—21].

Соматотропная недостаточность у детей с этиопатогенетических позиций является гетерогенным состоянием, что находит отражение в современных классификациях. Так, различают идиопатический и органический дефицит соматотропного гормона (СТГ) [4, 5, 12]. Идиопатическая форма СТГ-дефицита, характеризующаяся отсутствием врожденного анатомического дефекта (атрофия, гипоплазия гипофиза, септооптическая дисплазия и др.) либо органического повреждения гипоталамо-гипофизарной области в процессе жизни ребенка (следствие облучения головного мозга, объемных образований гипоталамуса и гипофиза, инфекционно-вирусных поражений и др.), является, по данным литературы, наиболее частой формой дефицита СТГ и составляет 65—75% [4, 5, 12, 22].

Вместе с тем на фоне достижений фундаментальной науки [9, 19, 23], накопления знаний относительно физиологии СТГ и патофизиологии СТГ-дефицитных состояний, инсулиноподобных факторов роста и их связывающих белков и совершенствования инструментальной диагностики в последние годы возрастает частота диагностируемых органических форм и снижается доля идиопатической формы дефицита СТГ у детей [4].

Исследования последних лет указывают на возможное участие аутоиммунного механизма в па-

тогенезе гипопитуитаризма. Так, в классификации S. Kaplan [12] неспецифический аутоиммунный гипопизит представлен в качестве одной из возможных патогенетических причин гипопизарного нанизма у детей. В ряду аутоиммунных эндокринопатий, ассоциированных с неэндокринными органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, представленном R. Volpe (1993), аутоиммунный гипопизит также занимает не последнее место.

Целью настоящей работы являлись изучение одного из показателей гуморального аутоиммунитета — антител к поверхностным антигенам клеток аденогипофиза (ААГ) у детей с соматотропной недостаточностью до и на фоне заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста человека и выявление возможной наследственной предрасположенности к аутоиммунным нарушениям у детей с дефицитом СТГ путем изучения ААГ у их родителей.

Материалы и методы

Пациенты. В соответствии с целью работы обследовано 40 нелеченых детей с соматотропной недостаточностью. У всех детей имел место полный дефицит СТГ, подтвержденный двумя СТГ-стимулирующими пробами — с инсулином (Velasulin Human, "Novo-Nordisk"; Humulin R, "Ely Lilly" — 0,1 ЕД/кг внутривенно) и клофелином (0,15 мг на 1 м² поверхности тела). Максимальный уровень гормона роста в крови на фоне стимуляции не превышал 5 нг/мл, в среднем составляя 0,68 ± 0,18 нг/мл на фоне пробы с инсулином и 1,44 ± 0,29 нг/мл на фоне пробы с клофелином.

Клиническая характеристика детей к началу исследования представлена в табл. 1. Хронологический возраст пациентов колебался от 3,8 до 17,4 года (11,39 ± 0,55 года), костный возраст — от 0,8 до 11,9 года (6,0 ± 0,5 года). Отмечалось преобладание мальчиков — коэффициент мальчики/девочки составлял 1,7. Большинство (60%) детей имели изолированный дефицит СТГ, остальные — сочетанный дефицит СТГ, тиреотропного гормона (ТТГ) и аденокортикотропного гормона (АКТГ). Ра-

нее не лечились гормоном роста 24 (60%) пациента (нативные), получали терапию препаратами гормона роста до нашего обследования 16 детей (трансферные пациенты). Ранее лечение проводили отечественным экстрактым СТГ "Соматотропин человека" (Каунас). Средний срок от окончания лечения гормоном роста до настоящего обследования ("период вымывания") составлял не менее 6 мес, в большинстве случаев — более 1 года. Два ребенка (брат с сестрой) имели семейную форму гипопитуитаризма.

Обследованные характеризовались значительным дефицитом роста, что выражалось в показателях SDS роста для хронологического возраста и пола от $-9,23$ до $-2,50$ ($-4,34 \pm 0,23$).

Органический генез дефицита СТГ (опухолевый, инфекционный, постлучевой, постхимиотерапевтический) у пациентов был исключен данными анамнеза жизни и рентгенологического (томографического) исследования черепа и головного мозга.

Натальный и ранний постнатальный периоды обследованных характеризовались отсутствием таких вмешательств, как вакуум-экстракция, наложение щипцов, кесарево сечение. Внутрочерепная родовая травма отмечалась лишь у 3 (7,5%), асфиксия в родах — у 8 (20%) детей.

Сопутствующая СТГ-дефициту патология отмечена у 9 (22,5%) детей. Она включала бронхиальную астму — инфекционно-аллергическую форму, период длительной ремиссии (1), атопический дерматит в стадии ремиссии (1), дисгидротическую экзему кистей и стоп в стадии ремиссии (1), хронический тонзиллит (1), черепно-мозговые травмы в анамнезе (3), хронический пиелонефрит (1), врожденную атрофию дисков зрительных нервов (1).

Учитывая имеющиеся в литературе данные о повышенной частоте встречаемости ряда аутоантител в крови у детей с нарушением половой дифференцировки (Volloton, 1967; Germain, 1986; Gruneiro, 1987), у подавляющего большинства девочек был исследован кариотип для исключения синдрома Шерешевского — Тернера.

У 20 из 40 обследованных детей было проведено клинко-гормональное и иммунологическое обследование в динамике, через 12 мес лечения рекомбинантным гормоном роста человека. В качестве заместительной терапии применяли препараты СТГ различных фирм-производителей: соматоген (Центр "бионженерия" РАН, Москва; НИИ прикладной энзимологии, Вильнюс) — 18 человек; хуматроп ("Ely Lilly", США) — 1 человек; генотропин ("Фармация", Швеция) — 1 человек. Препарат вводили в стандартной дозировке — $12-15$ ЕД/м² в неделю, в 20 ч. Соматоген вводили внутримышечно, 3 раза в неделю, через день, хуматроп и генотропин — подкожно ежедневно.

Семейный анализ. ААГ исследовали у 30 родителей детей с соматотропной недостаточностью: у 24 матерей и 6 отцов. В целом ААГ изучены у 19 пар большой ребенок — мать и у 6 триад большой ребенок — мать — отец.

Средний возраст матерей на момент исследования составлял $35,5 \pm 1,1$ года (25—45 лет), отцов — $35,4 \pm 1,5$ года (31—39 лет). SDS роста родителей составлял: $-0,33 \pm 0,19$ ($-2,53 \pm 0,97$) у матерей и $-0,34 \pm 0,4$ ($-1,0 \pm 1,1$) у отцов.

Сопутствующая патология отмечалась у 4 (16,6%) матерей и 1 отца. Заболевания у матерей включали саркоидоз (1), эндемический зоб (2), диффузный токсический зоб III степени с субтотальной резекцией щитовидной железы за 2 года до рождения ребенка (1). У 1 отца больного ребенка имел место рассеянный склероз.

Контрольную группу составили здоровые дети ($n = 19$) и дети с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: аутоиммунным тиреозом ($n = 17$) и диффузным токсическим зобом ($n = 5$).

В качестве контрольной группы взрослой популяции использовали ранее полученные в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) РАМН данные о частоте выявления ААГ у здоровых мужчин и женщин [2].

Определение антител к гипофизу. Определение ААГ в сыворотке крови крыс осуществляли твердофазным иммуноферментным методом [1—3]. Первичную суспензию клеток адено-гипофиза крысы иммобилизовали на плоскостных 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. Тестируемую сыворотку в количестве 0,1 мл, разведенную в 1:100 в фосфатной буфере, содержащем 0,5 М NaCl, вносили в лунку и далее проводили анализ методом, описанным ранее [3]. Окраску измеряли на медицинском фотометре "Сапфир" при 492 нм. В качестве внутреннего стандарта в каждом опыте использовали 2 контрольные позитивные сыворотки и 10 контрольных нега-

Таблица 1

Клинико-гормональная характеристика детей с соматотропной недостаточностью в момент включения в исследование ($M \pm m$)

Общее число больных	40
Пол:	
мужской	25
женский	15
Дефицит СТГ:	
изолированный	24
множественный	16
Нативные пациенты	24
Трансферные пациенты	16
Хронологический возраст, годы	$11,39 \pm 0,55$ (3,82—17,46)
Костный возраст, годы	$6,1 \pm 0,5$ (0,8—12,0)
SDS роста	$-4,34 \pm 0,23$ (-2,50—9,23)
Пик СТГ, нг/мл:	
в пробе с инсулином	$0,68 \pm 0,18$ (0,1—4,5)
в пробе с клофелином	$1,44 \pm 0,29$ (0,1—6,0)

Примечание. В скобках — пределы колебаний.

тивных сывороток (лабораторные стандарты). Тестируемая сыворотка считалась положительной — ААГ (+), если ее величина D_{492} была выше $\bar{X} + 3\sigma$, где $\bar{X}$ — средняя величина оптической плотности контрольных негативных сывороток. Если D_{492} тестируемой сыворотки находилась в пределах $\bar{X} + 2\sigma < D_{492}$ тестируемой сыворотки $< \bar{X} + 3\sigma$, сыворотка считалась слабopоложительной — ААГ ($\pm$). Коэффициент вариации внутри одного опыта составлял 12,8%, между опытами — 14,5%.

Определение СТГ-связывающей способности сыворотки крови. Наличие в сыворотке крови антител к гормону роста оценивали с помощью тест-системы, разработанной в лаборатории белковых гормонов ЭНЦ РАМН, по способности иммуноглобулиновой фракции сыворотки связывать высокоочищенный гормон роста человека, меченный радиоактивным йодом. Связывающую способность выражали в процентах от радиоактивности, добавленной в пробу. О достоверном присутствии в сыворотке крови антител к гормону роста свидетельствовала величина связывающей способности, превышающая 20%.

Гормональные исследования. Определение СТГ в сыворотке крови осуществляли методом радиоиммунологического анализа с помощью тест-системы, разработанной в лаборатории белковых гормонов ЭНЦ РАМН. Уровни T_3 и T_4 в крови определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием коммерческих наборов, содержание пролактина, кортизола и ТТГ — иммуноферментным методом с использованием системы "Амерлайт".

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета статистической программы "Statgraphics". Значения в тексте и таблицах представлены как $M \pm m$. Достоверность различий между данными подсчитана с помощью t -коэффициента Стьюдента (парный и непарный t -тест); $p < 0,05$ рассматривался как достоверный критерий различий.

Результаты и их обсуждение

Из 40 нелеченых детей ААГ выявлены у 6 (15%) пациентов (табл. 1). 5 детей (№ 1—4, 8) были положительными по ААГ — ААГ(+), 1 (№ 5) — слабopоложительным — ААГ($\pm$).

Из 20 детей исходной группы, получавших в течение 1 года заместительную терапию рекомбинантным гормоном роста, ААГ были выявлены у 3 (15%) пациентов (№ 6—8). 2 пациента (№ 6, 8) были ААГ(+), 1 (№ 7) — ААГ($\pm$).

Клинические показатели у детей с СТГ-дефицитом и ААГ(+)

№ пациента	Этап выявления ААГ	Пол	Характеристика пациентов	Дефицит СТГ	Хронологический возраст	к. в/хр. в	SDS роста	Скорость роста
1	0(+)	Мужской	Нат	Из	6,22	0,49	-3,42	—
2	0(+)	»	Нат	Мн	14,10	0,78	-3,20	—
3	0(+)	»	Тр	Из	13,29	0,53	-4,74	—
4	0(+)-12(-)	»	Нат	Из	12,58	0,55	-3,67	11,0
5	0(±)-12(-)	Женский	Тр	Из	11,53	0,52	-4,56	11,6
6	0(-)-12(+)	Мужской	Нат	Из	5,71	0,52	-2,98	10,1
7	0(-)-12(±)	Женский	Тр	Мн	12,78	0,40	-7,08	9,2
8	0(+)-12(+)	Мужской	Нат	Из	16,22	0,68	-2,90	10,3
<i>M ± m</i>		6/2	5/3	6/2	11,55 ± 1,31*	0,56 ± 0,04*	-4,07 ± 0,49*	10,44 ± 0,41*

Примечание. Здесь и в табл. 3 звездочка — различия с ААГ(-)-пациентами недостоверны ($p > 0,05$). 0 — до лечения, 12 — через 12 мес лечения. Нат — нативные пациенты, Тр — трансферные. Из — изолированный дефицит СТГ, Мн — множественный. к. в/хр. в — коэффициент костный возраст/хронологический возраст.

3 из 6 пациентов с исходно положительными ААГ закончили 12-месячный курс лечения гормоном роста. Отмечались различные варианты иммунного ответа на проводимое лечение. У 1 пациента (№ 8) ААГ продолжали персистировать на фоне лечения, у 2 пациентов (№ 4, 5) ААГ исчезли в процессе лечения. У 2 пациентов (№ 6, 7) с отсутствием ААГ до лечения к концу 12-месячного курса лечения ААГ были выявлены.

В табл. 2 представлены клинические данные 8 пациентов, положительных по ААГ. Пациенты № 1—3 обследованы только до лечения, пациенты № 4—8 — в процессе 12-месячной терапии СТГ. В данной группе, как и в исходной, преобладают мальчики (коэффициент м/ж = 3), нативные пациенты над трансферными (5/3), изолированный дефицит СТГ над множественным дефицитом тропных гормонов аденогипофиза (6/2). Исходные показатели хронологического возраста ($11,55 \pm 1,31$ года), коэффициента костный возраст/хронологический возраст ($0,559 \pm 0,04$), SDS роста ($-4,07 \pm 0,49$) достоверно не различались в группах детей ААГ(+) и ААГ(-) ($p > 0,05$). Скорость роста через 12 мес лечения у ААГ(+)-детей ($10,44 \pm 0,41$) достоверно не отличалась от таковой ($9,35 \pm 0,51$) в группе ААГ(-)-детей.

Анализ перинатального периода у ААГ(+)-детей характеризуется следующими данными. SDS длины тела при рождении составлял $-0,57 \pm 0,4$, SDS

массы тела — $-0,34 \pm 0,6$. Оба показателя не различались в группах ААГ(+)- и ААГ(-)-детей. В подавляющем большинстве случаев беременность была доношенной, со сроком 40 нед, лишь в 1 случае отмечались преждевременные роды в 37 нед. У всех детей роды были физиологическими, без применения вакуум-экстракции, наложения щипцов или кесарева сечения. Внутрочерепная родовая травма с асфиксией имела место у 2 пациентов, асфиксия в родах — у 1.

У 3 из 8 детей отмечены сопутствующие дефициту СТГ заболевания: врожденная атрофия дисков зрительных нервов (пациент № 2), хронический пиелонефрит в стадии длительной ремиссии (№ 7), дисгидротическая экзема кистей и стоп в фазе ремиссии (№ 8).

Патология у родственников ААГ(+)-детей представлена рассеянным склерозом у отца пациента № 3 и диффузным токсическим зобом III степени, оперированным в 27-летнем возрасте, у матери пациентки № 5.

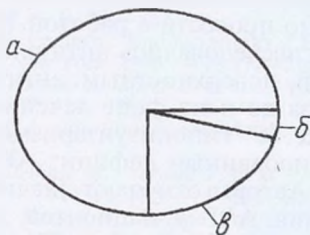
Средний рост матерей и отцов в данной группе достоверно не отличался от показателей в группе ААГ(-)-детей.

Гормональные показатели у ААГ(+)-детей представлены в табл. 3. Средние пики выброса СТГ в обеих пробах, а также уровни базального пролактина и кортизола в ААГ(+)- и ААГ(-)-группах достоверно не различались. Вместе с тем об-

Таблица 3

Гормональные показатели крови у детей с СТГ-дефицитом и ААГ(+)

№ пациента	Этап выявления ААГ	Пик СТГ, нг/мл		ТТГ, мкЕд/л		Пролактин, мкЕд/мл		Кортизол, нмоль/л	
		в пробе с инсулином	в пробе с клонидином	0	12	0	12	0	12
1	0(+)	0,1	0,1	0,8	—	691,0	—	179,9	—
2	0(+)	0,2	—	0,03	—	297,0	—	81,3	—
3	0(+)	0,9	5,2	0,9	—	256,0	—	552,7	—
4	0(+)-12(-)	—	0,1	1,3	1,7	45,0	398,5	367,5	—
5	0(±)-12(-)	0,4	1,3	0,9	0,8	583,0	327,0	124,0	186,4
6	0(-)-12(+)	0,1	0,3	0,7	1,5	519,0	754,0	235,3	102,0
7	0(-)-12(±)	0,1	—	0,4	0,1	129,0	185,0	313,6	108,9
8	0(+)-12(+)	3,1	5,3	1,4	1,7	288,0	—	300,8	147,0
<i>M ± m</i>		0,9 ± 0,6*	1,8 ± 0,9*	351,0 ± 79*		269,4 ± 53,2*			



Структура выявляемости ААГ(+) у матерей детей с СТГ-дефицитом.

а — ААГ(+) — 75% ($n = 18$); б — сочетанное выявление ААГ: ребенок — ААГ(+), мать — ААГ(+) — 4,2% ($n = 1$); в — изолированное выявление ААГ: ребенок — ААГ(+), мать — ААГ(-) — 20,8% ($n = 5$).

ращают на себя внимание повышенные по сравнению с нормой уровни базального пролактина в крови до лечения у 3 пациентов (№ 1, 5, 6) — 691,0, 583,0 и 519,0 мкЕД/мл соответственно. У пациента № 6 концентрация пролактина на фоне лечения увеличилась с 519,0 до 754,0 мкЕД/мл.

Семейный анализ. Обследование 30 родителей больных детей (24 матерей и 6 отцов) выявило положительные ААГ у 6 (25%) матерей (см. рисунок).

В 1 (4,2%) случае имело место сочетанное выявление ААГ у матери и ее ребенка (пара мать — ребенок пациента № 2). В остальных 5 (20,8%) случаях отмечено изолированное выявление ААГ только у матерей при отсутствии ААГ у их детей.

У 2 (33,3%) из 6 ААГ(+) матерей имелся отягощенный анамнез по заболеванию эндемическим зобом II степени и саркоидозом.

Сравнительный анализ ААГ(+) и ААГ(-) матерей показал отсутствие различия в показателях хронологического возраста и SDS роста ($p > 0,05$). Показатели ТТГ крови у всех ААГ(+) матерей были в пределах нормы. Средней уровень ТТГ у ААГ(+) матерей не отличался от такового у ААГ(-) матерей.

Следует отметить, что из 25 обследованных пар больной ребенок — мать лишь 4 пары приходились на группу детей с ААГ(+). У остальных ААГ(+) детей обследовать матерей не представилось возможным.

Из 6 обследованных отцов триад больной ребенок — мать — отец ни у одного отца не выявлены ААГ (табл. 4).

ААГ в контрольных группах. В контрольной группе здоровых детей ААГ не выявлены ни в одном случае.

В группе детей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит) ААГ также не выявлены ни в одном случае.

У здоровых женщин ААГ выявлены в 5,7%, у здоровых мужчин — в 3,8% случаев [2].

Лимфоцитарный аденогипофизит (ЛА) аутоиммунного генеза рассматривается в последние годы как одна из причин гипопитуитаризма. Впервые эту нозологию описали Goudie и Pinkerton (1962 г.), когда у женщины посмертно на биопсии был выявлен ЛА в сочетании с тиреоидитом Хашимото. С этого времени описано более 20 случаев ЛА. Первые сообщения касались посмертного материала. В 1980 г. впервые был описан случай ЛА, диагностированный при жизни, при исследо-

вании трансфеноидально удаленных тканей аденогипофиза [17].

Гистологические исследования во всех случаях выявляют сходную с другими аутоиммунными заболеваниями картину: инфильтрацию аденогипофиза лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами с лимфоидными фолликулами и интерстициальным фиброзом. Большинство пациентов имели сопутствующие аутоиммунные заболевания — аутоиммунный тиреоидит (Goudie и соавт., 1962; Ните и соавт., 1967), пернициозную анемию (Ните и соавт., 1967), адреналит, лимфоидную инфильтрацию парашитовидной железы [14].

Ряд авторов отмечают наличие в сыворотке крови пациентов с ЛА циркулирующих ААГ [13, 16]. Описаны также случаи гиперпролактинемии у данного контингента больных.

Первоначально ЛА рассматривался главным образом как патология женщин периода беременности и послеродового периода. Вместе с тем ЛА описан и у мужчин [8], что расширяет очерченный ранее круг пациентов с ЛА и позволяет рассматривать ЛА как одно из многих аутоиммунных заболеваний. Истинная частота ЛА неизвестна, однако с расширением использования трансфеноидальной хирургии возможно получение данных о распространенности этой патологии.

Таким образом, основанием для утверждения аутоиммунного процесса в патогенезе гипопитуитаризма, по данным литературы, являются следующие факты: 1) характерная гистологическая картина гипофизарной ткани; 2) выявление циркулирующих в крови ААГ и антител к пролактин-секретирующим клеткам; 3) ассоциация гипопитуитаризма с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями. Антитела к гипофизу (цитоплазматические и к поверхности аденогипофизарных клеток), выявляемые у взрослых больных с гипопитуитаризмом, рассматриваются в настоящее время как возможные маркеры лимфоидного аденогипофизита. Выявление антигипофизарных антител у родственников больных позволяет говорить о наследуемой основе патогенеза аутоиммунного процесса при гипопитуитаризме.

Проблема, касающаяся гуморального аутоиммунитета при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы у детей, широко представлена как в отечественной, так и зарубежной литературе. Вместе с тем другие эндокринные заболевания детей стали предметом изучения именно в аспекте

Таблица 4

Частота выявления ААГ у детей с соматотропной недостаточностью и их родителей

Обследованные	Число обследованных	ААГ(+)	ААГ(±)	ААГ(-)
Дети с СТГ-дефицитом:				
до лечения	40	5 (12,5)	1 (2,5)	34 (85)
на фоне лечения	20	2 (10)	1 (5)	17 (85)
Здоровые дети	19	0	0	19 (100)
Матери больных детей	24	6 (25)	0	18 (75)
Отцы больных детей	6	0	0	6 (100)

Примечание. В скобках — процент.

поликлональной аутоагрессии к различным эндокринным органам лишь в последние годы [2, 7].

В доступной отечественной и зарубежной литературе нам не удалось найти работ, посвященных изучению антител к гипофизу у детей с дефицитом гормона роста (гипофизарным нанизмом).

Наши данные показывают, что у 15% детей с соматотропной недостаточностью ААГ выявляются еще до начала лечения гормоном роста. Подавляющее большинство детей этой группы ранее никогда не получали заместительную терапию гормоном роста, т. е. антителообразование к экзогенно вводимому СТГ не могло создать сенситизированный фон и служить пусковой реакцией для образования ААГ.

Антитела к эндокринным органам часто рассматриваются как серологические маркеры вторичного аутоиммунного воспаления железы-мишени в исходе ее травматического повреждения. В исследуемой группе ААГ(+)-детей ни в одном случае не выявлено таких вмешательств, как вакуум-экстракция, наложение шипцов, кесарево сечение, которые могли бы вызывать травматическое или ишемическое повреждение гипоталамо-гипофизарной области, и аутоиммунные нарушения, по-видимому, являются первичными. Первичность аутоиммунных процессов в развитии аутоиммунного гипофизита с последующей атрофией гипофиза утверждают М. Komatsu и соавт. [13], которые выявили ААГ у более чем 75% пациентов с первично пустым турецким седлом.

Важно подчеркнуть, что выявляемые ААГ не являлись антителами к гормону роста. Это подтверждается низкими уровнями антител к СТГ (процент СТГ-связывающей способности сыворотки крови), согласующимися с нормальными показателями у всех ААГ(+)-детей как до, так и на фоне лечения (кроме 1 пациента).

Частота выявления ААГ у здоровых детей контрольной группы в возрасте, сходном с таковым у наших пациентов, составляла 0%. Полученные нами данные о нулевой частоте обнаружения ААГ у здоровых детей согласуются с данными других исследований [7].

Еще большую значимость приобретают наши данные о 15% частоте ААГ у детей с СТГ-дефицитом в сравнении с нулевой частотой выявляемости ААГ у детей контрольной группы с аутоиммунной патологией щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб), характеризующейся поликлональностью аутоантителогенеза. Значительно более низкая (3,9%) частота выявления ААГ отмечена у детей с синдромом Шерешевского — Тернера [7].

Результаты нашего исследования показали, что на фоне длительной заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста человека ААГ выявляются у 15% детей. Этот показатель соответствует таковому у детей до лечения гормоном роста. Наши пациенты продемонстрировали 3 варианта ответа на 12-месячную терапию СТГ: 1) стойкая персистенция ААГ; 2) исчезновение ААГ; 3) выявление ААГ у ранее не имевших их детей.

Полученные результаты о значительной частоте выявляемости ААГ у детей с соматотропной недостаточностью трудно сопоставить с данными других исследователей в связи с отсутствием ра-

бот такого плана. Вместе с тем определенные параллели можно провести с работой К. Kajita и соавт. [11], где исследовались антитела к цитоплазматическим и поверхностным антигенам клеток аденогипофиза до и на фоне лечения у 11 взрослых больных с гипопитуитаризмом (синдром Шиена, изолированный дефицит АКТГ, дефицит СТГ и ТТГ). Авторы отмечают значительную частоту выявления ААГ у пациентов, а также различные варианты динамики ААГ на фоне лечения, оставляя открытым вопрос о едином аутоиммунном патогенезе этих нозологий.

Семейный анализ, проведенный у 25 из 40 детей с СТГ-дефицитом, показал значительную частоту (25%) выявляемости ААГ у матерей больных детей. Сочетанное выявление ААГ у ребенка и матери отмечалось в 1 случае. Возможно, данный показатель был бы выше, если бы антитела были изучены во всех парах ребенок — мать ААГ(+)-детей. В нашем случае лишь 4 пары приходились на когорту ААГ(+)-детей.

Полученные нами данные о значительной частоте выявления ААГ у родителей детей с соматотропной недостаточностью согласуются с данными иностранных авторов о высокой частоте ААГ у родственников взрослых пациентов с гипопитуитаризмом [11], сахарным диабетом I типа [18, 21]. Высокая частота ААГ у родственников больных I поколения предполагает наследственную основу аутоиммунных нарушений у пациентов с гипопитуитаризмом.

Таким образом, полученные нами данные не позволяют исключить роли аутоиммунного гипофизита в генезе дефицита СТГ у определенной части пациентов с соматотропной недостаточностью.

Выводы

1. У нелеченых детей с соматотропной недостаточностью ААГ выявлены в 15% случаев в отличие от здоровых детей и детей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, у которых данные антитела отсутствуют. Полученные данные показывают, что в отдельных случаях причиной дефицита гормона роста у детей может быть аутоиммунный гипофизит.

2. На фоне 12-месячной терапии детей с дефицитом СТГ рекомбинантным гормоном роста человека выявлены различные варианты динамики ААГ: 1) стойкая персистенция ААГ до и на фоне терапии; 2) исчезновение ранее выявляемых ААГ; 3) появление ААГ у ранее не имевших их пациентов.

3. У матерей детей с СТГ-дефицитом частота встречаемости ААГ (25%) значительно выше, чем в популяции, что позволяет предположить наследственную основу ряда случаев аутоиммунного гипофизита у детей с дефицитом СТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горскова В. А., Кедя Ю. М., Крюкова И. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1990. — № 6. — С. 8—11.
2. Кедя Ю. М., Крюкова И. В., Смирнова О. М. и др. // Вестн. Рос. АМН. — 1994. — № 12. — С. 33—39.
3. Комолов И. С., Морозова Л. Г., Фазекаш И. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1978. — № 2. — С. 215—217.
4. Albertsson-Wikland K. // KIGS (Biannual Report, 1992: I, N 8). — Stockholm, 1992. — P. 5—18.

5. Brook C. G. D. Endocrinology / Ed. L. J. DeGroot. — Philadelphia, 1989. — P. 351—362.
6. Frasier S. D. Pediatric Endocrinology / Ed. L. Martini. — 2-nd Ed. — New York, 1989. — P. 171—215.
7. Gluck M., Attanasio A., Speer U. et al. // Horm. Res. — 1992. — Vol. 38. — P. 114—119.
8. Guay A. T. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64. — P. 631—634.
9. Hooghe R., Delhase M., Vergani P. et al. // Immunol. — Today. — 1993. — Vol. 14, N 5. — P. 212—214.
10. Ishibashi M., Kuzuya N., Sawada S. et al. // Endocrinol. Jap. — 1991. — Vol. 38, N 5. — P. 517—522.
11. Kajita K. et al. // Ibid. — N 2. — P. 121—129.
12. Kaplan S. Pediatric Endocrinology. — Philadelphia, 1990. — P. 1—61.
13. Komatsu M. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67. — P. 633—638.
14. Lack E. E. // Arch. Pathol. — 1975. — Vol. 99. — P. 215—219.
15. Mazzone T. et al. // Arch. intern. Med. — 1983. — Vol. 943. — P. 1794—1795.
16. May M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38, N 5. — P. 495—500.
17. Mayfield R., Levine G. H., Gordon L. et al. // Amer. J. Med. — 1980. — Vol. 69. — P. 611—623.
18. Mirakian R. et al. // Lancet. — 1986. — Vol. 1. — P. 755—759.
19. Peakman M., Vergani D. // Immunol. Today. — 1994. — Vol. 15, N 8. — P. 345—347.
20. Richtsmeier A. J. et al. // Arch. intern. Med. — 1980. — Vol. 140. — P. 1243—1245.

21. Suqira M. et al. // Diabetes. — 1986. — Vol. 3. — P. 111—114.
22. Underwood L. W. et al. // Williams Textbook of Endocrinology / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. — 8-th Ed. — Philadelphia, 1992. — P. 1079—1138.
23. Zouali M., Kalsi J., Isenberg D. // Immunol. Today. — 1993. — Vol. 14, N 10. — P. 473—476.

Поступила 25.09.95

G.V. Fofanova, V.A. Peterkova, I.V. Kryukova, Yu.M. Keda, V.I. Kandror, A.A. Bulatov, N.P. Goncharov, T.A. Osipova, G.P. Yelizarova, Yu.A. Pankov - SOMATOTROPIC INSUFFICIENCY IN CHILDREN AND ANTIPITUITARY ANTIBODIES AS CHARACTERISTICS OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS AND THEIR PARENTS

Summary. Antibodies to adeno-pituitary cell surface antigen (PCSA) were studied in 40 untreated children with idiopathic growth hormone (GH) deficiency to elucidate the role of autoimmune disorders in the pathogenesis of GH deficiency. Antibodies to rat PCSA were assayed by ELISA. PCSA was detected in 15% of patients with GH deficiency, in contrast to that in healthy children and children with autoimmune thyroid diseases. The authors consider that in some cases GH deficiency may be caused by autoimmune hypophysitis. A family study revealed PCSA in 25% of mothers of patients with GH deficiency. In a population of healthy women PCSA was detected in 5.7% cases. Hence, a hereditary background of autoimmune abnormality cannot be completely ruled out.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.432-006.55-073.8

О. И. Беличенко, И. И. Дедов, Е. И. Марова, Т. С. Зенкова, М. А. Шария

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С УСИЛЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Институт клинической кардиологии Кардиологического научного центра (дир. — член-корр. РАМН Ю. Н. Беленков) РАМН, Москва

Последнее десятилетие характеризуется бурным внедрением в клиническую практику новейших средств диагностики, в том числе томографии, основанной на явлении ядерного магнитного резонанса (МРТ) [2]. С появлением МРТ-систем в России метод стал доступным для клиницистов и нашел широкое применение в отечественной нейроэндокринологической практике. Однако первоначальный энтузиазм, вызванный неинвазивностью, наглядностью изображения, хорошей дифференцировкой мягких тканей, сменился некоторым разочарованием. Накопился определенный опыт, свидетельствующий об ограниченных возможностях метода, в частности при выявлении микроаденом гипофиза [4, 7—10]. Вместе с тем один из этапов поисков средств улучшения контрастности изображения завершился созданием парамагнитных контрастных веществ на основе солей гадолиния (Gd-DTPA) [11]. Уже на первых порах создание их было направлено на изучение патологических изменений центральной нервной системы [3, 5—7]. В отечественной литературе имеются лишь отдельные подобные сообщения, касающиеся в основном изучения опухолей спинного мозга и крупных новообразований головного мозга [1].

Данное исследование было проведено с целью изучения возможностей использования препарата "Магневист" для оценки состояния sellarной области и его значения для диагностики аденом гипофиза.

Материалы и методы

Обследовано 24 больных (4 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 18 до 49 лет с наиболее распространенными заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы и 7 практически здоровых лиц. Общая характеристика обследованных представлена в таблице.

Всем пациентам было проведено МРТ-исследование головного мозга по стандартной методике на магнитно-резонансном томографе "Magnetom-P63" фирмы "Siemens" (Германия), имеющем сверхпроводящий магнит напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Использовали головную катушку, рабочую частоту 63 МГц. Томографию осуществляли в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. T₁- и T₂-взвешенные изображения получали с использованием импульсной последовательности спин-эхо с TR 480, TE 14 и TR 2200, TE 80 мс соответственно. Затем путем однократной внутривенной инъекции строго в соответствии с рекомендациями по использованию, предоставленными фирмой "Шеринг" (Герма-

Клиническая характеристика больных

Диагноз	Число обследованных	Пол		Возраст, годы
		м.	ж.	
Макроаденома гипофиза:				
соматотропинома	4	1	3	21—42
пролактинома	5	1	5	19—46
кортикотропинома	1	—	1	28
Микроаденома гипофиза:				
пролактинома	5	—	5	19—33
кортикотропинома	9	—	9	18—36
Здоровые лица	7	1	6	18—38

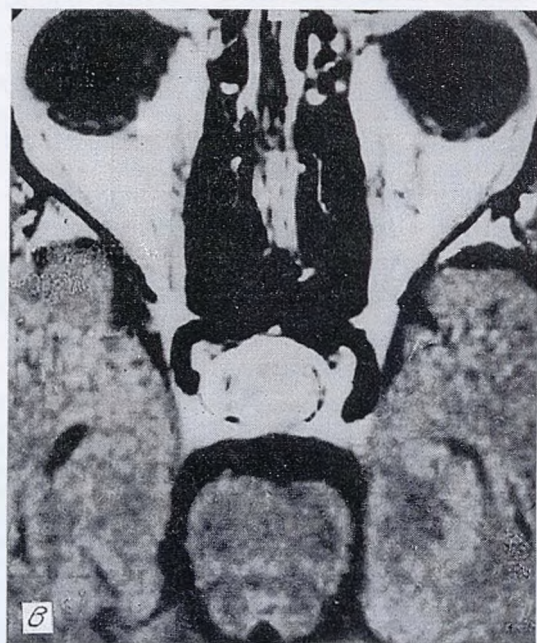
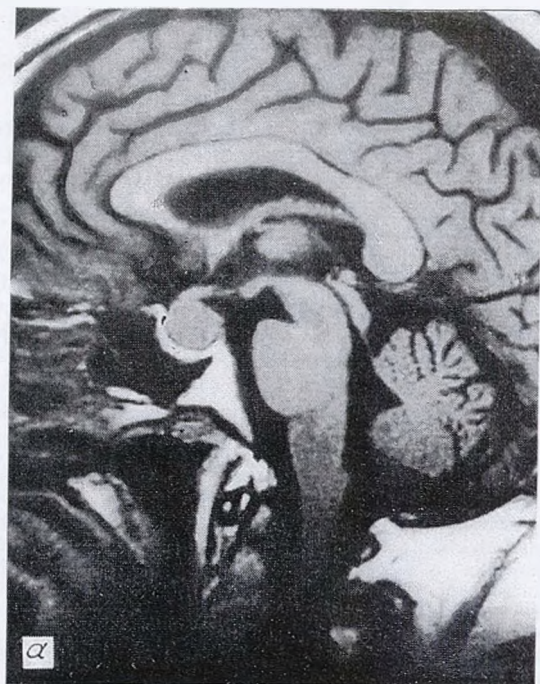


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы больной О. с кистозной макрокортикотропиномой, выполненные по стандартной методике (а) и с применением контрастного вещества (б, в).

а — аденома представлена гипоинтенсивным образованием однородной структуры с четкими ровными контурами; б — четко дифференцируется кистозный и аденоматозный компоненты опухоли; в — на более поздних томограммах аденома имела гиперинтенсивный практически однородный сигнал.

ния), вводили парамагнитное контрастное вещество "Магневист" в дозе 0,2 мл на 1 кг массы тела больного. Дальнейшее исследование включало в себя получение только T_1 -взвешенных изображений. МРТ начинали сразу после введения контрастного вещества и проводили на 1, 3, 5, 7, 9-й (с погрешностями в несколько секунд), 15, 20-й, в некоторых случаях — 30, 35, 45-й минутах исследования.

Объектом изучения являлась сельлярная область больных, у которых на основании клинико-гормональных и инструментальных тестов предполагали наличие опухоли гипофиза. 10 наблюдений верифицированы гистологическими данными операционного материала.

Результаты и их обсуждение

Отправным пунктом исследования явилось изучение накопления магневиста в области гипофиза у здоровых добровольцев. При проведении стандартного МРТ-исследования область гипофиза была представлена образованием с гиперинтенсивной задней долей (нейрогипофиз) и изоинтен-

сивной по отношению к белому веществу мозга передней частью (аденогипофиз) с четкими ровными контурами. Уже на первых томограммах, выполненных после введения магневиста, отмечалось изменение интенсивности сигнала гипофиза, равномерное повышение которого было выявлено на 1—2-й минуте томографирования. К 5-й минуте исследования гипофиз был представлен однородной структурой. После этого отмечалось постепенное равномерное снижение интенсивности сигнала в области гипофиза.

Во всех случаях обнаружение макроаденом гипофиза (10) с использованием стандартной методики не представляло затруднений и, как правило, не противоречило клинической концепции наличия аденомы, основанной на результатах обследования, проведенного до МРТ и включавшего рентгенокраниографию и в отдельных случаях

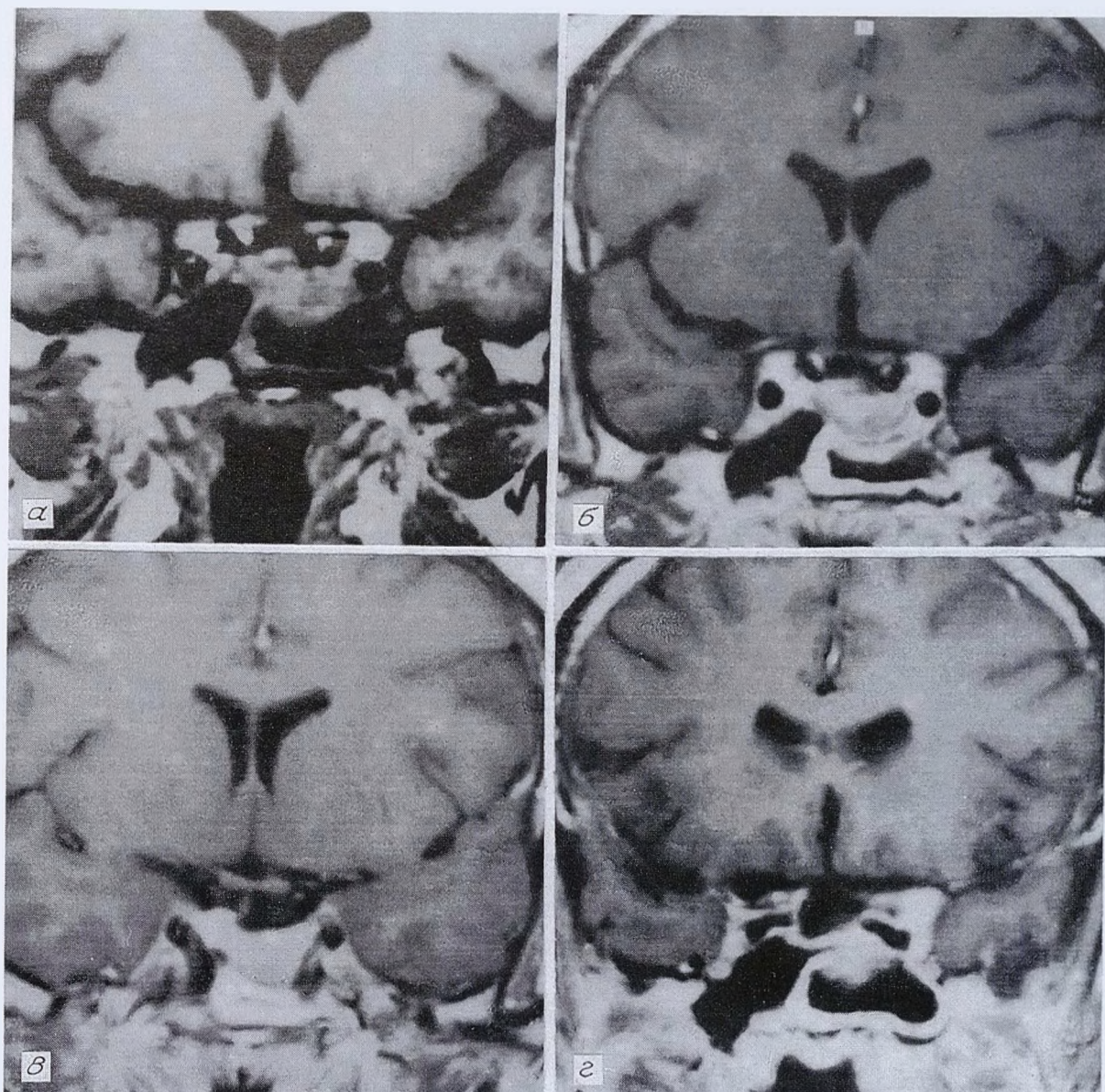


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы больной С., выполненные по стандартной методике (а) и после введения парамагнитного контрастного вещества "Магневист" (б—г).

а — создается впечатление о наличии супраселлярного роста, вовлечении в патологический процесс левого кавернозного синуса; б — на том же срезе отмечается улучшение дифференцировки опухоли с параселлярными структурами, в том числе с пазухой основной кости, и кавернозными синусами с компрессией их, без признаков инвазии; в — на следующем уровне томографирования возможна четкая дифференциация опухоли от сохранной (неизменной) ткани гипофиза; отмечается отклонение ножки вправо; г — четко видна инвазия опухоли в основную пазуху.

компьютерную томографию. Аденомы выглядели как образования гипоинтенсивные (рис. 1, а) (кистозные, $n = 3$), изоинтенсивные (рис. 2, а) ($n = 5$) или гиперинтенсивные ($n = 2$) по отношению к белому веществу головного мозга, однородной или неоднородной структуры.

При введении магневиста уже на первых томограммах заметно повышалась интенсивность аденоматозной ткани (зона интереса становилась ярче), максимальное же накопление препарата в опухолевой ткани наступало позднее, чем в здоровой (неизменной) части аденогипофиза, что делало возможным четко определять границы опухоли (рис. 2, б).

При аденомах солидного строения отмечалось равномерное распределение препарата в опухоли (рис. 2, б—г).

Кистозные аденомы, имевшие однородный гипоинтенсивный сигнал при стандартной МРТ (см. рис. 1, а), демонстрировали неоднородность в виде сочетания участков более или менее интенсивной окраски при использовании магневиста (рис. 1, б). Гиперинтенсивным участкам соответствовал аденоматозный компонент опухоли. Накопление контрастного вещества кистозным компонентом опухоли происходило значительно позже, когда образование приобретало практически однородную гиперинтенсивную окраску (рис. 1, в).

Особенно полезно было применение магневиста при макроаденомах с инвазивным ростом. Повышение контрастности между опухолью и окружающими ее параселлярными структурами позволяло четко охарактеризовать степень распространенности аденомы и вовлечение в патологический процесс таких важнейших структур головно-

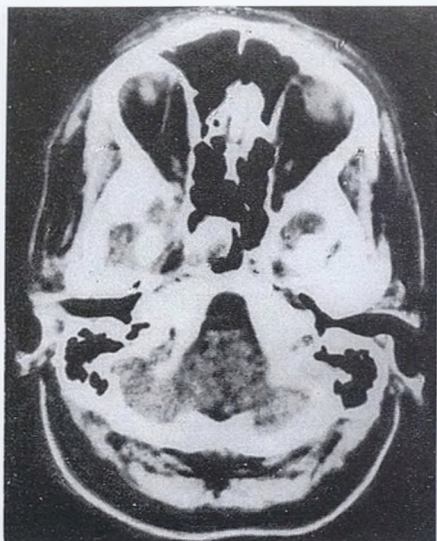


Рис. 3. Компьютерная томограмма головного мозга больной С.

Аденома гипофиза с параселлярным ростом влево, задний левый клиновидный отросток не визуализируется; создается впечатление об инвазии опухоли кавернозного синуса.

го мозга, как хиазма, кавернозные синусы, основная кость (см. рис. 2, б, в). Последнее обстоятельство наиболее ценно с точки зрения определения способа и объема оперативного пособия.

Приводим пример клинического применения магневиста для МРТ-диагностики макроаденомы гипофиза.

Больная С., 45 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН с жалобами на упорные головные боли, общую слабость, нару-

шение менструального цикла по типу опсоменореи, немотивированное чувство тревоги, обидчивость, раздражительность. В детском возрасте перенесла травму головы. Считала себя больной в течение 28 лет, с 17-летнего возраста, когда прекратились менструации; периодически по месту жительства проводилась циклическая гормональная терапия с менструально-подобными реакциями. В 25 лет появились упорные головные боли. В возрасте 33 лет произведена клиновидная резекция яичников по поводу поликистоза. Восстановления менструального цикла не было. Впервые осмотрена эндокринологом в возрасте 44 лет, выявлена галакторея, гиперпролактинемия (2900 мЕд/л), назначался парлодел с хорошим эффектом. При поступлении галакторея ++, уровень пролактина в сыворотке крови 4500 мЕд/л. На рентгенограмме черепа структура костей не изменена, отмечалось увеличение размеров турецкого седла с резко поротичными дном и спинкой. По данным компьютерной томографии — аденома гипофиза, располагавшаяся в левом отделе турецкого седла, левый клиновидный отросток разрушен; высказывалось предположение об инвазии левого кавернозного синуса (рис. 3). При проведении МРТ выявлена супраселлярная аденома гипофиза с инвазией в основную кость и сдавлением левого кавернозного синуса без признаков его прорастания (см. рис. 2). Из протокола трансфеноидальной аденомэктомии: нижняя часть гипофизарной ямки разрушена и вдавалась в просвет основной пазухи, опухоль уходила больше влево в область кавернозного синуса с компрессией последнего.

В группе больных с микроаденомами ($n = 14$) гипофиза последние были выявлены при стандартном МРТ-исследовании лишь в 6 случаях (1-я группа). При этом микроаденомы были представлены гипоинтенсивными образованиями размером от 3 до 7 мм, располагавшимися в центральной (2) или латеральных (4) частях передней доли гипофиза (рис. 4, а). В остальных 8 наблюдениях (2-я группа) визуализация микроаденомы была затруднена, отмечалась лишь неоднородность структуры и/или нечеткость контуров гипофиза; в 2 наблюдениях гипофиз был представлен образованием практически однородной структуры.

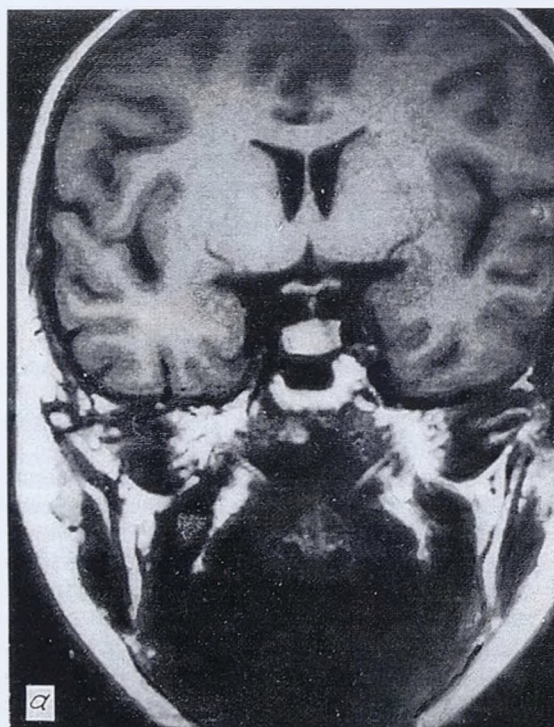


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга больной К. с микропролактиномой, выполненные по стандартной методике (а) и методом усиленного контрастирования (б).

а — визуализация опухоли была затруднительна; б — гиперинтенсивный участок в верхнелатеральной части гипофиза соответствует микроаденоме гипофиза.

После введения контрастного вещества уже в первые 60—90 с томографирования во всех наблюдениях 1-й группы и в 6 наблюдениях 2-й группы (4 кортикотропиномы и 2 пролактиномы) микроаденомы выглядели как участки пониженной интенсивности сигнала по сравнению с гиперинтенсивными сигналами от нормальной ткани гипофиза и белого вещества головного мозга, успевшими накопить контрастное вещество. По мере накопления препарата аденомами они становились ярче, в то время как неизменная гипофизарная ткань, теряя контраст, становилась темнее (рис. 4, б).

Таким образом, благодаря разнице в скорости накопления контрастного вещества (и как следствие в изменении интенсивности сигнала) здоровой тканью гипофиза и аденомой было достигнуто заметное улучшение контрастности МРТ-изображения микроаденом.

Мы не использовали специальную измерительную технику для количественной характеристики контрастности, при оценке изображений давали только качественное определение контраста. В результате ретроспективного анализа МР-томограмм разных групп больных мы не отметили какой-либо разницы в интенсивности накопления магневиста различными по гормональной активности опухолями, что, скорее всего, определяется особенностями кровоснабжения.

Разработаны методические аспекты применения контрастного вещества при МРТ: нормальная ткань гипофиза демонстрирует максимальное накопление препарата уже на первых томограммах, полученных сразу после введения контрастного вещества, аденомы при этом гипоинтенсивны. На более поздних томограммах отмечается повышение интенсивности сигнала аденом по сравнению с нормальной тканью гипофиза, параселлярными структурами и белым веществом головного мозга.

Выводы

1. Использование магневиста существенно улучшает контрастность изображения параселлярных структур мозга как в норме, так и при на-

личии патологических изменений; применение парамагнитных контрастных веществ позволяет проводить МРТ-диагностику аденом гипофиза на новом и качественно более высоком уровне, повышая информативность исследования.

2. При использовании магневиста для оценки состояния sellarной области наиболее информативными с точки зрения выявления и характеристики собственно аденом гипофиза являются T_1 -взвешенные изображения, выполненные в раннем периоде после внутривенного введения препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пронин И. Н., Корниченко В. Н. // Вестн. рентгенол. — 1994. — № 2. — Приложение. — С. 17—22.
2. Bloch F. et al. // Phys. Rev. — 1946. — Vol. 70. — P. 460.
3. Breger R. K., Papke R. A., Pojunas K. W. et al. // Radiology. — 1987. — Vol. 163. — P. 427—429.
4. Carsin M., Carsin-Nicol B., Rolland Y. et al. // Amer. J. Neuroradiol. — 1990. — Vol. 17. — P. 255—275.
5. Claussen C., Laniado M., Kazner E. et al. // Neuroradiology. — 1985. — Vol. 27. — P. 164—171.
6. Curati W., Graif M., Kingsley D. et al. // Radiology. — 1986. — Vol. 158. — P. 447—451.
7. Dwyer A. J., Frank J. A., Doppman J. L. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 163. — P. 421—426.
8. Macpherson P., Hadley D. M., Teasdale E., Teasdale G. // Neuroradiology. — 1989. — Vol. 31, N 4. — P. 293—298.
9. Newton D. R., Dillon W. P., Norman D. et al. // Amer. J. Nucl. Radiol. — 1989. — Vol. 10, N 5. — P. 949—954.
10. Shiga H., Momoshima S., Kayama H., Ushioda T. // Neuroradiology. — 1991. — Vol. 33, Suppl. — P. 302.
11. Weinmann H. J. et al. // Amer. J. Roentgenol. — 1984. — Vol. 142. — P. 619.

Поступила 10.07.95

O.I. Belichenko, I.I. Dedov, Ye.I. Marova, T.S. Zenkova, M.A. Shar-iyeva - INCREASED CONTRAST MAGNETIC IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF HYPOPHYSEAL ADENOMA

Summary. Magnevist (Schering, Germany) was tried for magnetic imaging using Magnetom-P63 (Siemens) superconducting magnetic resonance system at a magnetic field intensity of 1.5 T. Magnetic imaging of the brain was carried out in 24 patients with hypophyseal adenomas before and after intravenous injection of Magnevist. Use of this agent helped more distinctly differentiate between adenoma tissue and the adjacent parasellar structures of the brain, thus appreciably improving the quality of diagnosis of hypophyseal adenoma by magnetic imaging. Recommendations on the use of Magnevist for examination of the sellar region by magnetic imaging are offered.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-007.21-055.5/7-053.2:616.154:577.175.322]-07

Э. П. Касаткина, Г. В. Ибрагимова, Э. М. Солтаханов

СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНА РОСТА У ДЕТЕЙ С СЕМЕЙНОЙ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ

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

В настоящее время одной из актуальных проблем детской эндокринологии является низкорослость, которая может быть обусловлена как конституциональными особенностями развития ребенка, так и эндокринной или соматической патологией.

В последние годы были разработаны эффективные методы заместительной гормональной терапии эндокринно-зависимых вариантов задержки роста, обусловленных соматотропной недостаточностью (церебрально-гипофизарного нанизма,

изолированного дефицита гормона роста — ГР, синдрома Ларона и др.). В то же время проблема коррекции низкорослости, обусловленной конституциональными особенностями развития, остается нерешенной, несмотря на то что в 90% случаев у детей, обращающихся по поводу задержки роста, ее причиной являются именно особенности конституции. Современные данные литературы по вопросу о характере секреции ГР у детей с "нормальной" низкорослостью немногочисленны и противоречивы: одни авторы ука-

Таблица 1
Распределение детей по уровню стимулированной секреции ГР

Группа детей	Стимулированная секреция, нг/мл	Число детей
1-я	В 2 тестах > 10	17
2-я	В 1 из тестов > 10	15

зывают на то, что у "нормальных" низкорослых детей (варианты "конституциональная задержка роста и пубертата", "семейная низкорослость") имеется нарушение секреции ГР (а именно нарушение функции медиаторной системы, регулирующей секрецию ГР) [4, 8], другие описывают при данной форме низкорослости нарушение синтеза ГР и/или дефицит его действия (снижение чувствительности рецепторов к ГР и др.) [3, 6].

Мы поставили перед собой задачу изучить характер секреции ГР у детей с семейной низкорослостью с целью оптимизации методов диагностики и терапии данного состояния.

Материалы и методы

Обследована однородная по клиническим и анамнестическим показателям группа из 32 детей (7 девочек и 25 мальчиков) с семейной низкорослостью в возрасте от 7 до 14 лет. Верификация диагноза основывалась на характерных для семейной низкорослости данных анамнеза и совокупности клинических признаков (наличие низкорослых родителей и/или близких родственников, отставание в росте с 1-го года жизни, отклонение в росте от $-1,5$ до -3 SDS, рост параллельно 5-й перцентили). Для оценки характера секреции ГР всем детям было проведено исследование стимулированной и спонтанной секреции ГР. Стимулированная секреция определялась в 2 фармакологических тестах путем мониторинга уровня ГР в течение 2 ч после каждой нагрузки. В качестве нагрузок были выбраны L-ДОФА и инсулин. При этом L-ДОФА вводили перорально из расчета 10 мг на 1 кг массы тела, инсулин — внутривенно по 0,1 ЕД на 1 кг массы тела. Отсутствие абсолютного дефицита ГР (максимальный уровень ГР > 10 нг/мл в одной из нагрузочных проб) служило критерием отбора больных для дальнейшего обследования — исследования спонтанной секреции. Для изучения спонтанной секреции ГР мы использовали мониторинг уровня ГР в крови в течение первых 3 ч ночного сна, являющийся достоверным критерием ее оценки [1, 5, 7].

Уровень ГР определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием наборов НПО "Гормон".

Результаты и их обсуждение

В ходе обследования однородных по клиническим показателям детей с семейной низкорослостью выявлено достоверное различие в максимальных уровнях стимулированной секреции ГР. В 17 случаях пик стимулированной секреции был выше 10 нг/мл в 2 фармакологических тестах. У остальных 15 пациентов в одной из нагрузочных проб отмечалась недостаточная реакция ГР — максимальный пик был менее 10 нг/мл.

По данному признаку дети были разделены на 2 группы в зависимости от реакции ГР. В табл. 1 представлен характер распределения детей по группам. 1-я группа — дети с хорошей реакцией ГР в обоих фармакологических тестах, с повышением уровня ГР более 10 нг/мл ($26,0 \pm 3,2$ нг/мл), что исключает какое-либо нарушение стимулированной секреции [2]. 2-я группа — дети с различной реакцией ГР на фармакологические тесты: в одной из проб отмечался хороший ответ ГР

($21,4 \pm 2,1$ нг/мл), в другой — недостаточный ($6,1 \pm 0,5$ нг/мл).

Неоднородный характер стимулированной секреции у детей с семейной низкорослостью послужил основанием для их дальнейшего обследования с изучением спонтанной секреции ГР.

Результаты исследования спонтанной секреции были также неоднородны, что побудило нас разделить вышеназванные группы на подгруппы (табл. 2).

Так, в 1-ю группу вошли: подгруппа 1а — дети с удовлетворительным максимальным пиком ночной секреции ($26,05 \pm 4,1$ нг/мл), подгруппа 1б — дети с низким максимальным пиком ночной секреции ($7,64 \pm 0,61$ нг/мл).

2-ю группу составили подгруппа 2а, в которую вошли дети с нормальным максимальным пиком ночной секреции ($19,37 \pm 3,2$ нг/мл), и подгруппа 2б, в которую вошли дети с низким максимальным пиком ночной секреции ($7,07 \pm 2,3$ нг/мл).

Анализируя полученные результаты, можно предположить различные причины семейной низкорослости в этих подгруппах.

Низкий уровень спонтанной секреции, наблюдавшийся у детей из подгрупп 1б и 2б, характерен для нейросекреторной дисфункции синтеза и секреции ГР, что, вероятнее всего, является причиной низкорослости у данной группы детей. Однако следует учесть, что если в подгруппе 1б нейросекреторная дисфункция ГР проявляется нарушением только спонтанной секреции, то в подгруппе 2б снижение спонтанной секреции сочетается со слабой ответной реакцией ГР на один из фармакологических стимулов. Из вышесказанного следует, что нейросекреторная дисфункция ГР в подгруппе 1б обусловлена дисфункцией, возможно, только одного, серотонинергического, звена нейроэндокринной регуляции. У детей в подгруппе 2б, вероятно, страдают как минимум 2 звена нейроэндокринной регуляции: серотонинергическое и допаминергическое или адренергическое (в зависимости от теста, в котором наблюдалась слабая ответная реакция ГР).

Возможно, что низкорослые дети из подгруппы 2а также испытывают в определенных условиях некоторый дефицит ГР, обусловленный нейросекреторной дисфункцией, что и определяет слабую ответную реакцию ГР в одном из фармакологических тестов. Однако при оценке стимулированной секреции необходимо учитывать, что приблизительно в 10–20% случаев фармакологические тесты дают ложноотрицательные результаты.

Низкорослость у детей из подгруппы 1а, имеющих нормальную стимулированную и спонтанную секрецию ГР, как можно предположить,

Таблица 2
Распределение детей по уровню спонтанной секреции ГР

Подгруппа детей	Уровень секреции ГР (МНП), нг/мл	Число детей
1а	≥ 10	12
1б	< 10	5
2а	≥ 10	12
2б	< 10	3

Примечание. МНП — максимальный ночной пик.

Сравнительная характеристика групп

Показатель	Подгруппа			
	1а	1б	2а	2б
Число больных	12	5	12	3
SDS роста	1,7 ± 0,11	1,9 ± 0,14	1,8 ± 0,12	1,9 ± 0,18
KB/XB	0,76 ± 0,03	0,71 ± 0,04	0,71 ± 0,03	0,71 ± 0,05
Спонтанная секреция ГР:				
МНП, нг/мл	26,0 ± 4,1	7,6 ± 0,6	19,4 ± 3,2	7,0 ± 2,3
Стимулированная секреция ГР:				
L-ДОФА, нг/мл	20,3 ± 2,3	18,4 ± 1,5	У 4 — 7,6 ± 1,2 У 8 — 19,23 ± 3,2	У 1 — 2,98 У 2 — 17,9 ± 4,3
инсулин, нг/мл	25,4 ± 3,2	22,2 ± 2,4	У 8 — 6,2 ± 0,6 У 4 — 49,7 ± 17,5	У 2 — 5,4 ± 1,15 У 1 — 16,27

Примечание. SDS роста — стандартное отклонение; KB/XB — отношение костного возраста к хронологическому. По SDS и KB/XB достоверных различий между группами не отмечено.

обусловлена не дефицитом ГР, а нарушением его действия (биологически неактивный ГР или нарушение рецепторов чувствительности к ГР). В подтверждение этой точки зрения у части детей обнаружен высокий МНП (30,0, 49,9, 55,5 нг/мл).

Итак, нами был установлен факт неоднородного характера секреции ГР у детей с семейной низкорослостью. Только у 12 из 32 детей уровень спонтанной и стимулированной секреции был в пределах нормы.

У 20 из 32 детей были выявлены различные нарушения секреции ГР. Так, у 5 пациентов при сохранении нормальной секреции ГР на фоне провокационных проб уровень спонтанной секреции был снижен. У 12 детей на фоне нормальной спонтанной секреции ГР имело место нарушение стимулированной секреции гормона: в одной из 2 проб отмечено недостаточное повышение уровня ГР. У 3 пациентов имело место нарушение как спонтанной, так и стимулированной секреции гормона.

Таким образом, у большинства детей с типичной клинической картиной семейной низкорослости были выявлены различные нарушения секреции ГР, которые, вероятнее всего, являются отражением нейросекреторной дисфункции по типу частичной соматотропной недостаточности.

Обращает на себя внимание, что по клиническим проявлениям дети с нормальной секрецией ГР и различными проявлениями нейросекреторной дисфункции практически не различались (табл. 3).

Выводы

1. Семейная низкорослость по характеру секреции ГР является гетерогенным состоянием.

2. У части детей с семейной низкорослостью (в нашем исследовании у 12 из 32) имеет место нор-

мальный уровень спонтанной и стимулированной секреции ГР.

3. У большинства детей с семейной низкорослостью (в нашем исследовании у 20 из 32) имеет место нарушение секреции ГР по типу нейросекреторной дисфункции с частичным дефицитом гормона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Endo M., Yamada Y. // Acta Paediatr. Scand. — 1989. — Suppl. 349. — P. 149.
2. Hughes I. A. Handbook of Endocrine Tests in Children. — Bristol, 1986.
3. Ilondo M. M., Vandershueren-Lodeweyckx M., De Meyts P., Eggermont E. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol 70. — P. 1445—1451.
4. Jesuran M., Fedou C., Orsetti A. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1988. — Suppl. 343. — P. 188—189.
5. Mori O., Kamijo T., Tomita H. et al. // Ibid. — 1989. — Suppl. 356. — P. 148.
6. Rudman D., Kutner M. H. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51, N 6. — P. 1378.
7. Sanayama K., Noda H., Konda S. et al. // Endocrinol. Jap. — 1987. — Vol. 34, N 5. — P. 627—633.
8. Spiliotis B. E., August G. P., Hung W. // J. Amer. med. Assoc. — 1984. — Vol. 251. — P. 2223—2230.

Поступила 01.11.95

E.P. Kasatkina, G.V. Ibragimova, E.M. Soltakhanov - SECRETION OF GROWTH HORMONE IN CHILDREN WITH FAMILIAL DWARFISM

Summary. Thirty-two patients with familial dwarfism were examined. Stimulated and spontaneous secretion of growth hormone was studied in all of them. Stimulated secretion was assessed in two standard pharmacologic tests, spontaneous one was examined during the first 3 h of night sleep. Analysis of the results showed an irregular pattern of growth hormone secretion. Disorders of the hormone secretion of the neurosecretory dysfunction type with a partial deficit of growth hormone were revealed in the majority (20 out of 32) patients, which may be the cause of growth retardation. In twelve patients the levels of both stimulated and spontaneous secretion were normal.

Л. А. Тарская, А. Н. Прытков, В. И. Трубников, Р. С. Патютко, Э. П. Касаткина, С. И. Козлова

КЛИНИКО-КАРИОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА

Российская медицинская академия последипломого образования, Москва

По данным исследователей разных стран, частота хромосомных аномалий у человека достаточно велика и составляет суммарно примерно 1 случай на 170 новорожденных [2]. Более половины этих аномалий связаны с нарушениями половых хромосом. Среди них значительный удельный вес составляет синдром Шерешевского — Тернера, который характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений и разными вариантами хромосомных нарушений [1, 3, 10].

Такой клинический и цитогенетический полиморфизм затрудняет точную и своевременную диагностику синдрома Шерешевского — Тернера. Молекулярно-цитогенетические технологии, появившиеся в последние годы, расширили возможности для объяснения клинического полиморфизма этого синдрома благодаря созданию генетических карт половых хромосом [4, 7, 9].

В настоящем исследовании мы предприняли попытку проанализировать спектр клинических проявлений при синдроме Шерешевского — Тернера и сопоставить его с кариотипической вариабельностью.

Материалы и методы

Обследовано 82 больных с синдромом Шерешевского — Тернера. Регистрация больных осуществлялась по обращаемости в научно-поликлиническое отделение Института клинической генетики МГНЦ РАМН с 1990 по 1994 г.

При обследовании на всех больных заполняли стандартную карту фенотипа по 15 признакам (табл. 1). Изучали в основном фенотипические признаки с альтернативным проявлением, количественные признаки для однородности сравнений были разделены на альтернативные группы, например нормальный и низкий рост, и т. п.

При проведении настоящего исследования применяли клинико-генеалогический метод, цитогенетические методы с диф-

ференциальным окрашиванием (G-окраска). При статистической обработке данных были использованы стандартные статистические методы (средние и вариационные статистики), а также методы многомерного статистического анализа на основе пакета прикладных программ для ЭВМ, разработанного В. И. Трубниковым (1993 г.).

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования была проанализирована частота встречаемости 15 фенотипических признаков среди всех больных с синдромом Шерешевского — Тернера (см. табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, основными признаками (встречающимися с частотой более 50%) являются низкий рост, щитовидная грудная клетка, первичная аменорея, гипоплазия грудных желез и скудное вторичное оволосение.

Из сопутствующих соматических аномалий наиболее часто встречались короткая шея, шейный птеригиум, низкий уровень роста волос на шее, высокое небо, брадидактилия, гипоплазия ногтей, cibitus valgus, частота встречаемости которых варьирует от 20 до 45%. Всего среди 82 больных с синдромом Шерешевского — Тернера встретилось 15 цитогенетических вариантов нарушений кариотипа. Причем основной удельный вес (80%) составляли различные структурные аномалии.

Мы провели сравнительный анализ распределения признаков в группах с разными вариантами нарушений кариотипа с целью возможного уточнения клинических критериев диагностики. Для этого больных с синдромом Шерешевского — Тернера по характеру кариотипа разделили на 3 группы: 1-я — 24 больных с моносомией 45,X, 2-я — 8 больных с мозаицизмом, характеризующимся количественными перестройками (45,X/46,XX и 45,X/46,XX/47,XXX), 3-я — 50 больных со структурными аномалиями X-хромосомы, в том числе с мозаицизмом [46,X, i (Xq); 46,X,del(X); 45,X+mar; 45,X/46,X,i (Xq); 46,X,idic (X)/47,X,idic (X); 46,XX/46/46,X,i (Xq); 45,X/46,X,r (X); 45,X/46,X,r(X)/46,X,Xq; 45,X/46,X, del (Xq); 45,X/46,X,dicder (X); 45,X/46,X+mar; 45,X/46,X, idic (Xq)].

Как видно из приведенных данных, моносомия 45,X составляет 29,27% среди всех больных с синдромом Шерешевского — Тернера.

Анализ распределения 15 фенотипических признаков в группе больных с синдромом Шерешевского — Тернера представлен в табл. 2.

Статистически достоверные различия между группами были обнаружены по 9 признакам фенотипа из 15 изученных.

Низкий рост был характерен для большинства больных 1-й (95,8%) и 3-й (100%) групп и реже встречался во 2-й группе (62,5%).

Таблица 1

Распределение частоты фенотипических признаков у больных с синдромом Шерешевского—Тернера

Признак	Число больных	
	абс	%
Низкий рост	78	95
Щитовидная грудная клетка	47	57,3
Короткая шея	35	42,7
Шейный птеригиум	17	20,7
Низкий уровень роста волос	17	20,7
Высокое небо	21	25,6
Эпикант	12	14,6
Брахидактилия	21	25,6
Гипоплазия ногтей	31	37,8
Cubitus valgus	18	22
Снижение интеллекта	10	12,2
Аномалия почек	6	7,3
Первичная аменорея	42	84
Гипоплазия грудных желез	42	84
Скудное вторичное оволосение	38	76

Распределение частоты фенотипических признаков при разных вариантах кариотипа у больных с синдромом Шерешевского—Тернера

Признак	Группа больных						Достоверность различий	
	1-я		2-я		3-я		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Низкий рост	23	95,8	5	62,5	50	100	14,17	<0,01
Щитовидная грудная клетка	13	57,2	3	37,5	31	62	1,84	
Короткая шея	16	66,7	2	25	17	34	8,20	<0,05
Шейный птеригиум	11	45,8	1	12,5	5	10	13,04	<0,01
Низкий уровень роста волос	8	33,3	0		9	18	4,64	
Высокое небо	6	25	0		15	30	3,27	
Эпикант	8	33,3	0		4	8	9,86	<0,01
Брахидактилия	7	29,2	2	25	12	24	0,23	
Гипоплазия ногтей	12	50	0		19	38	6,37	<0,05
Снижение интеллекта	1	4,2	0		9	18	4,14	
Cubitus valgus	6	25	0		12	24	2,01	
Аномалия почек	1	4,2	0		5	10	1,5	
Первичная аменорея	12	92,3	3	50	27	87	6,06	<0,05
Гипоплазия грудных желез	12	92,3	3	50	27	87	6,06	<0,05
Скудное вторичное оволосение	11	92,3	1	16,6	26	84	13,16	<0,01

Укорочение шеи также реже отмечалось в группе больных с мозаичным кариотипом, сопровождающимся количественными перестройками (25%), и наиболее часто проявлялось при "чистой" форме (45,X).

Шейный птеригиум приблизительно с одинаковой частотой встречался во 2-й и 3-й группах (12,5 и 10% соответственно) и примерно в 4 раза чаще — в 1-й группе (45,8%).

Эпикант практически не отмечен во 2-й группе, с небольшой частотой (8%) встречался в 3-й группе и отмечался у 1/3 (33,3%) больных 1-й группы.

Гипоплазия ногтей чаще встречалась в 1-й группе (50%), несколько реже — в 3-й (38%) и не наблюдалась во 2-й группе.

Первичная аменорея также чаще наблюдалась в 1-й (92,3%) и в 3-й (87,1%) группе по сравнению со 2-й (50%).

Аналогичным образом распределялись по группам такие признаки, как гипоплазия грудных желез и скудное вторичное оволосение. Эти признаки чаще встречались в 1-й и 3-й группах по сравнению со 2-й.

Таким образом, суммарный анализ данных по всем признакам позволяет сделать вывод о том, что наименее нагруженной патологическими признаками является 2-я группа (мозаицизм с наличием нормального клона 46,XX). Очевидно, наличие нормального клона клеток частично компенсирует клинические проявления большинства изучаемых признаков синдрома.

1-я (моносомия 45,X) и 3-я (структурные аномалии X-хромосомы, в том числе с мозаицизмом) группы имеют менее выраженные клинические различия и в значительной части случаев распределения фенотипических признаков носят сходный характер. Аналогичные данные приводят ряд авторов [3, 6]. Недостаток материала X-хромосомы в кариотипе (при отсутствии нормального клона), очевидно, приводит к более выраженным клиническим проявлениям синдрома Шерешевского—Тернера.

Можно отметить, что 3-я группа по общей оценке нагруженности признаками занимает как

бы промежуточное положение между 1-й и 2-й, но в то же время характеризуется большей вариабельностью по сравнению с ними.

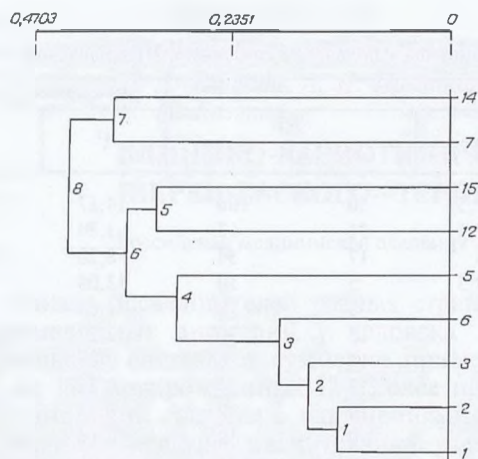
Кроме того, мы провели многомерный статистический (кластерный) анализ матрицы обобщенных фенотипических признаков для определения расстояний между 5 группами с разными вариантами кариотипа: 1-я 46,X,i (Xq); 2-я — 45,X/46,X,i (Xq); 3-я — 45,X/46,X,r(X); 4-я — 45,X/46,XX; 5-я — 45,X/46,X,idic(X).

При попарном сравнении частот встречаемости между группами наиболее существенные и часто встречающиеся различия затрагивали гипоплазию ногтей. Этот признак достоверно чаще встречался в 5-й группе по сравнению с 1-й ($p < 0,05$); в 3-й и 4-й группах ($p < 0,01$). По-видимому, наличие idic(X) связано с нарушениями развития тканей мезодермального происхождения, костей, соединительной ткани и соматических клеток гонад. По данным [3], частота этого признака (гипоплазия ногтей) также оказалась выше у больных с указанным кариотипом, чем с моносомией X.

Кроме того, обнаружены тенденции на границе статистической достоверности к большей частоте cubitus valgus в 1-й группе по сравнению с 3-й и отставание в росте в 1-й группе по сравнению с 4-й. Последнее, возможно, связано с утратой Xq.

Из 15 вариантов кариотипа для кластерного анализа матрицы обобщенных фенотипических расстояний были отобраны 9, так как остальные были у единичных больных. Кластерный анализ позволил объединить в относительно близкий кластер 4 группы (см. рисунок) — кластер с уровнем объединения 0,18: 1, 2, 3-ю группы, которые соответствуют кариотипам, 1 — 46,X,i (Xq); 2 — 45,X/46,X, i(X); 3 — 45,X/46,X,r(X); 6 — 46,X, del(Xq).

Связи остальных групп выражены слабее. Их кариотипы на дендрограмме соответствуют: 5 — 45,X/46,XX; 7 — 45,X/46,X,del(X); 12 — 45,X/46,X, idic(X); 14 — 45,X/46,XY; 15 — 45,X/46,X+mar.



Кластерный анализ матрицы обобщенных расстояний между группами больных с разными вариантами кариотипа.

Наиболее фенотипически близкими оказались варианты кариотипов с утратой части материалов X-хромосомы (разные варианты делеций).

В литературе имеются предположительные данные о локализации некоторых локусов, детерминирующих тернеровский фенотип в области Xcen-pil, обозначенный как критический регион по данному синдрому [8]. Также на Y-хромосоме обнаружен критический регион, ассоциирующийся с некоторыми признаками синдрома Шерешевского — Тернера (cubitus valgus, щитовидная грудная клетка, короткие 4 метакarpальные кости), локализованный на Yp subintervals 5A—5I [5].

Прогресс в совместном использовании классических цитогенетических и современных молекулярно-генетических методов позволяет надеяться на выявление роли отдельных регионов половых хромосом в объяснении широкого полиморфизма синдрома Шерешевского — Тернера и происхождении отдельных клинических симптомов.

Выводы

1. Среди всех больных с синдромом Шерешевского — Тернера моносомия X отмечена у 29,27%, у остальных выявлены различные варианты нару-

шения кариотипа (структурные аномалии X-хромосомы, в том числе с мозаицизмом).

2. Наименее нагруженной патологическими признаками является 2-я группа больных (мозаицизм с наличием нормального клона 46,XX).

3. 3-я группа больных (структурные аномалии X-хромосомы) по общей оценке нагруженности признаками занимает как бы промежуточное положение между 1-й (моносомия 45,X) и 2-й группами, но в то же время характеризуется большей вариабельностью по сравнению с ними.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давиденкова Е. Ф., Верлинская Д. К., Тысячнюк С. Ф. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом. — Л., 1973.
2. Кулешов Н. П. Частота возникновения и судьба хромосомных аномалий у человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979.
3. Ferguson-Smith M. A. // Semin. Dev. Biol. — 1991. — Vol. 2. — P. 265—276.
4. Foote S., Vollrath D., Hilton A., Page D. C. // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 60—66.
5. McElreavey K., Viliam E., Abbas N. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 3368—3372.
6. Ogata T., Matsuo N. // Hum. Genet. — 1993. — Vol. 91. — P. 551—562.
7. Schlessinger D., Mandel J. L., Monaco A. P. et al. // Cytogenet. Cell Genet. — 1993. — Vol. 64. — P. 147—194.
8. Therman E., Susman B. // Hum. Genet. — 1990. — Vol. 85. — P. 175—183.
9. Vollrath D., Foote S., Hilton A., Brown L. G. // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 52—59.
10. Wyss D., DeLozier C. D., Daniell L., Engel E. // Clin. Genet. — 1982. — Vol. 21. — P. 145—159.

Поступила 15.08.95

L.A. Tarskaya, A.N. Prytkov, V.I. Trubnikov, R.S. Patyutko, E.P. Kasatkina, S.I. Kozlova - CLINICAL AND KARYOTYPICAL CHARACTERISTICS OF THE SHERESHEVSKY-TURNER SYNDROME

Summary. The incidence of 15 phenotypical signs was analyzed in 82 patients with the Shereshevsky-Turner syndrome. The minimal diagnostic signs occurring with at least 50% incidence have been singled out. Comparative analysis of the distribution of clinical signs in groups with different variants of karyotype disorders showed that the group of patients with the mosaic karyotype (45,X/46,XX) was the least loaded with pathological signs. Groups with karyotype 45,X and structural disorders are similar in the distribution of phenotypical signs. Multidimensional statistical cluster analysis of the matrix of summary phenotypical distances was carried out and a cluster singled out which permitted unification of 4 groups of patients with different karyotype disorders. The results are compared with published data of molecular cytogenetic studies.

© Л. Н. САМСОНОВА, 1996

УДК 616-007-055.9-079.4

Л. Н. Самсонова

ТЕСТ С ХОРИОНИЧЕСКИМ ГОНАДОТРОПИНОМ В ДИАГНОСТИКЕ ВАРИАНТОВ ГЕРМАФРОДИТИЗМА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВРОЖДЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ БИОСИНТЕЗА ТЕСТОСТЕРОНА

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

Наиболее актуальной проблемой гермафродитизма во все времена была проблема реабилитации больного в обществе [1, 6]. Своевременное уточнение варианта гермафродитизма — одно из основных условий высокого уровня реабилитации данной группы больных [1, 6]. До настояще-

го времени вопрос дифференциальной диагностики этих заболеваний представляет значительные трудности в силу многообразия форм патологии, сложности и высокой себестоимости методов обследования этой группы больных [1, 3, 6].

К редким причинам гермафродитизма относят врожденные нарушения биосинтеза тестостерона (Т), обусловленные дефектом одной и 5 ферментных систем (20,22-десмолазы, 3 β -дегидрогеназы, 17 α -гидроксилазы, 17 β -дегидрогеназы, 17,20-лиазы), участвующих в синтезе Т в надпочечниках и гонадах [1, 2, 6, 7]. Уточнить функциональное состояние гонад, возможный уровень ферментного дефекта и тем самым нозологическую форму заболевания и целесообразный пол воспитания у больных с этими вариантами ложного мужского гермафродитизма (ЛМГ) позволяет тест с хорионическим гонадотропином (ХГ) [1–6]. В основе теста лежит определение базальных и стимулированных ХГ сывороточных уровней Т и его предшественников (дегидроэпиандростерона, андростендиона, андростендиола), образующихся проксимально от энзимного блока [1–6]. Однако следует отметить, что до настоящего времени универсальной, общепринятой методики проведения теста с ХГ нет. Используются различные модификации теста, различающиеся дозой препарата (50–5000 ЕД), числом инъекций (1–7) и частотой их введения (ежедневно, через день, 2 раза в неделю) [1, 3, 4]. Практически отсутствуют данные о степени информативности различных модификаций данного теста или они противоречивы [1, 3, 4].

Это определило цель настоящей работы — поиск оптимальной модификации теста с ХГ, позволяющей своевременно уточнить функциональное состояние гонад и тем самым использовать тест с ХГ в диагностике вариантов гермафродитизма, обусловленных нарушениями биосинтеза Т. С этой целью у больных с подозрением на врожденные нарушения биосинтеза Т проводили сравнительный анализ результатов 3-дневного и 3-недельного теста с ХГ.

Материалы и методы

Обследовано 18 больных (1-я группа) в возрасте от 10 мес до 10 лет, у которых результаты предварительного обследования не позволили исключить варианты ЛМГ, обусловленные нарушением биосинтеза Т. Все больные имели смешанное строение наружных гениталий, кариотип 46, XY, гонады и внутренние гениталии мужского типа, нормальные (по данным УЗИ) размеры надпочечников.

2-ю (контрольную) группу составили 13 мальчиков в возрасте от 6 до 15 лет, имевших мужское строение гениталий, I стадию полового развития по Таннеру, нормальную функцию яичек, подтвержденную положительным результатом 1-дневного теста с ХГ.

Тест с ХГ проводили в двух модификациях: 3-дневной и 3-недельной с определением базального и стимулированного ХГ сывороточного уровня Т. Сбор образцов крови проводили путем пункции локтевой вены утром натощак до и через 24 ч после последней инъекции ХГ, который в первом случае вводили ежедневно в течение 3 дней по 2000 ЕД внутримышечно, во втором случае — 2 раза в неделю в течение 3 нед в той же разовой дозе. Образцы крови центрифугировали, полученную сыворотку замораживали и хранили при –20°C до проведения исследования, которое осуществляли радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов "Sea-Ire-Sorin" (Франция). Проба оценивалась по отношению стимулированного ХГ сывороточного уровня Т к базальному и считалась положительной, т. е. исключала энзимный блок в биосинтезе Т, если это отношение было больше 2 [1, 4].

Статистическую оценку результатов исследования проводили с помощью метода вариационной статистики с оценкой достоверности различий средних величин по критерию t Стьюдента.

Таблица 1
Показатели 3-дневного теста с ХГ

Группа больных	Сывороточный уровень Т, нмоль/л ($M \pm m$)	
	базальный	стимулированный ХГ
Подгруппа 1a ($n = 15$)	$0,83 \pm 0,20$	$8,03 \pm 1,50^{***}$
Подгруппа 1б ($n = 3$)	$1,81 \pm 0,68$	$2,86 \pm 1,60$
2-я ($n = 9$)	$0,84 \pm 0,25$	$9,36 \pm 2,2^{**}$
$P_{1a-1б}$		$< 0,05$
$P_{1б-2}$		$< 0,05$
P_{1a-2}		$> 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочки — достоверность различий средних значений базального и стимулированного ХГ сывороточного уровня Т: одна — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

Результаты и их обсуждение

Свое исследование мы начали с проведения наиболее простого и доступного практическому здравоохранению 3-дневного теста с ХГ. Проведенное исследование показало, что у 15 из наблюдаемых нами больных 1-й группы результат 3-дневного теста с ХГ был положительным. Среднее значение стимулированного ХГ сывороточного уровня Т ($8,03 \pm 1,5$ нмоль/л) более чем в 9 раз превышало среднее значение базального уровня Т ($0,83 \pm 0,2$ нмоль/л; $p < 0,001$). В то же время у 3 больных результат теста был отрицательным: среднее значение стимулированного ХГ сывороточного уровня Т ($2,86 \pm 1,6$ нмоль/л) превышало среднее значение базального уровня Т ($1,81 \pm 0,68$ нмоль/л) менее чем в 1,6 раза. В зависимости от полученных результатов наблюдаемые нами больные 1-й группы ($n = 18$) были разделены на 2 подгруппы: больные, имевшие положительный (подгруппа 1a; $n = 15$) и отрицательный (подгруппа 1б; $n = 3$) результат теста. При сопоставлении полученных результатов с результатами 2-й (контрольной) группы ($n = 9$) выявлено достоверное различие в средних значениях стимулированного ХГ сывороточного уровня Т у больных подгруппы 1б и 2-й группы, подгруппы 1a и 1б. В то же время у больных подгруппы 1a и 2-й группы статистически значимой разницы в показателях не обнаружено (табл. 1). Подобный характер ответа гонад на 3-дневную стимуляцию ХГ свидетельствовал о нормальной функции яичек и исключал энзимный блок в биосинтезе Т у больных подгруппы 1a. Таким образом, результаты 3-дневного теста с ХГ позволили нам исключить нарушения биосинтеза Т как возможную причину гермафродитизма у больных подгруппы 1a и выявили необходимость проведения исследования базальных и стимулированных ХГ сывороточных уровней предшественников Т у больных подгруппы 1б.

При анализе результатов 3-недельного теста с ХГ мы получили иные данные. У всех наблюдаемых нами больных 1-й группы ($n = 18$) результат 3-недельного теста с ХГ был положительным. Среднее значение стимулированного ХГ сывороточного уровня Т ($13,2 \pm 3,2$ нмоль/д) более чем в 12 раз превышало среднее значение базального уровня Т ($1,06 \pm 0,18$ нмоль/л; $p < 0,01$). При сопоставлении полученных результатов с результа-

Таблица 2

Показатели 3-недельного теста с ХГ

Группа больных	Сывороточный уровень Т, нмоль/л ($M \pm m$)	
	базальный	стимулированный ХГ
1-я ($n = 18$)	$1,06 \pm 0,18$	$13,2 \pm 3,2^{**}$
2-я ($n = 4$)	$1,26 \pm 0,35$	$15,49 \pm 4,0^*$

тами 2-й (контрольной) группы ($n = 4$) статистически значимой разницы в показателях не выявлено (табл. 2). Подобный характер ответа гонад на 3-недельную стимуляцию ХГ свидетельствовал о нормальной функции яичек и исключал энзимный блок в биосинтезе Т у всех наблюдаемых нами больных. Таким образом, результаты 3-недельного теста с ХГ позволили нам исключить нарушения биосинтеза Т как возможную причину гермафродитизма у всех наблюдаемых нами больных и отказаться от проведения дорогостоящего исследования базальных и стимулированных ХГ сывороточных уровней предшественников Т у больных подгруппы 1б.

К параметрам диагностической ценности 3-дневного теста мы отнесли чувствительность метода. При сопоставлении результатов 3-дневного и 3-недельного тестов с ХГ чувствительность первого составила 83%, при этом статистически значимой разницы в показателях не выявлено. Все изложенное выше позволяет рекомендовать данный тест в качестве скринирующего метода в диагностике вариантов гермафродитизма, обусловленных нарушениями биосинтеза Т. Отрицательный результат данного теста диктует необходимость проведения наиболее информативного 3-недельного теста с ХГ, и только отрицательный результат последнего требует проведения исследования базальных и стимулированных ХГ сывороточных уровней предшественников Т.

Выводы

1. 3-Дневный тест с ХГ имеет удовлетворительную диагностическую ценность в оценке функционального состояния гонад у больных с ЛМГ, что позволяет использовать данный тест в качестве скринингового исследования в диагностике вариантов гермафродитизма, обусловленных нарушениями биосинтеза Т.

2. 3-Недельный тест с ХГ обладает высокой диагностической ценностью в оценке функционального состояния гонад у больных с ЛМГ, что позволяет использовать данный тест в диагностике вариантов гермафродитизма, обусловленных нарушениями биосинтеза Т, у больных с отрицательными результатами 3-дневного теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и лечение гермафродитизма. — М., 1992.
2. Forest M. G. // Indian J. Pediatr. — 1992. — Vol. 59. — P. 501—514.
3. Forest M. G. // Ibid. — P. 475—485.
4. Hughes I. A. Handbook of Endocrine Tests in Children. — Bristol, 1986.
5. Hughes I. A., Williams D. M., Batch J. A., Patterson M. N. // Horm. Res. — 1992. — Vol. 38. — P. 77—81.
6. Rohatgi M. // Indian J. Pediatr. — 1992. — Vol. 59. — P. 523—530.
7. Zachmann M. // Eur. J. Pediatr. — 1993. — Vol. 152. — P. 58—61.

Поступила 02.11.95

L.N. Samsonova - CHORIONIC GONADOTROPIN TEST IN THE DIAGNOSIS OF HERMAPHRODITISM VARIANTS CAUSED BY CONGENITAL DISORDERS OF TESTOSTERONE BIOSYNTHESIS

Summary. The study is devoted to search for the optimal modification of chorionic gonadotropin test which permits timely assessment of the function of gonads and, hence, diagnose the variants of hermaphroditism caused by disordered biosynthesis of testosterone. Two modifications of the test: three-day and two-week with measurements of basal and stimulated testosterone levels in the serum were used in 18 patients aged 10 months to 10 years. Both modifications were diagnostically valuable in assessing the function of the gonads in patients with male pseudohermaphroditism. However, the three-day test with its 83% sensitivity may be used only as a screening method in the diagnosis of the above condition.

♦ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-003.826-06:616.441]-036.1

М. Э. Бронштейн, Г. А. Мельниченко, А. И. Бухман, Т. А. Старостина, О. Л. Иванов, В. С. Пронин, М. Г. Павлова, А. Н. Оранская

СЛУЧАЙ ГИСТИОЦИТОЗА X (БОЛЕЗНИ ХЕНДА — ШЮЛЛЕРА — КРИСЧЕНА) С ПОРАЖЕНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва; кафедры эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов), акушерства и гинекологии (зав. Н. М. Побединский) и кожных болезней (зав. О. Л. Иванов) ММА им. И. М. Сеченова

Гистиоцитоз X, являющийся редким заболеванием, объединяет 3 родственных, но различных по клиническому проявлению, течению и прогнозу синдрома: эозинофильную гранулему (болезнь Таратынова), болезнь (синдром) Хенда — Шюллера — Крисчена и болезнь (синдром) Леттерера — Сиве. Клиническая картина болезни Хенда — Шюллера — Крисчена

впервые описана Хендом в 1893 г., затем Шюллером в 1915 г. и Крисченом в 1920 г. Термин "гистиоцитоз X" впервые предложен в 1953 г. Лихтенштейном [4], который объединил под этим названием все 3 вышеупомянутых заболевания на основании сходства клинической картины, возможности взаимного перехода из одного состояния в другое и типичных морфоло-

гических проявлений, заключающихся в пролиферации гистиоцитов и накоплении в их цитоплазме различных липидов [1]. В 1965 г. эта концепция была подтверждена обнаружением при всех трех заболеваниях особых пенталаминарных маркеров в цитоплазме гистиоцитов, выявляющихся в клетках Лангерганса (отсюда название этих включений — "гранулы клеток Лангерганса") [4, 7], происхождение и биологическое значение которых остается неясным. Гистиоциты не имеют признаков атипизма, хотя и инфильтрируют множество органов и тканей, сохраняют свои нормальные свойства. Гистиоцитарная пролиферация может развиваться в различных органах и тканях, вызывая в них соответствующие функциональные и морфологические изменения [5].

Болезнь (синдром) Хенда — Шюллера — Крисчена является диссеминированной формой гистиоцитоза Х, протекающей обычно хронически [1]. В подавляющем большинстве случаев заболевание начинается в дошкольном и раннем школьном возрасте [8]. Для этой формы характерно наличие в тканях гистиоцитов, являющихся незрелыми макрофагами.

Классической триадой заболевания являются несахарный диабет, экзофтальм и множественные дефекты костей [1, 4—6]. Среди других проявлений описаны генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, легочные инфильтраты, анемия, желтуха, персистирующая галакторея — аменорея, разнообразные кожные изменения [2, 6]. Ни один из признаков болезни не является постоянным [5, 6]. Наличие классической триады указывает на развернутую, далеко зашедшую стадию заболевания.

Мы наблюдали редкий случай болезни Хенда — Шюллера — Крисчена с множественными эндокринными и трофическими нарушениями: несахарным диабетом, вторичной аменореей, поражением щитовидной железы, кожи, вульвы, пародонтозом, деструкцией костей черепа.

Больная Н., 18 лет, находилась в клинике эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова с 29.04.94 по 11.07.94. При поступлении предъявляла жалобы на жажду (выпивала до 12 л жидкости в сутки), полиурию (до 10 л в сутки), значительное увеличение щитовидной железы и боли в области шеи при глотании, повышение температуры (чаще в вечернее время) до субфебрильных цифр, отсутствие менструаций в течение 5 лет, боли в промежности, рези при мочеиспускании, кровоточивость десен, разрушение и расшатывание зубов, головные боли в лобной области и боли в параорбитальной области справа, периодическое повышение АД до 130—140/100 мм рт.ст., периодические отеки голеней и стоп, избыточную массу тела. Из анамнеза известно, что больная родилась от первой беременности, из двойни (имеет сестру-близнеца). Мать и сестра здоровы. Менструации с 12 лет, установились сразу, регулярные, по 3—4 дня через 28—30 дней. С 13 лет — аменорея. С 14 лет отмечаются жажда (выпивала 10—12 л жидкости в сутки), полиурия (до 10 л в сутки), значительное увеличение массы тела (более 10 кг за 1 год). При обследовании клинически диагностирован несахарный диабет, динамического наблюдения, лечения не проводилось. С этого времени наблюдаются жажда, сонливость, периодический субфебрилитет (чаще в вечернее время). По словам больной, отмечалось незначительное увеличение щитовидной железы (II степени?), гормоны щитовидной железы не исследовались. В марте 1994 г. впервые без видимой причины больная отметила резкое увеличение размеров щитовидной железы, появление болей при глотании, чувство жара, повышение температуры до 37,7°C, рези при мочеиспускании, боли в параорбитальной области, а с апреля 1994 г. — язвенный вульвит. При амбулаторном обследовании выявлены повышение СОЭ до 45 мм/ч, выраженная лейкоцитурия. От 04.03.94 Т_{зсв.} — 3,46 пмоль/л (норма 4—8 пмоль/л), Т_{св.} — 9,49 пмоль/л (норма 10—25 пмоль/л), АТ к ТГ — 2,7 отн.ед. (норма 0,85—1,45 пмоль/л). Стационарно обследована в клинике профзаболеваний ММА им. И. М. Сеченова. При УЗИ щитовидной железы выявлены значительное увеличение железы за счет обеих долей, неоднородность структуры с участками уплотнения. У больной заподозрен подострый тиреоидит. Для уточнения диагноза проведен тест Крайля (преднизолон 30 мг/сут с контролем СОЭ через 3 дня), на фоне которого отмечалось снижение СОЭ до 20 мм/ч. Терапия преднизолоном проводилась на фоне антибиотикотерапии клафораном по 2 г/сут в течение 14 дней. Больная была переведена в клинику эндокринологии для дообследования, уточнения диагноза и подбора терапии.

При осмотре: рост 164 см, масса тела 78 кг. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, умеренно влажные, гиперкератоз стоп (рис. 1). Частота дыхания 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно — границы сердца в пределах нормы. Тоны приглушены, ритмичны, шумов нет. АД 130/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 70 в минуту. Язык влажный, не обложен. Глубокая паль-

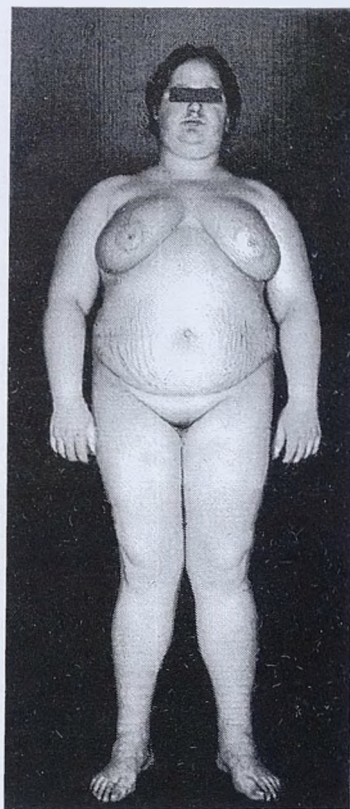


Рис. 1. Внешний вид больной Н., 18 лет, с гистиоцитозом Х (болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена).

пация живота безболезненна. Печень, селезенка не увеличены. Поколачивание по пояснице безболезненно. Стул регулярный. Рези при мочеиспускании. Щитовидная железа IV степени, плотная, малоподвижная, ткань неоднородная, железа при пальпации болезненна, больше в области верхнего полюса правой доли. Глазные симптомы отрицательные. Молочные железы развиты удовлетворительно, при пальпации безболезненны, выделений из сосков нет.

При лабораторных исследованиях выявлено увеличение ТТГ до 19,1 мкМЕ/мл (норма 0—4 мкМЕ/мл), ЛГ до 14,3 нг/мл (норма 0,79—10,26 нг/мл), ФСГ до 8,13 нг/мл (норма 0,7—7,9 нг/мл). В анализе мочи по Зимницкому относительная плотность 1000—1003. При УЗИ органов брюшной полости выявлено умеренное увеличение печени за счет левой доли, селезенка не увеличена. УЗИ щитовидной железы (в ЭНЦ РАМН): щитовидная железа типично расположена; правая доля: 6,1 × 3,7 × 3,0 см; левая доля: 6,4 × 2,5 × 2,7 см; объем железы 56 мл. Структура щитовидной железы диффузно неоднородна, пониженной эхогенности, без объемных образований.

Больной дважды проведена пункция щитовидной железы (в факультетской хирургической клинике и в Институте онкологии им. П. А. Герцена). Сначала материал был расценен цитологами как неспецифический (аутоиммунный?) тиреоидит. Для уточнения диагноза материал консультирован в ЭНЦ РАМН: цитограмма пунктатов из обеих долей и обоих сроков идентична и свидетельствует о наличии тиреоидита, но неясной этиологии. Вместе с тем особенности клеток, инфильтрирующих железу, имеют много общего с особенностями клеточного инфильтрата, наблюдаемыми при болезни Хенда — Шюллера — Крисчена (рис. 2). На рентгенограмме черепа отмечаются небольшое усиление венозного диплоического рисунка в лобном и теменном отделах, утолщение костной пластинки лобной кости; форма и размеры турецкого седла обычные, пазуха основной кости несколько повышенной пневматизации. В теменном отделе выявляется участок деструкции костной ткани, имеющий округлую форму. Контуры указанного дефекта кости в проксимальном отделе четкие, в дистальном менее четкие (рис. 3). Заключение: рентгенологическая картина ретикулоэндотелиоза типа гистиоцитоза или эозинофильной гранулемы. На магнитно-резонансной томограмме головного мозга перивентрикулярно, вокруг базальных отделов III желудочка визуализируется зона неравномерно

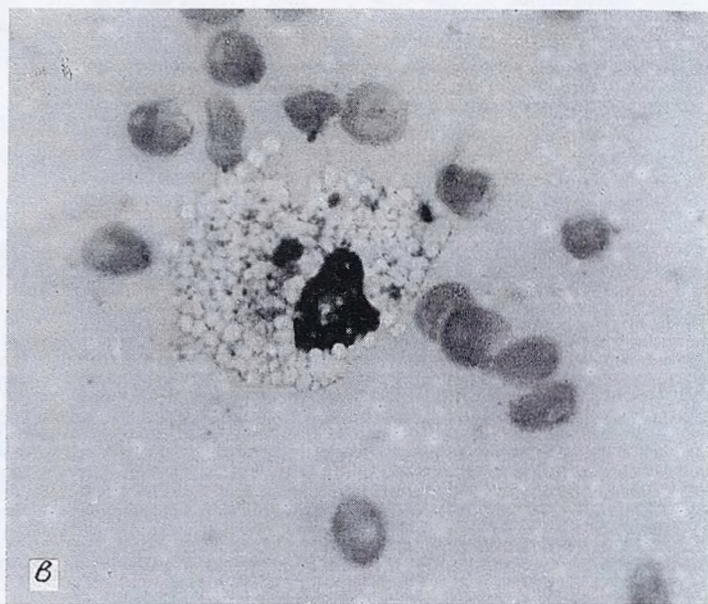
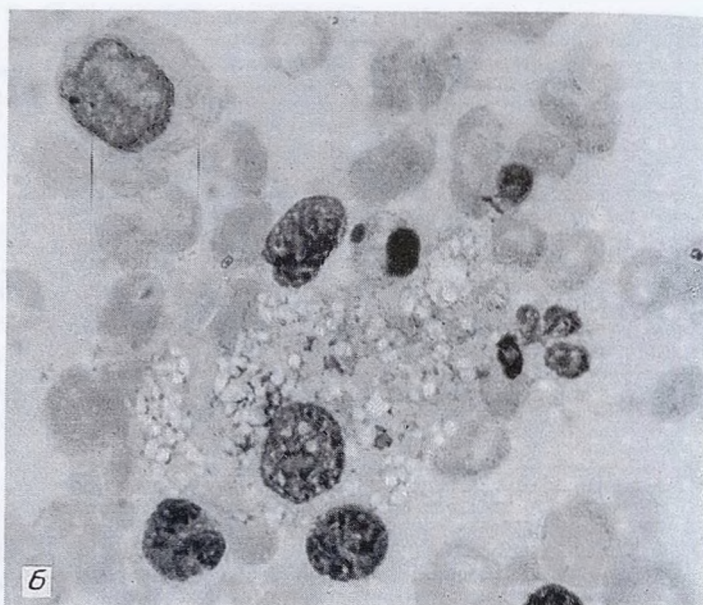
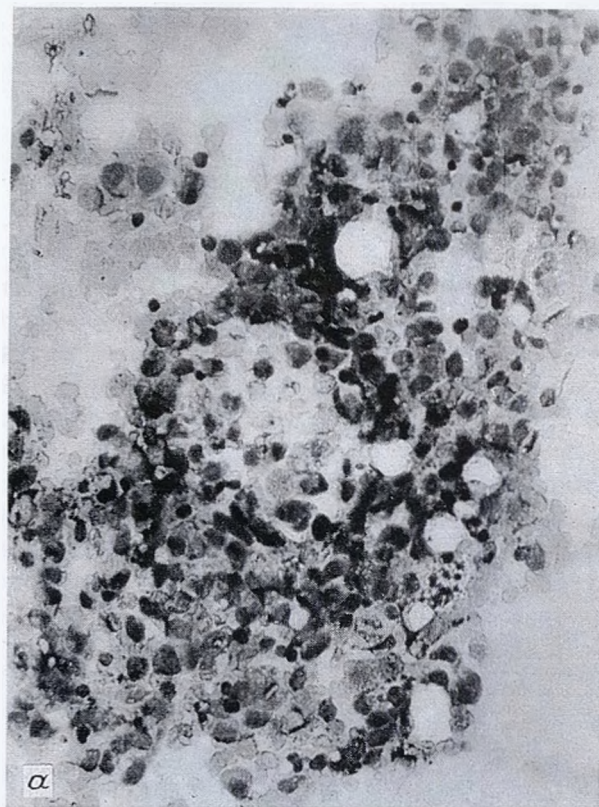


Рис. 2. Цитограмма (пунктаты щитовидной железы) той же больной.

а — обзорный снимок; б, в — группы гистицитов.

сниженного магнитно-резонансного сигнала размером $1,6 \times 0,6$ см. На изображении в сагиттальной проекции выявленная зона прилежит к хиазме. Гипофиз четко дифференцируется, не увеличен, структура его паренхимы гомогенна. Отмечается слабовыраженное расширение боковых желудочков. Смещения срединных структур мозга нет. Умеренно выраженное расширение субарханоидального пространства полушарий мозжечка. Слабовыраженное расширение субарханоидального пространства в проекции лобных и теменных долей. УЗИ органов малого таза (в клинике акушерства и гинекологии ММА им. И. М. Сеченова): матка по средней линии, незначительно смещена влево. Длина матки 26 мм, переднезадний размер 12 мм, ширина 20 мм. Контуры ровные, структура миометрия однородная. М-эхо — 1—2 см. Шейка матки 15×10 мм. Яичники: правый — 18×12 мм, диаметр max fol. 3—4 мм; левый — 11×9 мм, диаметр max fol. 3—4 мм.

Больная консультирована гинекологом (кожа больших губ отечна и гиперемирована, на внутренней их поверхности с обеих сторон на площади $2 \times 2,5$ см имеются изъязвления с некротическим отделяемым, не кровоточащие при дотрагивании), дерматовенерологом (не исключено, что эрозивно-язвенные поражения гениталий являются кожно-слизистым проявлением основного заболевания — гистицитоз Х?). Стоматолог отметил резкую подвижность зубов, обнажение шеек на $1/3$, кровоточивость десен, мягкий зубной налет на всех зубах. Заключение: обострение генерализованного пародонтита III стадии; множественный кариозный процесс. При внешнем осмотре у больной определяются асимметрия лица,

выступающий лоб, низкий рост волос на шее, anomальная форма и расшатывание зубов, вальгус локтевых суставов. Кариотип 46,XX.

Через 3 мес после проведения пункции щитовидной железы у больной появились покраснение кожи на передней поверхности шеи слева от средней линии (место взятия пунктата), боли в этой области, повышение температуры тела до субфебрильной. При осмотре на передней поверхности шеи определялось опухолевидное образование, изменяющее контур шеи, смещающееся при глотании со щитовидной железой. На коже левой средней линии — участок горизонтальной гиперемии 5×1 см с участками размягчения в латеральной части. Диагностирована флегмона передней поверхности шеи, произведено вскрытие флегмоны. При гистологическом исследовании выявлен очаг лизиса ткани с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов, крупных макрофагов с эозинофильной цитоплазмой, пласты крупных гистицитов, нередко с вакуолизированной цитоплазмой.

С апреля больной проводилась терапия преднизолоном в начальной дозе 30 мг/сут, которая через 20 дней была увеличена до 60 мг/сут из-за отсутствия выраженного терапевтического эффекта. В дальнейшем преднизолон был заменен дипрофосом (продолжительный кортикостероидный препарат) по 1 мл внутримышечно 1 раз в 14 дней (всего больная получила 2 инъекции в течение 28 дней), на фоне приема которого отмечено незначительное уменьшение размеров и плотности щитовидной железы. Проводилась также заместительная терапия L-тироксином (100 мг по $1/2$ таблетки утром нато-



Рис. 3. Рентгенограмма черепа (боковая проекция) той же больной.

Дефект костной ткани в теменной области.

шак), адиуретином (по 1 капле в каждую ноздрю на ночь). На фоне проводимой терапии самочувствие больной улучшилось: уменьшились сухость во рту, жажда, полиурия (за сутки выпивает до 3 л жидкости, выделяет 4–5 л), отмечается незначительное уменьшение размеров и плотности щитовидной железы, пальпация щитовидной железы безболезненна. Через 4 мес после начала терапии преднизолоном у больной возобновились менструации. Тем не менее сохраняются периодические головные боли, слабость, быстрая утомляемость, головокружения, периодический субфебрилитет в вечернее время. Больная консультирована в НИИ гематологии РАМН канд. мед. наук Е. А. Лукиной. На основании характерной клинической картины (начало заболевания в препубертатном возрасте, сахарный диабет, вторичная аменорея, генерализованный пародонтит, характерные поражения костей черепа и слизистых, выявление паравентрикулита III желудочка на магнитно-резонансной томографии головы), а также по данным гистологического и цитологического исследований подтвержден диагноз гистиоцитоза Х (болезни Хенда — Шюллера — Крисчена).

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует достаточно редкий вариант гистиоцитоза Х, протекающий с

поражением щитовидной железы. Следует особо подчеркнуть трудности диагностики данного заболевания, в том числе ложноположительный тест Крайля, позволивший изначально предположить у больной полиэтиологический полиэндокринный синдром (подострый тиреоидит, вторичная аменорея, сахарный диабет). И только проведение цитологического и гистологического исследования соответственно пунктатов и биоптатов, в частности щитовидной железы, с последующим повторным анализом клинических данных позволило поставить окончательный диагноз.

В заключение нам хотелось бы остановиться на современных подходах к терапии данной формы гистиоцитоза Х. В соответствии с концепцией об иммунопатологической природе заболевания прежние широко распространенные методы химио- и лучевой терапии [4, 9] в настоящее время считаются опасными в плане усугубления возможного иммунного дефекта. Появилась тенденция предоставлять возможность костным очагам заживать самостоятельно. Использование стимуляторов клеточного иммунитета малоэффективно. Отмечается некоторый положительный эффект от использования циклоsporина А. На начальных стадиях гранулемы в период инфильтрации очагов поражения клетками Лангерганса целесообразно использование глюкокортикоидов [3]. На поздних стадиях гранулемы глюкокортикоиды не показаны в связи с опасностью нарушения репаративных процессов. Наиболее эффективно использование α -интерферона (реаферон, лейкинферон, цитоферон) внутримышечно по 3 000 000 МЕ курсами по 60 000 000–120 000 000 МЕ. Препарат оказывает воздействие на функциональную и пролиферативную активность клеток системы мононуклеарных фагоцитов. α -Интерферон эффективен в сочетании с плазмаферезом, дезагрегантами, витаминами (в частности, витамином Е) [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбей Б. А., Лезвинская Е. М., Попов В. М., Хрулева Н. Л. // Вестн. дерматол. — 1991. — № 10. — С. 49–54.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея-аменорея. — М., 1985. — С. 116–118.
3. Ефременко С. Г., Линчевская Г. А. // Мед. радиол. — 1975. — № 3. — С. 72–75.
4. Каламкьян А. А., Гребенюк В. Н., Зотова Н. Н. и др. // Вестн. дерматол. — 1988. — № 9. — С. 46–50.
5. Кайлаков Л. М. // Клини. мед. — 1985. — № 3. — С. 106–108.
6. Леменева З. Л., Иванов О. Л., Мельниченко Г. А. и др. // Пробл. эндокринол. — 1982. — № 6. — С. 57–58.
7. Лукина Е. А., Кузнецов В. П., Беляев Д. Л. и др. // Тер. арх. — 1993. — № 11. — С. 67–70.
8. Шуцкий Н. В. Справочник по детской дерматовенерологии. — Киев, 1988. — С. 43–46.
9. Lacz F., Czako L., Laszlo F. A. // Endokrinologie. — 1977. — Bd 70, N 3. — S. 331–339.

Поступил 17.08.95

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© И. О. ТОМАШЕВСКИЙ, 1996

УДК 616.441-073.756.5

И. О. Томашевский

НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ИНТРАТИРЕОИДНОГО СТАБИЛЬНОГО ЙОДА В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЛЕКЦИЯ)

Клиническая больница Центральной медико-санитарной части № 119 Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздравмедпроме Российской Федерации, Москва — Химки

Технология неинвазивного определения уровня интратиреоидного стабильного йода (ИСЙ), именуемая рентгенофлюоресцентным анализом или рентгенофлюоресцентным сканированием, начала использоваться с 1968 г. и в настоящее время применяется примерно в 10 радиологических лабораториях разных стран мира как уникальная научно-исследовательская методика. Только в последние годы были преодолены

технические трудности этого способа диагностики и он постепенно становится все более доступным.

С 1974 г. усилиями сотрудников Радиологического научно-го центра РАМН (Обнинск) и клинической больницы Центральной медико-санитарной части № 119 Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздравмедпроме Российской Федерации (Химки) были

Концентрация ИСЙ у лиц с различными заболеваниями ЩЖ ($M \pm m$)

Клинический диагноз	Число обследованных	Исследуемый участок ЩЖ	Усредненная концентрация ИСЙ, мкг/г
Без тиреоидной патологии	70	Доли	380 ± 30
Йоддефицитный ДНЗ	30	»	$300 \pm 30^*$
Спорадический ДНЗ	55	»	$610 \pm 30^*$
ДТЗ, средний тиреотоксикоз	43	»	$200 \pm 30^*$
ДТЗ, тяжелый тиреотоксикоз	30	»	Ниже 50
Тиреотоксикоз, вызванный кордароном	10	»	$980 \pm 150^*$
Легкий первичный гипотиреоз	25	»	$140 \pm 30^*$
Гипотиреоз средней степени	25	»	Ниже 50
АТ	50	»	Ниже 50
Узловой коллоидный зоб	30	Нормальная ткань	400 ± 120
		Пораженная »	470 ± 150
Автономная аденома	30	Нормальная »	$240 \pm 30^*$
		Пораженная »	310 ± 60
Рак ЩЖ	15	Нормальная »	520 ± 70
		Пораженная »	$50 \pm 10^*$
Концентрация ИСЙ в ткани ЩЖ у лиц с различными типами ее новообразований			
Гистологическое заключение	20	Здоровая ткань	390 ± 6
Узловой коллоидно-пролиферативный зоб	20	Пораженная ткань	$850 \pm 9^{**}$
Микрофолликулярная аденома	23	То же	380 ± 20
В-клеточная аденома	14	» »	360 ± 50
Фетальная аденома	16	» »	310 ± 20
Эмбриональная аденома	13	» »	$250 \pm 20^{**}$
Папиллярная карцинома	13	» »	$210 \pm 5^{**}$
Папиллярно-фолликулярная карцинома	15	» »	$190 \pm 9^{**}$
Фолликулярная карцинома	12	» »	$180 \pm 9^{**}$

Примечание. Звездочки — достоверность различий: одна — с лицами без тиреоидной патологии, две — со здоровой тканью.

проведены необходимые научные исследования и созданы анализатор, методика определения уровня ИСЙ и интерпретации получаемых результатов, разрешенные для применения в России как серийные лабораторные технологии. Указанный способ диагностики в течение последних лет успешно применялся в названных учреждениях при обследовании более чем 3000 больных с различными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) и продолжает использоваться в комплексной диагностике тиреоидной патологии.

Цель настоящей лекции состоит в более глубоком ознакомлении врачей-эндокринологов с диагностическими возможностями названного метода.

Технические аспекты неинвазивного определения уровня ИСЙ

Сущность метода неинвазивного определения уровня ИСЙ состоит в оценке концентрации всего йода ЩЖ. Для этого проводят возбуждение характеристического рентгеновского излучения йода облучателем и регистрацию названного излучения специальным воспринимающим устройством. В качестве облучателя используют закрытый изотоп америция-241 или рентгеновскую трубку, в качестве воспринимающего устройства — кремний- или германий-литиевые полупроводниковые детекторы, охлаждаемые жидким азотом, который заливают в них 1 раз в неделю. Облучатели и детектор размещают в анализаторе, имеющем форму шара диаметром 50 мм.

Анализаторы ИСЙ, как правило, крепятся к обычному серийному сканеру и могут использоваться для сканирования ЩЖ без введения радиоактивного йода. Однако полученное изображение зависит от содержания стабильного йода в ЩЖ, поэтому при отдельных ее заболеваниях в связи с низким уровнем этого элемента в тиреоидной ткани (например, при аутоиммунном тиреоидите) визуализировать железу не представляется возможным. В связи с этим метод рентгенофлюоресцентного сканирования не имеет большого клинического значения, тем более что изображение ЩЖ можно получить при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Уникальность рентгенофлюоресцентного анализа состоит в возможности неинвазивно определять концентрацию ИСЙ (в мкг на 1 г ткани) непосредственно в ЩЖ, не вводя в организм обследуемого никаких индикаторов, в том числе и радиоизотопов. При исследовании уровня ИСЙ с использованием описанного метода необходимо учитывать объем органа и глубину его залегания, в противном случае ошибка измерения мо-

жет составить 70%. Нами изобретена методика, позволяющая определять концентрацию ИСЙ в долях ЩЖ с поправкой на их толщину и глубину залегания с использованием 99 различных эталонов органа, имитирующих наиболее часто встречающиеся размеры ЩЖ и покрывающих ее тканей с известной концентрацией стабильного йода. Технология позволяет проводить калибровочные исследования 1 раз на заводе-изготовителе анализаторов ИСЙ и помещать данные в память ЭВМ. При определении уровня ИСЙ поправка в расчеты концентрации ИСЙ вводится автоматически. Разработанная нами методика в отличие от ранее существующих не требует применения УЗИ для определения размеров ЩЖ и покрывающих ее тканей.

Продолжительность исследования с использованием разработанной нами технологии составляет 5—10 мин для определения концентрации ИСЙ и 20—30 мин для сканирования по стабильному йоду.

Основным показателем метода рентгенофлюоресцентного анализа является концентрация йода в долях щитовидной железы (в мкг/г). Наименьшее количество элемента, которое можно определить данной технологией — 50 мкг/г. Ошибка единичного измерения составляет $\pm 17\%$, воспроизводимость результатов исследования — не ниже 90%.

При исследованиях с использованием описанных приборов применяются источники ионизирующего излучения или рентгеновская трубка, поэтому обследуемый подвергается некоторому облучению. Лучевые нагрузки при этом очень невелики и составляют менее 0,5 мЗв на одно исследование, что приблизительно в 10 раз больше, чем облучение при 6-часовом просмотре телепередачи, и в 10 раз меньше, чем при одном флюорографическом обследовании легких. В связи с низкими лучевыми нагрузками метод определения уровня ИСЙ может быть использован при обследовании широкого контингента лиц даже с профилактическими целями, включая детей, беременных и кормящих женщин.

Стоимость приборов для анализа ИСЙ, выпускаемых в России, колеблется от 50 до 100 тыс. американских долларов в зависимости от комплектации сканирующим устройством. Приборы компактны и могут быть размещены в обычной комнате или автобусе. Срок их службы 7—10 лет.

Изменение концентрации ИСЙ при лечении препаратами йода и/или гормонов ЩЖ

Число обследованных	Диагноз, метод и сроки терапии	Концентрация ИСЙ, мкг/г
30	Йододефицитный ДНЗ до лечения После лечения в течение 12 мес по 200 мкг йодида калия в день	300 ± 30 600 ± 100*
55	Спорадический ДНЗ до лечения После лечения в течение 12 мес тиреоксомбом по 1 таблетке в день	610 ± 30 350 ± 30*

Примечание. Звездочка — достоверность различий с концентрацией ИСЙ до лечения.

Основным показателем при рентгенофлюоресцентном исследовании являются концентрации ИСЙ непосредственно в правой и левой долях ЩЖ и ее среднее значение (в мкг/г). 80% стабильного йода ЩЖ входит в состав тиреоидных гормонов и распределяется следующим образом: 17—18% галогена находится в кольце моноидтирозина, 25—42% — дийодтирозина, 25—33% — тироксина (Т₄), 5—8% — трийодтиронина (Т₃) и реверсивного Т₃; 20% ИСЙ состоит из неорганического йода и некоторых органических йодных компонентов.

Таким образом, при неинвазивном определении уровня ИСЙ получаемый показатель на 80% отражает уровень органического стабильного йода, находящегося в ЩЖ в тироглобулине коллоида.

ЩЖ является единственным эндокринным органом, имеющим сложный механизм, позволяющий депонировать в себя йод, а также синтезировать и депонировать йодсодержащие гормоны. При любых патологических состояниях ЩЖ функция депонирования страдает в первую очередь, несмотря на то что компенсаторные механизмы тирочитов могут длительно поддерживать организм в эутиреоидном состоянии.

Уровень ИСЙ не коррелирует с показателями захвата радиоактивного йода или технеция, определяемыми в первые 48 ч после введения, что связано с тем, что эти показатели не отражают функцию депонирования тирочитов. Концентрация ИСЙ также не коррелирует с повышением (тиреотоксикоз) или понижением (гипотиреоз) концентрации тиреоидных гормонов в крови. Эти два патологических состояния могут протекать на фоне как пониженного, так и повышенного содержания йода в ЩЖ.

Следует подчеркнуть, что методика определения стабильного йода непосредственно в ЩЖ обладает высокой чувствительностью (что дает возможность диагностировать тиреоидную патологию на ранних стадиях), но малой специфичностью (что затрудняет проведение дифференциальной диагностики). В связи с этим интерпретация результатов исследования уровня ИСЙ должна проводиться в комплексе с данными других способов диагностики.

Концентрация стабильного йода в ЩЖ у здоровых лиц 25—55 лет в Москве составляет для женщин 380 ± 30 мкг/г, для мужчин 350 ± 30 мкг/г с пределами колебаний от 200 до 550 мкг/г для лиц обоего пола. Эти показатели отражают наличие легкой йодной недостаточности у населения Москвы. Следует подчеркнуть, что для каждого региона в зависимости от обеспечения населения йодом существуют собственные нормативы концентрации ИСЙ, характерные для здорового органа. Так, в США, где поступление йода с пищей составляет 350—1000 мкг/сут, уровень ИСЙ выше, чем в России, и колеблется в пределах 750—1100 мкг/г.

Критической концентрацией ИСЙ для всех регионов является 100 мкг/г. Обнаружение у обследуемого такого или более низкого уровня йода в ЩЖ свидетельствует о наличии тиреоидной патологии (в большинстве случаев это аутоиммунный процесс) и дает основание для более углубленного их обследования и дальнейшего лечения или диспансерного наблюдения за ними.

Диагностическая значимость неинвазивного определения уровня ИСЙ при диффузном нетоксическом зобе (ДНЗ)

ЩЖ считается увеличенной, если ее объем, определяемый по данным УЗИ, больше 18 см³ для женщин и 25 см³ для мужчин. При йододефицитном ДНЗ концентрация галогена составляет от 200 до 300 мкг/г, т. е. несколько ниже, чем в норме (табл. 1). При лечении этого заболевания препаратами йода уровень ИСЙ увеличивается (табл. 2), а объем органа уменьшается.

При спорадическом ДНЗ, выявленном у жителей Москвы, концентрация ИСЙ повышена до 610 ± 30 мкг/г у женщин (см. табл. 1) и до 440 ± 40 мкг/г у мужчин. По-видимому, это связано с генетическим нарушением синтеза гормонов в ЩЖ, в результате которого возникает дефицит свободного тироксина (свТ₄) в крови, в ответ на который повышается уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Следствием стимуляции ТТГ является увеличение как ЩЖ, так и уровня в ней ИСЙ.

Нами установлено, что при ДНЗ концентрация ТТГ и свТ₄ укладывается в пределы нормальных колебаний, хотя достоверно отличается от среднего уровня соответственно свТ₄ в сторону снижения и ТТГ в сторону увеличения по сравнению с показателями у лиц без тиреоидной патологии. Важно подчеркнуть, что это субпороговое повышение уровня ТТГ при ДНЗ вызывает увеличение ЩЖ в 100% случаев, сниже-

ние концентрации йода в моче вследствие повышенного его захвата железой в 92% случаев, увеличение уровня ИСЙ до верхней границы нормы в 27% и выше нее — в 56% случаев.

При лечении ДНЗ L-тироксином в дозе 100 мкг/сут в течение 12 мес уровень ИСЙ снижается до 300—350 мкг/г (см. табл. 2), а объем железы уменьшается на 30—36%. По величине снижения уровня ИСЙ в процессе терапии может проводиться дифференциальная диагностика между ДНЗ и аутоиммунным тиреоидитом (АТ), имитирующим ДНЗ. При АТ концентрация ИСЙ через 3 мес терапии падает ниже 200 мкг/г, в крови обнаруживаются антитела к тироглобулину и микросомальному антигену, а при УЗИ ЩЖ выявляются признаки аутоиммунного процесса.

Диагностическая значимость неинвазивного определения уровня ИСЙ при АТ

Уменьшение концентрации ИСЙ ниже 50 мкг/г (см. табл. 1) позволяет диагностировать АТ с вероятностью не менее 96%. Это объясняется тем, что при классическом варианте этого заболевания возникает деструкция тиреоидных фолликулов с существенным уменьшением или исчезновением коллоида, в котором содержится 80% ИСЙ, входящего в состав тиреоидных гормонов.

При лимфоматозном варианте АТ ткань ЩЖ более сохранена, в связи с чем уровень ИСЙ может быть несколько выше и колебаться в пределах от 50 до 200 мкг/г.

При редком варианте АТ на фоне ДНЗ, морфологическое описание которого было сделано М. Э. Бронштейн в 1991 г., снижение концентрации интратиреоидного йода бывает невозможно уловить. По нашим данным, назначение L-тироксина пациентам с сочетанием ДНЗ и АТ через 3 мес приводит к снижению уровня ИСЙ менее 200 мкг/г у 98% больных. Это связано с уменьшением уровня ТТГ в крови под влиянием вводимого L-тироксина, компенсаторное повышение которого стимулирует депонирование йода в коллоиде ЩЖ.

Диагностическая значимость неинвазивного определения уровня ИСЙ при гипотиреозе

При первичном гипотиреозе, связанном с гипоплазией ЩЖ и снижением количества коллоида в фолликулах, концентрация ИСЙ понижена и колеблется в пределах 50—140 мкг/г (см. табл. 1). Важно подчеркнуть, что не существует корреляции между степенью снижения уровня йода в ЩЖ и выраженностью гипотиреоза. Нередки случаи, когда при концентрации ИСЙ менее 50 мкг/г клинически имеется эутиреоз. Это наблюдается при АТ и у 10% мужчин с пока не известной, по-видимому, генетически детерминированной патологией йодирования тироглобулина.

Диагностическая значимость неинвазивного определения уровня ИСЙ при тиреотоксикозе

У 80% больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) концентрация ИСЙ была менее 50 мкг/г, а у 20% колебалась в пределах 50—200 мкг/г (см. табл. 1), что связано с уменьшением количества тироглобулина в коллоиде фолликулов ЩЖ и повышенным выходом йода в виде йодсодержащих гормонов.

Одним из вариантов тиреотоксикоза является феномен йод-базедов, возникающий при поступлении в организм очень больших количеств йода. Так, при тиреотоксикозе, вызванном лечением кордароном, содержащим 75 мг йода в 1 таблетке, уровень ИСЙ повышается до 980 мкг/г (см. табл. 1).

Диагностическая значимость неинвазивного определения уровня ИСИ при узловом зобе

При узловом зобе неинвазивное определение уровня ИСИ имеет большое значение. Анализ ИСИ в узловом образовании может быть проведен тогда, когда оно четко пальпируется и диаметр его составляет не менее 8 мм. В этом случае снижение концентрации стабильного йода в очаге поражения менее 200 мкг/г свидетельствует о необходимости биопсии и/или оперативного вмешательства, так как резкое уменьшение уровня ИСИ встречается и при аденомах, и при раке ЩЖ, имеющих неблагоприятный прогноз. Это связано с тем, что в клетках указанных выше образований ЩЖ снижается активность полирибосом (или они полностью отсутствуют, как, например, при злокачественных новообразованиях), синтезирующих тироглобулин, содержащий 80% ИСИ. При коллоидном узловом зобе, имеющем доброкачественное течение, концентрация стабильного йода в очаге поражения составляет 400—850 мкг/г (см. табл. 1).

Следует подчеркнуть, что неинвазивная технология определения уровня ИСИ имеет приоритетное значение при диагно-

стике аутоиммунных процессов и дефицита йода в ЩЖ. Большое значение эта методика приобретет при контроле лечения йодидами и тироксином. В настоящее время разрабатываются подходы к использованию указанного метода для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА, РЕКОМЕНДУЕМАЯ ПО ДАННОМУ ВОПРОСУ

1. Бронштейн М. Э. // Проб. эндокринол. — 1991. — № 2. — С. 6—10.
2. Томашевский И. О., Томашевский Д. И. // Мед. радиол. — 1991. — № 6. — С. 17—20.
3. The Thyroid and Tissues / Eds J. Orgazzi, J. Leclerc, U. Hostalek. — Stuttgart, 1994.
4. X-ray Fluorescent Scanning of the Thyroid / Eds M. H. Jonckheer, F. Deconinck. — Boston, 1983.

Поступила 23.11.95

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© Е. А. ЛЕБЕДЕВА, 1996

УДК 616.379-008.64.07:616.153.96-092.4

Е. А. Лебедева

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Н. И. Вербовая) Самарского государственного медицинского университета

Гликозилирование белков — это неферментативный процесс присоединения глюкозы к аминокетогруппам белка [3, 5], неспецифическая реакция, в которую вовлекаются белки сыворотки крови, структурные белки базальных мембран (коллаген, эластин, тубулин), белки мембран эритроцитов и др. Гликозилирование изменяет физико-химические и физиологические свойства белка. По современным представлениям, гликозилирование является пусковым механизмом в формировании диабетических ангиопатий [1, 7, 15]. На процесс гликозилирования влияют концентрация глюкозы и время экспозиции (наиболее значительно через 20 и более дней после начавшегося повышения концентрации глюкозы крови).

Белки плазмы крови подвергаются интенсивному гликозилированию при сахарном диабете [6, 9]. Сумма гликозилированных белков плазмы называется фруктозамином. Среди них доминирует альбумин, который составляет более 60% от всех сывороточных белков [2].

Реакция гликозилирования может успешно протекать не только в организме, но и в пробирке. Описаны методики гликозилирования сывороточного альбумина человека (САЧ) в термостате при 37°C, где образование фруктозамина наблюдали уже через 7 дней [14]. Гликозилирование может происходить и при инкубации среды, содержащей глюкозу и белок, при 1—2°C [12]. Инкубация САЧ в присутствии глюкозы в опытах *in vitro* позволяет определить степень гликозилирования путем изучения концентрации конечного продукта — фруктозамина.

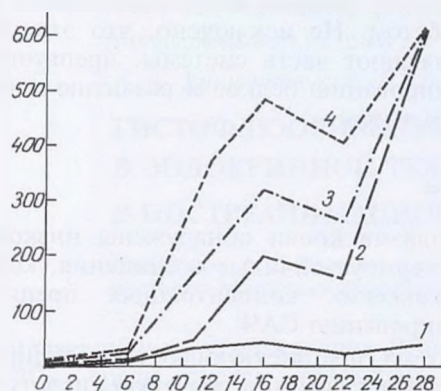
Целью работы было изучение влияния на процесс гликозилирования веществ, содержащихся в нативной плазме крови человека.

Материалы и методы

Содержание фруктозамина в плазме крови или в искусственной среде определяли методом, основанным на способности фруктозамина восстанавливать тетразолий нитросиний в щелочной среде [5]. 0,1 мл исследуемой жидкости вносили в среду, содержащую 57 мкмоль тетразолия нитросинего, и добавляли карбонатный буфер pH 10,35. Смесь инкубировали в течение 10 мин на водяной бане при 37°C, а затем измеряли плотность с помощью фотоэлектроколориметра при длине волны 530 нм. В качестве стандарта были взяты образцы САЧ, которые инкубировали с глюкозой в концентрации 44 ммоль/л в течение 30 дней при 1—2°C. При этом САЧ был полностью гликозилирован, а содержание фруктозамина — максимальным. В качестве исходного реагента был взят САЧ фирмы "Reanal". Из смеси нескольких образцов полностью гликозилированного САЧ были сделаны разведения и построен калибровочный график, который позволял выразить степень гликозилирования белка в микромолях полностью гликозилированного САЧ. График предусматривал, что содержание фруктозамина в нативном неинкубированном САЧ равно нулю.

Среда для инкубации в холодильнике при 1—2°C содержала 1 мл% САЧ, глюкозу в конечной концентрации 44 ммоль/л или в ряде опытов в концентрации 11, 22, 88 ммоль/л. Смесь была приготовлена на фосфатном 0,05 М буфере и находилась в холодильнике. Ее анализировали на содержание фруктозамина на 5, 10, 15 и 20-й день от начала инкубации.

В среду инкубации в отдельных опытах добавляли аминокислоты, мочевину, мочевую кислоту, креатинин в концентрации 10^{-3} М. Вначале проводили скрининговые опыты, позволяющие приблизительно оценить влияние этих соединений на процесс гликозилирования и выбрать из них наиболее эффективные, а затем ставили опыты с большим числом наблюдений для статистической обработки результатов. Сначала для всех изучаемых веществ применяли концентрацию 10^{-3} М, она позволяла сравнительно оценить влияние всех соединений на гликозилирование. Однако в заключительных иссле-



Гликозилирование 5% САЧ при различных концентрациях глюкозы в среде в течение 28 дней.

По оси ординат — концентрация полностью гликозилированного САЧ (в мкмоль/л); по оси абсцисс — время от начала инкубации (в сут.). 1 — концентрация глюкозы 11 ммоль/л, 2 — 22 ммоль/л, 3 — 44 ммоль/л, 4 — 88 ммоль/л.

дованиях были использованы те концентрации, в которых эти вещества находятся в плазме крови.

Результаты и их обсуждение

В I серии опытов изучали гликозилирование САЧ различными концентрациями глюкозы. Из рисунка видно, что при концентрации глюкозы 11 ммоль/л происходит образование незначительного количества полностью гликозилированного САЧ в среде. Концентрации глюкозы 22, 44, 88 ммоль/л к 28-му дню инкубации значительно повышают содержание гликозилированного САЧ, причем чем больше концентрация глюкозы, тем быстрее наступает гликозилирование. Данные отдельных опытов, приведенные на рисунке, позволили судить о выраженности процесса гликозилирования при концентрации глюкозы в среде 44 ммоль/л, которая и была взята в последующих опытах как эталон для дальнейших экспериментов.

Во II серии опытов в среду инкубации, содержащую 5% САЧ и 44 ммоль/л глюкозы, была добавлена плазма крови здорового человека и плазма больного диабетом в стадии декомпенсации заболевания в количестве 50% от объема инкубационной среды. Инкубацию проводили в течение 14 дней в холодильнике.

Из табл. 1 следует, что процесс гликозилирования идет во всех трех пробах по сравнению с инкубированным САЧ. В среде с добавлением к САЧ глюкозы процесс гликозилирования значителен ($273,3 \pm 6,6$ мкмоль/л), в то время как при добавлении плазмы здорового человека величина гликозилирования снижается и составляет лишь $19,0 \pm 1,3$ мкмоль/л ($p_2 < 0,001$), так же, как и при добавлении плазмы больного диабетом — $22,6 \pm 0,57$ мкмоль/л ($p_2 < 0,001$). Таким образом, и плазма здорового человека, и плазма больного диабетом снижают степень гликозилирования, что было показано нами в предыдущей публикации [4].

Для того чтобы выяснить, какие вещества плазмы обладают способностью подавлять гликозилирование САЧ, мы провели термическую обработку плазмы при 100°C в течение 2 мин. Оказалось, что жидкость, отделенная центрифугированием от

коагулированных белков плазмы, способна в такой же степени угнетать гликозилирование САЧ. Так, после 14 дней инкубации образование гликозилированного САЧ в его 5% растворе составило $273 \pm 6,6$ мкмоль/л, в то время как после добавления жидкой части коагулированной плазмы — $13,44 \pm 0,87$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Таким образом, можно предположить, что вещества, подавляющие гликозилирование, не относятся к термолabileм соединениям. Они, очевидно, не могут быть отнесены и к белкам. Мы предположили, что этими соединениями являются низкомолекулярные вещества плазмы, оказывающие конкурентное влияние на реакцию гликозилирования. Хорошо известно, что гликозилирование является следствием взаимодействия глюкозы с аминокислотами аминокислот белка. Не исключено, что такими веществами, конкурентно угнетающими процессы гликозилирования, могут быть соединения, содержащие аминокислотную группу: аминокислоты, мочевины, мочевая кислота, креатинин и др.

Были проведены скрининговые опыты с целью хотя бы ориентировочно выявить соединения, способные в принятой нами концентрации 10^{-3} М вызывать снижение гликозилирования. Были изучены следующие вещества: глутаминовая кислота, лейцин, лизин, гистидин, цистеин, аргинин, а также мочевины, мочевая кислота, креатинин. По результатам ориентировочного исследования 3 соединения обнаружили тенденцию к подавлению процесса гликозилирования. Поэтому в последующем они были более тщательно исследованы в сериях опытов, позволяющих провести статистическую обработку данных. Аргинин статистически достоверно угнетал процесс гликозилирования САЧ — с $151 \pm 18,6$ до $31,3 \pm 7,9$ мкмоль/л ($p < 0,001$), мочевая кислота — до $1,7 \pm 1,7$ мкмоль/л ($p < 0,001$), однако снижение, вызываемое креатинином, было статистически недостоверно.

Таким образом, далеко не все вещества, содержащие аминокислотную группу, способны вызывать снижение гликозилирования, но 2 из них дают статистически достоверный эффект в концентрации 10^{-3} М. В последующем мы изучили действие мочевой кислоты и аргинина на гликозилирование при более низкой концентрации глюкозы (17 ммоль/л), которая часто регистрируется у больных сахарным диабетом (табл. 2).

Таблица 1

Влияние плазмы здорового человека и плазмы больного сахарным диабетом на гликозилирование САЧ при концентрации глюкозы в среде 44 ммоль/л в течение 14 дней

Статистический показатель	Концентрация полностью гликозилированного САЧ (в мкмоль/л) в среде, содержащей			
	САЧ	САЧ и глюкозу	САЧ, глюкозу и плазму здорового человека	САЧ, глюкозу и плазму больного диабетом
$M \pm m$	0	$273,3 \pm 6,6$	$19,0 \pm 1,3$	$22,6 \pm 0,57$
n	9	9	9	9
p_1		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
p_2			$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание. p_1 — достоверность различий со средой, содержащей один САЧ; p_2 — со средой, содержащей один САЧ и глюкозу.

Таблица 2

Влияние мочевой кислоты, креатинина, аргинина в концентрации 10^{-3} М на гликозилирование САЧ при концентрации глюкозы в среде 17 ммоль/л в течение 14 дней

Статистический показатель	Концентрация полностью гликозилированного САЧ (в мкмоль/л)			
	контроль	мочевая кислота	креатинин	аргинин
$M \pm m$	$45,0 \pm 5,88$	$8,25 \pm 6,07$	$33,66 \pm 5,78$	0
n	9	9	9	9
p		<0,001	>0,05	<0,001

При более низкой концентрации глюкозы в крови мочевая кислота и аргинин (но не креатинин) статистически достоверно подавляют процесс гликозилирования, причем аргинин действует даже более сильно, чем мочевая кислота, что отличает данную серию опытов от предыдущей.

Наконец, решено было создать в инкубационной среде такие концентрации всех трех изучаемых нами веществ, которые в норме присутствуют в плазме крови, и выяснить, может ли такая среда тормозить гликозилирование САЧ. Содержание САЧ в среде составило 5%, глюкозы — 17 ммоль/л, аргинина — 3 мг/100 мл, креатинина — 2 мг/100 мл, мочевой кислоты — 10 мг/100 мл.

В контроле на 14-й день инкубации содержание полностью гликозилированного САЧ было $38,8 \pm 5,88$ мкмоль/л, а при инкубации с физиологическими концентрациями всех трех веществ — $12,88 \pm 5,29$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Таким образом, содержащиеся в плазме крови низкомолекулярные соединения — мочевая кислота, аргинин и, возможно, некоторые другие — способны тормозить процесс гликозилирования САЧ при повышении концентрации глюкозы в крови. Не исключено, что аргинин соединяется с глюкозой, такое взаимодействие может быть конкурентным по отношению реакции связывания глюкозы с аминокислотными группами белка. Известно, что аргинин в части своей формулы похож на аминокислоту — вещество, которое известно как эффективный блокатор гликозилирования белка [13, 16]. Аминокислоты не препятствуют образованию первичных продуктов гликозилирования, к которым относится фруктозамин. Аминокислоты блокирует дальнейшее превращение этих соединений, так как образует с ними неактивные комплексы, не способные к дальнейшим модификациям и образованию ковалентных связей между молекулами. Длительное применение аминокислоты препятствует формированию диабетических ангиопатий [8, 10, 11].

Механизм действия мочевой кислоты не совсем ясен. Не исключено, что она может изменить структуру белка так, что аминокислоты становятся менее доступны для соединения с глюкозой.

Очень важно, что аргинин, мочевая кислота и креатинин способны предотвращать гликозилирование в тех концентрациях, в которых они содержатся в плазме крови, и при действии concentra-

ций глюкозы, которые могут наблюдаться у больных диабетом. Не исключено, что эти соединения составляют часть системы, препятствующей гликозилированию белков и развитию диабетических ангиопатий.

Выводы

1. В плазме крови обнаружены низкомолекулярные, термоустойчивые соединения, которые в физиологических концентрациях препятствуют гликозилированию САЧ.

2. Система, препятствующая гликозилированию САЧ, включает аргинин, мочевую кислоту и в небольшой степени креатинин. Возможно и наличие других содержащих аминокислотные соединения, угнетающих процесс гликозилирования белка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
2. Викторова Л. Н., Наводный О. А., Городецкий В. К. // Лаб. дело. — 1990. — № 7. — С. 14–16.
3. Денисенко Т. В. // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 2. — С. 5–10.
4. Лебедева Е. А. // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической фармакологии. — Смоленск, 1994. — С. 70–71.
5. Савитунова О. И., Тумов В. Н. // Клин. лаб. диагност. — 1992. — № 11–12. — С. 22–30.
6. Arbuster D. A. // Clin. Chem. — 1987. — Vol. 33, N 12. — P. 2153–2163.
7. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318, N 20. — P. 1315–1321.
8. Cameron N. E., Cotter M. A. // Diabet. Metab. Rev. — 1994. — Vol. 10, N 3. — P. 189–224.
9. Guthrow C. E., Morris M. A., Day J. B. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1979. — Vol. 76. — P. 4258–4261.
10. Hammes H. P., Uhlmann M., Weis A., Federlin K. // European Association for the Study of Diabetes. Annual Meeting, 29-th: Abstracts. — Istanbul. 1993. — P. A50.
11. Huijberts M. S. P., Wolffenhuttel B. H. R., Grijns F. R. J. // J. Amer. Diabet. Assoc. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 96A.
12. Moldrem J., Robinson P., Wong Z. et al. // Ibid. — P. 4A.
13. Odetti P. R., Borgoglio A., Pascale A. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 39, N 7. — P. 796–802.
14. Tarsio J., Reger L. A., Furcht L. T. // Ibid. — 1988. — Vol. 37, N 5. — P. 532–539.
15. Vlassara H. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13, N 11. — Suppl. 4. — P. 1180–1185.
16. Williamson J. R., Chang K., Ido Y. et al. // Diabet. Metab. — 1990. — Vol. 16, N 4. — P. 369–370.

Поступила 12.07.95

Ye.A. Lebedeva - EFFECT OF BLOOD PLASMA COMPONENTS ON HUMAN SERUM ALBUMIN GLYCOSYLATION

Summary. Glycosylation of human serum albumin (HSA) with ascending glucose concentrations was studied. The incubation medium contained 5% HSA and glucose in concentrations 11, 22, 44, and 88 mmol/liter. The degree of glycosylation was assessed by the end product, fructosamine. A linear correlation between glucose concentration and fructosamine was detected. Addition to incubation medium of human native plasma of a normal subject or diabetic with type I disease (50% of the initial volume) reliably inhibited glycosylation. Thermostable low-molecular substances were identified, which cause a delay of glycosylation: creatinine, uric acid, and arginine. Addition of these compounds in physiological concentrations reliably reduced glycosylation of HSA. Hence, we found the components of blood plasma defense system which prevent the formation of fructosamine in hyperglycemia.

А. А. Кикимбаева, А. П. Андреева, А. Б. Аубакиров, А. Н. Бажанов, А. С. Лебедев

ГИСТОФЛЮОРИМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ИНСУЛИНА В ЭНДОКРИННОЙ ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ¹

ЦНИЛ (зав. А. С. Лебедев) и кафедра гистологии (зав. — проф. А. Н. Бажанов) Акмолинского медицинского института Минздрава Республики Казахстан

По справедливому утверждению В. А. Неговского [10], среди систем организма, принимающих непосредственное участие как в процессе умирания, так и в постреанимационном периоде (ПРП), изменения в нейроэндокринной регуляции приобретают ведущее значение. Во время остановки кровообращения нейроэндокринная регуляторная система испытывает острое кислородное голодание, неизбежно приводящее к глубоким метаболическим, функциональным и структурным нарушениям в деятельности инкреторного аппарата организма. В исследованиях А. В. Волкова [3] выявлена специфика нарушений эндокринного статуса оживленных животных и показано его решающее влияние на исход реанимации. Изучение динамики гормонов в ПРП показало, что, начиная с первых минут после оживления, формируется новый и во многом извращенный гормональный баланс организма [6]. В частности, в крови оживленных крыс резко возрастал уровень глюкогона и инсулина (Ин), определенный радиоиммунологическими методами [6]. Более детальное изучение гормонов поджелудочной железы (ПЖ), осуществленное Е. Н. Сочневой, выявило сложную картину расстройств гомеостаза глюкозы и гормонального равновесия этой железы в ПРП. Уже через 3 ч после реанимации отмечалось достоверное повышение уровня глюкозы в 1,5 раза, глюкагона в 4,3 раза, а Ин в 1,2 раза. Но и в более поздние сроки опыта тенденция к росту указанных параметров углеводного обмена сохранялась [13]. Сложившаяся в экспериментах Е. Н. Сочневой парадоксальная ситуация с одновременным длительным повышением уровня трех основных регуляторов углеводного гомеостаза не укладывается ни в одну из четырех стандартных картин диабета, описанных И. Г. Акмаевым [1], что в свою очередь подтверждает развиваемую им особую форму гипоталамической и бульбарной регуляции деятельности островковых клеток ПЖ [2].

Это обстоятельство и побудило нас обратиться к морфологическому анализу состояния эндокринного аппарата ПЖ крыс в различные сроки ПРП с количественным определением содержания Ин в островковых В-клетках в гистологических срезах железы. До настоящего времени оценка функционального состояния В-клеток по со-

держанию Ин в различных условиях эксперимента проводилась лишь в культурах эндокринной ткани ПЖ [7—9, 14].

Материалы и методы

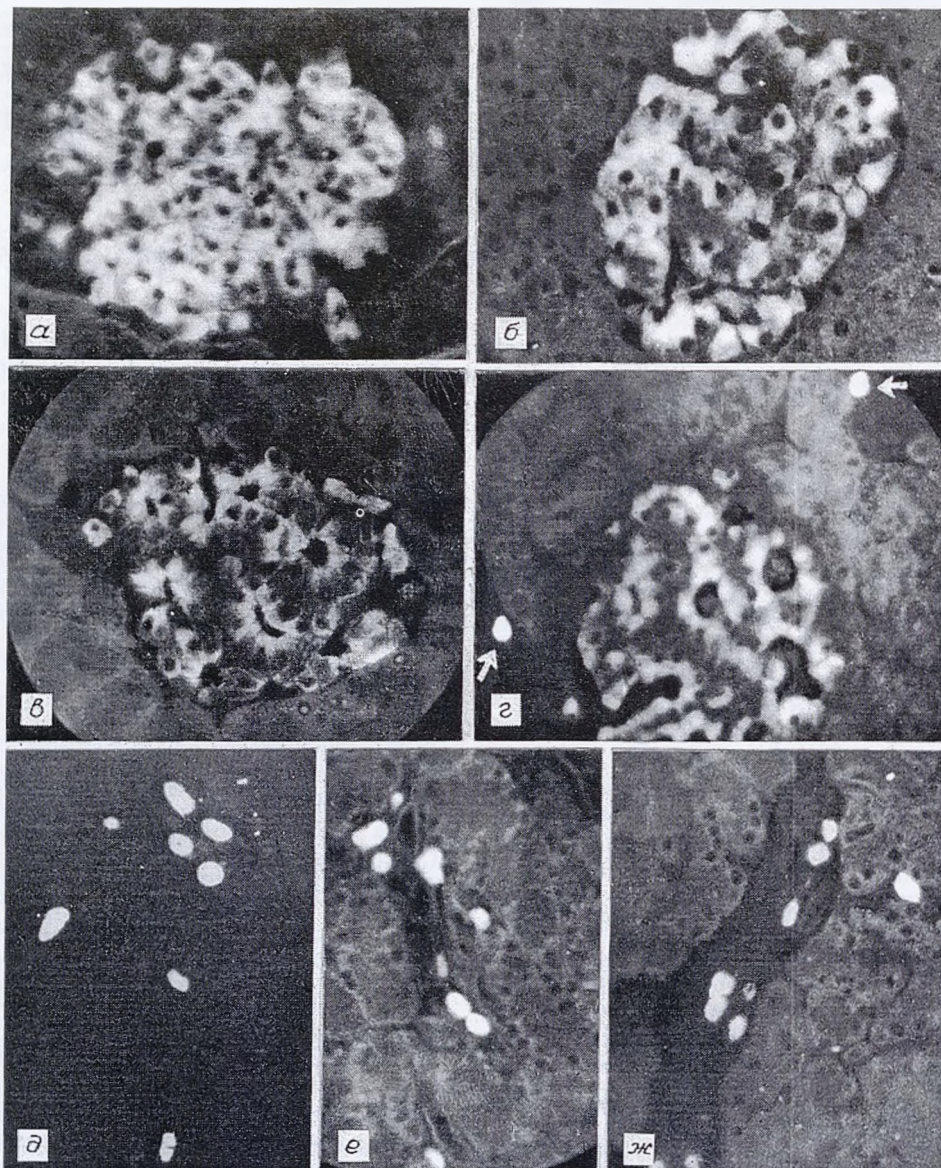
Опыты проведены на 42 белых беспородных крысах массой 160—230 г. 10-минутную клиническую смерть моделировали по методу В. Г. Корпачева путем пережатия сосудистого пучка у основания сердца [5]. Реанимационные мероприятия включали непрямой массаж сердца и искусственную вентиляцию легких [5, 6]. ПЖ извлекали через 3, 9 ч, 3, 5, 7, 14 и 30 сут после оживления. 7 интактных крыс служили контролем. Материал фиксировали в жидкости Буэна, заливали в парафин. Для выявления депонированного в клетках панкреатических островков Ин использовали псевдоизоцианиновую окраску срезов [16]. Она основана на взаимодействии в В-клетках диэтилпсевдоизоцианинхлорида с А-цепью молекулы Ин и проявляется яркой флюоресценцией островковых В-клеток [17]. Для количественной оценки Ин в островковых клетках РЖ в разные сроки после реанимации животных использовали микрофлюориметрическую приставку, апробированную Г. Г. Мейрамовым [7—9]. Все цифровые данные обработаны статистически. Микрофотосъемку осуществляли на фотопленке "Свема" А-2 чувствительностью в 400 ед.

Результаты и их обсуждение

При изучении окрашенных псевдоизоцианином препаратов ПЖ и у подопытных, и у интактных животных в поле зрения отчетливо выявлялись флюоресцирующие ярко-красным светом островки (Ост) Лангерганса. Наиболее интенсивно светилась центральная зона островковых клеток, представленная инсулинпродуцирующими В-клетками. Ближе к периферии Ост флюоресценция В-клеток уменьшалась, но нередко и за пределами Ост выявлялись одиночные ярко флюоресцирующие В-клетки. При использовании визуального метода оценки интенсивности флюоресценции обнаружены различия в степени свечения Ост подопытных животных (см. рисунок, б—г) по сравнению с контрольными (см. рисунок, а). Но оценка интенсивности флюоресценции инсулинсодержащих клеток у экспериментальных животных в разные сроки ПРП не может быть выявлена визуально. Флюориметрия здесь оказалась не только необходимым, но и единственно объективным методом определения в относительных единицах содержания Ин в панкреатических Ост [7], который позволил во всех исследованных случаях установить достоверные различия между опытными и контрольными данными. Результаты исследования отражены в таблице.

Гистофлюориметрический метод оценки содержания Ин в В-клетках Ост позволяет проводить одновременный сочетанный анализ структуры и функции инсулинпродуцирующих клеток на различных этапах постреанимационного состояния животного. Так, уже через 3 ч после оживления

¹ Авторы выражают глубокую признательность д-ру мед. наук Г. Г. Мейрамову (Карагандинский медицинский институт) за предоставление диэтилпсевдоизоцианина (фирма "Sergva", ФРГ) для окраски срезов и их гистофлюориметрический анализ, благодарят д-ра мед. наук В. И. Корчина за интерес к работе и канд. мед. наук Б. И. Медведева за помощь в микрофотографии.



Инсулинпродуцирующие В-клетки в панкреатических Ост (а—г), ацинусах (д) и протоковом эпителии (е, ж) крыс в ПРП.

Ок. $\times 7$, об. $\times 40$. Фиксация в жидкости Буэна. Окраска псевдонизацином. а — контроль; б — через 3 ч после оживления; в — через 9 ч; г — на 3-и сутки после реанимации; д — инсулинпродуцирующие В-клетки в ацинусах ПЖ; е, ж — те же клетки в протоковом эпителии ПЖ.

уровень Ин в В-клетках достоверно снижается в 1,3 раза, что находит свое отражение в структуре этих клеток. Как видно на рисунке, б, инсулинпродуцирующие клетки приобретают гетероморфность, межклеточные щели освобождаются от гормона, наблюдаются отдельные В-клетки с апикальной локализацией Ин вместо свойственной норме диффузной [10, 15]. Эти изменения в морфологии В-клеток еще более отчетливо проявляются через 9 ч после реанимации (см. рисунок, в). Здесь присущий норме [15] "непрямой" путь транспорта Ин (В-клетка $\rightarrow$ межклеточная щель $\rightarrow$ перикапиллярное пространство $\rightarrow$ капилляр) заменяется на "прямой" (В-клетка $\rightarrow$ перикапиллярное пространство $\rightarrow$ капилляр). Локализация Ин в В-клетках повсеместно становится апикальной. В-клетки гроздьями группируются вокруг стазированных капилляров и Ост приобретает

специфические черты строения, резко отличающиеся от нормы (см. рисунок, а). На наш взгляд, подобная особая структура Ост способствует ускоренному выведению гормона на потребности организма, находящегося в экстремальном состоянии. По этой причине она длительное время прослеживается в Ост ПЖ реанимированных животных (см. рисунок, г). Результаты гистофлюориметрии (см. таблицу) подтверждают усиленный выброс Ин в кровь. По уровню содержания Ин В-клетками Ост подопытных крыс лишь на 30-е сутки после оживления приближаются к таковым в контроле. Наряду с этим на 3-и сутки после эксперимента в ПЖ развиваются процессы компенсаторного характера. Они проявляются в трансформации "смешанных" ациноинсулярных клеток (см. рисунок, г; стрелки), ацинарно-железистых (см. рисунок, д), и, наконец, клеток про-

Результаты гистофлюориметрии Ин в ПЖ крыс в постренимационном периоде после 10-минутной клинической смерти

Статистический показатель	Интактные крысы	Время после выживания						
		ч		сут				
		3	9	3	5	7	14	30
$M \pm m$	$2,16 \pm 0,03$	$1,61 \pm 0,07$	$1,77 \pm 0,06$	$1,58 \pm 0,03$	$1,67 \pm 0,04$	$1,91 \pm 0,03$	$1,70 \pm 0,02$	$2,11 \pm 0,04$
	—	6,79	5,33	12,01	8,72	4,74	10,22	0,73
p	—	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,5

токового эпителия (см. рисунок, *е, ж*) в инсулярные. Возможность подобной трансформации показана в ряде исследований в различных экспериментальных условиях [11, 15] и у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом [12]. Она прослеживается в филогенетическом и онтогенетическом становлении эндокринного аппарата ПЖ [11]. Наши наблюдения с использованием высокочувствительной гистофлюориметрической методики выявления В-клеток в Ост, ацинусах и дуктальном эпителии ПЖ делают эту трансформацию несомненной. Увеличением резервного пула В-клеток и ускоренной секрецией из них Ин, вероятно, и объясняется стойкое повышение уровня этого гормона в крови крыс, перенесших терминальное состояние [3—6, 13]. В наших опытах в ответную реакцию организма вовлекается не только эндокринная ткань ПЖ, что наблюдается при обычных формах экспериментального диабета [1, 2, 9], но и паравентрикулярные ядра гипоталамуса совместно с задней долей гипофиза [2, 4]. При этом повышенная продукция вазопрессина и окситоцина многократно увеличивает выброс глюкагона [2, 4] и обеспечивает высокую гипергликемию [13]. Можно полагать, что одновременное парадоксальное увеличение трех основных регуляторов углеводного обмена [6, 13] объясняется спецификой нейроэндокринных нарушений гомеостаза в реанимированном организме [3, 6, 10, 13].

Выводы

1. Терминальное воздействие и факторы постренимационного состояния оказывают существенное влияние на эндокринный аппарат ПЖ, вызывая в В-клетках Ост не только усиленный выброс Ин, но и способ их взаимосвязи с капиллярным руслом.

2. Непрямой путь вывода Ин, свойственный норме, заменяется прямым выводом гормона в кровь реанимированных животных.

3. Те же факторы реанимации приводят к трансформации смешанных (ациноинсулярных), ацинарно-железистых клеток и клеток протокового эпителия железы в инсулинпродуцирующие В-клетки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. // Пробл. эндокринол. — 1990. — № 4. — С. 12—18.
2. Акмаев И. Г. // Морфология. — 1992. — № 3. — С. 5—39.
3. Волков А. В. // Пат. физиол. — 1987. — № 3. — С. 27—29.
4. Колесник Ю. М., Орестенко Ю. Н., Абрамов А. В. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 1. — С. 45—48.
5. Корпачев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. // Пат. физиол. — 1982. — № 3. — С. 78.
6. Лебедев А. С., Зуева О. М., Корпачев В. Г. // Экстремальные и терминальные состояния в эксперименте и клинике. — Новосибирск, 1988. — С. 9—12.
7. Мейрамов Г. Г., Тусунбекова Г. Т., Мейрамова Р. Г. // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 6. — С. 49—51.
8. Мейрамов Г. Г., Конерт К. Д., Турчин И. С. и др. // Там же. — 1990. — № 1. — С. 66—69.
9. Мейрамов Г. Г. Состояние В-клеток панкреатических островков в условиях действия некоторых лекарственных и химических соединений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.
10. Неговский В. А. Очерки по реаниматологии. — М., 1986. — С. 196—205.
11. Пузырев А. А., Иванова В. Ф. // Морфология. — 1992. — № 1. — С. 5—28.
12. Северюгина Э. С., Дюшева Т. Г., Разгулина Л. Е. и др. // Арх. пат. — 1992. — № 12. — С. 18—23.
13. Сочнева Е. Н. Нарушения гомеостаза глюкозы в постренимационном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Акмола, 1994.
14. Федотов В. П., Садовникова И. В., Чернушкина А. В. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 5. — С. 12—17.
15. Яглов В. В. // Арх. анат. — 1989. — № 1. — С. 14—29.
16. Coolson R. // Stain Technol. — 1966. — Vol. 41. — P. 121—129.
17. Freytag G., Russel A. // Acta Histochem. — 1971. — Bd 36. — S. 451—457.

Поступила 20.06.95

A.A. Kikimbayeva, A.P. Andreyeva, A.B. Aubakirov, A.N. Bazhanov, A.S. Lebedev - HISTOFLUOROMETRIC ASSESSMENT OF INSULIN CONTENT IN THE ENDOCRINE TISSUE OF THE RAT PANCREAS IN THE POSTREANIMATION PERIOD

Summary. Histofluorometric measurement of insulin was carried out in B cells of the rat pancreas after pseudoisocyanine staining of slices in various terms of the postreanimation period following 10-min clinical death after V.G. Korpachev. The studies showed that the reanimation factor enhanced insulin release into the blood and changed the morphology of islet endocrine tissue of the gland. Hypoxia promoted transformation of mixed acinar insular, acinar glandular, and ductal epithelial cells into insulin-producing cells in experimental animals. Histofluorometric analysis of assessing insulin content in histological preparations gives reliable data on the production of this hormone in the glandular B-cells.

© М. М. ГИНЗБУРГ, Г. С. КОЗУПИЦА, 1996

УДК 616-056.52-085.241.24-07

*М. М. Гинзбург, Г. С. Козупица***ИЗОЛИПАН (ДЕКСФЕНФЛЮРАМИН) И ЕГО МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ**

Самарский государственный медицинский университет

Ожирение является самым распространенным заболеванием населения экономически развитых стран. 16–25% жителей этих стран имеют массу тела, более чем на 15% превышающую норму [4]. Очевиден рост заболеваемости ожирением за последние 20 лет [52]. Хорошо известна связь ожирения с такими грозными заболеваниями, как гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет II типа [3, 12].

В то же время современное состояние проблемы терапии ожирения далеко от совершенства. Большинство больных, понимая необходимость лечения, тем не менее не могут к нему приступить из-за страха перед необходимостью длительное время соблюдать полуголодную диету. И хотя препараты, способные уменьшить чувство голода, относящиеся к группе производных амфетамина (амфепрамон, фепранон, дезопимон и др.), известны уже на протяжении более чем 40 лет [51], применение их ограничено из-за частых побочных эффектов (возбуждение, бессонница, сердцебиение, повышение артериального давления, развитие лекарственной зависимости) и большого количества противопоказаний (гипертензия, нарушение толерантности к углеводам, ишемическая болезнь сердца и др.) [51, 59].

В связи с этим большой интерес вызвало появление в клинике анорексигенных препаратов центрального серотонинергического действия — фенфлюрамина и позднее изолипана — ИЛ (дексфенфлюрамин), которые не дают столь выраженных побочных эффектов и имеют сравнительно мало противопоказаний. ИЛ представляет собой правовращающий изомер фенфлюрамина и определяет анорексигенный эффект последнего [21, 50, 51].

Механизм действия ИЛ

Анорексигенный эффект ИЛ связан с его влиянием на трансмиссию серотонина в мозговых структурах, отвечающих за пищевое поведение [30, 45, 46]. Важная роль этого нейротрансмиттера в потреблении пищи и в выборе питательных веществ подтверждена целыми рядом исследований [46]. Показано, в частности, что повышение концентрации серотонина в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса сопровождается ощущением сытости и прекращением еды [19, 29]. Являясь агонистом серотонина, ИЛ способствует его освобождению в синаптической щели и ингибирует его обратный захват [37].

Анорексигенное действие ИЛ проявляется в уменьшении суточного потребления энергии, по данным разных авторов, на 13–35% как у добровольцев с нормальной массой тела [20], так и у больных с ожирением [25]. Уменьшение потребления пищи наблюдается во время как основных приемов пищи, так и (даже в большей степени) дополнительных ("перекусов") [62]. Уменьшается и общее количество дополнительных приемов пищи. Другими словами, на фоне приема ИЛ пациенты едят реже, потребляют меньше пищи и быстрее насыщаются.

Имеются убедительные данные, что ИЛ по-разному действует на потребление различных продуктов, т. е. обладает свойствами диетического селектора. Показано, что ИЛ в большей степени уменьшает потребление легкоусвояемых углеводов и жиров, существенно не снижая при этом потребления белков и низкокалорийных продуктов (фруктов и овощей) [21, 27, 33, 49, 61, 63]. Эффект ИЛ как диетического селектора имеет существенное клиническое значение, так как ожирение чаще всего связано именно с избыточным потреблением жиров и легкоусвояемых углеводов. Вместе с тем можно предположить, что эффективность лечения ИЛ будет в определенной степени зависеть от образа питания пациента.

ИЛ дает еще ряд эффектов, существенных для лечения ожирения. Так, ИЛ повышает основной обмен [40, 47], постпрандиальный термогенез [31, 47] и расход энергии, связанный с физической деятельностью [14]. По мнению D. Campbell [10], этот феномен связан со стимулирующим действием ИЛ на бурую жировую ткань. Вместе с тем имеются данные, что эффект усиления расхода энергии наблюдается только при

непродолжительном приеме ИЛ и исчезает при длительном применении препарата [6, 34].

Как было показано в ряде работ, ИЛ в терапевтических дозах снижает секрецию соляной кислоты и замедляет время опорожнения желудка [11, 26].

ИЛ стимулирует захват глюкозы мышцами, тормозит глюконеогенез в печени, повышает чувствительность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе, не вызывая при этом изменений в секреции инсулина и С-пептида [41, 54]. Влияние ИЛ на жировой обмен заключается в уменьшении синтеза триглицеридов в печени, торможении их абсорбции из желудочно-кишечного тракта, снижении уровня свободных жирных кислот в крови [10]. На фоне длительного применения ИЛ наблюдается уменьшение содержания атерогенных фракций липидов в крови [44].

ИЛ оказывает только серотонинергическое действие в отличие от фенфлюрамина, который за счет левовращающего изомера дает и дофаминергический эффект [18]. В связи с тем что под влиянием серотонина находится синтез ряда гипоталамических рилизинг-факторов и далее через систему гипоталамических тропных гормонов — ряда периферических гормонов, определенное значение имеет вопрос: влияет ли ИЛ на синтез и содержание в крови этих гормонов. Действительно, как было отмечено в ряде исследований, в первые дни приема препарата может наблюдаться повышение уровня адренокортикотропного гормона, кортизола и пролактина [39, 58]. Однако при длительном (более 3 нед) назначении содержание этих гормонов нормализуется [39]. При применении ИЛ не обнаружено изменений в содержании тиреотропного и гонадотропных гормонов [58]. Уровень соматотропного гормона не меняется или повышается до нормальных значений, если исходно его уровень был снижен [58].

Фармакокинетика и побочные эффекты ИЛ

При приеме внутрь ИЛ быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пик его концентрации в крови достигается через 3–4 ч, время полувыведения составляет 18–24 ч [9, 35]. Препарат быстро проникает в центральную нервную систему [17]. При длительном применении ИЛ на 4–8-й день приема устанавливается его постоянная концентрация в крови [9]. Метаболизм ИЛ происходит в печени с образованием активного метаболита дексфенфлюрамина [17]. Выводится ИЛ почками [43].

Лечение ИЛ в большинстве случаев хорошо переносится пациентами. По данным В. Guy-Grand и соавт. [23], при применении ИЛ в терапевтических дозах (по 15 мг 2 раза в день) достоверно чаще, чем в плацебо-контроле, наблюдаются такие побочные эффекты, как повышенная утомляемость (28 и 20% соответственно), диарея (15 и 9%), сухость во рту (12 и 4%), полиурия (7 и 3%), сонливость (5 и 2%). Побочные эффекты чаще всего проходят в 1-й месяц лечения и не требуют отмены препарата [23, 56].

По данным В. Guy-Grand [24], переносимость ИЛ лучше, чем сопоставимых доз фенфлюрамина. Не наблюдаются, в частности, таких характерных для фенфлюрамина побочных эффектов, как чувство дискомфорта в брюшной полости, тошнота, состояние тревоги или депрессии, значительно реже отмечается сонливость.

Спектр побочных эффектов, наблюдающихся на фоне применения стандартных доз ИЛ (по 15 мг 2 раза в день), существенно отличается от наблюдающихся при применении амфетаминоподобных аноректиков. Не отмечается сердцебиения, возбуждения, бессонницы, не развивается болезненное пристрастие к препарату [51]. ИЛ не меняет поведения больных [50].

Известно, что частота побочных эффектов ИЛ существенно уменьшается, если дозу препарата увеличивать постепенно, например в течение 1-й недели лечения назначать препарат по 15 мг 1 раз в день [24].

Применение ИЛ в клинике

Клинические испытания эффективности ИЛ, проведенные с применением двойного слепого контроля, показали, что применение ИЛ в суточной дозе 30 мг (по 15 мг утром и вечером) на фоне гипокалорийной диеты в течение 3 мес приводит к снижению массы тела на 5–9 кг, тогда как в контроле (под действием одной диеты) снижение массы не превышает 2–4 кг [13, 22, 23]. Достоверное, хотя и несколько меньшее снижение массы тела наблюдается и при применении ИЛ без каких-либо диетических ограничений [28]. Лечение ИЛ оказалось эффективным у больных с ожирением, резистентным к иным видам терапии (диета, психотерапия, фармакотерапия) [16].

ИЛ эффективен и в плане поддержания массы тела после курса диетотерапии. Так, в работе [16] отмечено даже некоторое снижение массы тела на фоне 6-месячного применения ИЛ после 2-месячного курса диеты (450 ккал в день), тогда как в контрольной группе отмечалось увеличение массы тела.

В работе [23] обобщен опыт 12-месячного курса применения ИЛ у 500 больных с ожирением на фоне гипокалорийной диеты. Показано, что снижение массы тела наблюдается только в первые 6 мес терапии и достигает в среднем 11% от исходной, что достоверно выше, чем в контроле, где снижение массы тела составляло только 8%. В оставшиеся 6 мес в группе ИЛ отмечалось поддержание массы тела, тогда как в контрольной группе — некоторое ее увеличение.

Видимо, и 12 мес — не предел продолжительности курса ИЛ, что также выгодно отличает его от амфетаминоподобных аноректиков, применение которых ограничено сроком максимум 3 мес [51].

Ряд исследований был посвящен анализу применения ИЛ при ожирении, осложненном гипертензией, дислипидемией и (или) инсулиннезависимым сахарным диабетом. Известно, что данные осложнения встречаются при ожирении с частотой, достигающей 60% [12]. Выявлено в целом благоприятное действие ИЛ на течение этих осложнений. Так, применение ИЛ в сочетании с гипокалорийной диетой у больных сахарным диабетом на фоне ожирения не только приводило к более значительному снижению массы тела, но и улучшало контроль диабета [5, 55, 60]. В работе [48] показано, что повышение чувствительности тканей к инсулину и улучшение контроля уровня гликемии наблюдается уже после 1 нед лечения ИЛ и не зависит от снижения массы тела. Аналогичный эффект наблюдался и при лечении фенфлюрамином [41].

В работе [7] показано, что у больных с ожирением и дислипидемией фенфлюрамин на фоне диеты вызывает более значительное снижение атерогенных фракций липидов, чем применение одной диеты. Этот эффект не зависел от степени снижения массы тела. В недавнем исследовании J. Bremer и соавт. [5] было показано, что при лечении ИЛ отмечается уменьшение содержания в крови общего холестерина, холестерина, связанного с липопротеидами низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и фибриногена и, наоборот, повышение уровня холестерина, связанного с липопротеидами высокой плотности. Наблюдалось также снижение систолического артериального давления, тогда как в группе плацебо-контроля исследуемые показатели не изменялись. Улучшение показателей липидограммы и снижение уровня артериального давления на фоне курса лечения ИЛ отмечено и в ряде других работ [2, 32, 38, 42], однако из приведенных в них данных нельзя понять, вызваны ли наблюдаемые эффекты именно применением ИЛ или они связаны со снижением массы тела.

Известно, что риск ИБС и других осложнений ожирения значительно выше при абдоминальном распределении жира, чем при глутеифеморальном [3]. В связи с этим был проведен ряд исследований по сравнительной оценке эффективности ИЛ при ожирении с различным распределением жира. Полученные при этом результаты оказались неоднозначными. Так, по данным одних авторов [57, 58], эффект ИЛ выше при абдоминальном ожирении, по данным других [5], распределение жира существенно не влияет на эффективность препарата.

Ряд исследований посвящен действию ИЛ у больных с нарушениями пищевого поведения — с гиперфагической реакцией на стресс (ГФРС), с так называемой углеводной жадностью, с гиперфагией, связанной с предменструальным синдромом, или с отказом от курения. Известно, что данные нарушения довольно часто встречаются у больных с ожирением и создают существенные проблемы при его лечении. Так, ГФРС встречается не менее чем у 50% больных [1]. Показано, что анорексигенный эффект ИЛ распространяется и на перечисленные выше нарушения пищевого поведения. Так, по данным А. Brzezinski и соавт. [8], у женщин с ожирением, страдающих предменструальным синдромом с депрессией, в лютеиновую фазу цикла отмечается существенное увеличение

аппетита и потребления энергии в основном за счет жиров и легкоусвояемых углеводов. Применение ИЛ в суточной дозе 30 мг (по 15 мг утром и вечером) полностью снимает данные нарушения, а также уменьшает проявления депрессии, повышает настроение и работоспособность больных. Близкие результаты получены и у пациентов, избыточная масса тела которых связана с отказом от курения. С применением ИЛ прекращалось нарастание массы тела, наблюдалось ее снижение, восстанавливалось настроение больных [53].

В работе J. Wurtman и соавт. [63] продемонстрирована эффективность ИЛ у пациентов с ГФРС и углеводной жадностью, для которых характерно в условиях стресса избыточное потребление легкоусвояемых углеводов.

Таким образом, к настоящему времени основные клинические аспекты применения ИЛ исследованы достаточно полно. Однако, на наш взгляд, ряд моментов требует более глубокого изучения.

Далек от окончательного решения вопрос, можно ли применять ИЛ у детей? Имеются единичные данные о применении, правда успешном, фенфлюрамином у детей и подростков 11–17 лет, страдающих ожирением [36].

Практически все клинические исследования ИЛ выполнены с дозой препарата по 15 мг утром и вечером. Можно ли применять препарат в других дозах и режимах? Например, известно, что многие больные ожирением не могут справиться с голодом в какое-то определенное время (например, вечером) и хорошо переносят ограничения питания в течение остального времени суток. Не будет ли более оправданным в этих случаях применение ИЛ 1 раз в день так, чтобы пик его действия приходился на время максимального чувства голода? Многие схемы диетотерапии включают в себя разгрузочные дни с частотой 1–2 раза в неделю. Если пациент хорошо соблюдает диету и затрудняется с соблюдением только разгрузочных дней, почему бы не применять ИЛ именно в эти дни? Это позволит существенно снизить дозу препарата и, следовательно, уменьшить вероятность побочных эффектов.

Практически не исследован вопрос сочетанного применения ИЛ и других методов лечения ожирения — психотерапии и физических нагрузок, а также сочетания ИЛ с гипотензивными, липотропными и сахарпонижающими препаратами, необходимость в назначении которых довольно часто возникает у больных ожирением.

Далек от окончательного решения и вопрос о возможной роли ИЛ в поддержании достигнутого эффекта, а также вопрос о необходимых для этого дозах и режимах применения препарата.

Нам представляется, что дальнейшие исследования ИЛ в намеченных направлениях расширят возможности клинического применения данного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская Т. Г. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1989. — № 11. — С. 33–37.
2. Barnard R. J., Ugianskis E. J., Martin D. A., Inkeles S. B. // Amer. J. Cardiol. — 1992. — Vol. 69, N 3. — P. 440–444.
3. Bjorntorp P. // Medicographia. — 1991. — Vol. 13, N 1. — P. 45–47.
4. Bray G. A. // West. J. Med. — 1988. — Vol. 149, N 4. — P. 429–441.
5. Bremer J. M., Scott R. S., Linton C. J. // Int. J. Obesity. — 1994. — Vol. 18, N 3. — P. 199–205.
6. Breum L., Astrup A., Anderson T. et al. // Ibid. — 1989. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 150.
7. Brun L. D., Biemann P., Gagne C. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 12, N 4. — P. 423–431.
8. Brzezinski A. A., Wurtmann J. J., Wurtman R. J. et al. // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 76, N 2. — P. 296–301.
9. Caccia S., Conforti I., Duchier J. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1985. — Vol. 29, N 3. — P. 221–224.
10. Campbell D. B. // Rev. Contemp. Pharmacother. — 1991. — Vol. 2, N 2. — P. 93–113.
11. Davies R. F., Rossi J., Panksepp J. et al. // Physiol. Behav. — 1983. — Vol. 30, N 6. — P. 723–730.
12. DeFronzo R. A., Ferrannini E. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 3. — P. 173–194.
13. Enzi G., Grepaldi G., Inmelin E. M. et al. // Clin. Neuropharmacol. — 1988. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 173–178.
14. Even P., Nicolaidis S. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1986. — Vol. 24, N 5. — P. 647–655.
15. Finer N., Graddock D., Lavielle R., Keen H. // Diabet. Metab. — 1987. — Vol. 13, N 7. — P. 598–602.
16. Finer N., Craddock D., Lavielle R., Keen H. // Clin. Neuropharmacol. — 1988. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 179–186.

17. Garattini S. // Body Weight Control / Eds. A. E. Bender, L. J. Brookes. — Edinburgh, 1987. — P. 261—270.
18. Garattini S., Bizzi A., Caccia S. et al. // Clin/Neuropharmacol. — 1988. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 508—532.
19. Garattini S., Mennini T., Samanin R. // Brit. J. Psychiatr. — 1989. — Vol. 155, Suppl. 8. — P. 41—51.
20. Goodall E., Silverstone J. T. // Appetite. — 1988. — Vol. 11, N 3. — P. 215—228.
21. Goodall E., Feeney S., McGuire J., Silverstone T. // Psychopharmacology. — 1992. — Vol. 106, N 2. — P. 221—227.
22. Guy-Grand B. // Body Weight Control / Eds. A. E. Bender, L. J. Brookes. — Edinburgh, 1987. — P. 280—285.
23. Guy-Grand B., Apfelbaum M., Crepardi G. et al. // Lancet. — 1989. — Vol. 2, N 8672. — P. 1142—1145.
24. Guy-Grand B. // Rev. Contemp. Pharmacother. — 1991. — Vol. 2, N 2. — P. 115—128.
25. Hill A. J., Blundell J. E. // Int. J. Obesity. — 1990. — Vol. 14, N 4. — P. 219—233.
26. Horowitz M., Maddox A., Wishart J. et al. // Brit. J. Nutr. — 1990. — Vol. 63, N 4. — P. 447—455.
27. Kanarek B. B., Glick A. L., Marks-Kaufman R. // Physiol. Behav. — 1991. — Vol. 40, N 4. — P. 401—417.
28. Lafreniere F., Lambert J., Rasio E., Serri O. // Int. J. Obesity. — 1993. — Vol. 17, N 1. — P. 25—30.
29. Leibowitz S. F., Shor-Posner G. // Appetite. — 1987. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 1—14.
30. Leibowitz S. F. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1989. — Vol. 575, N 2. — P. 221—235.
31. Levitsky D. A., Stallone D. // Clin. Neuropharmacol. — 1988. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 92.
32. Mathus-Vliegen E. M. H., Van de Voorde K., Kok A. M. E., Res A. M. A. // J. intern. Med. — 1992. — Vol. 232, N 2. — P. 119—127.
33. McBride P. A., Tierney H., De Meo M. et al. // Biol. Psychol. — 1990. — Vol. 27, N 10. — P. 1143—1155.
34. McCormack J. G., Dean H. G., Jennings G. J., Blundell J. E. // Int. J. Obesity. — 1989. — Vol. 13, N 8. — P. 625—633.
35. McTavish D., Heel R. S. // Drugs. — 1992. — Vol. 43, N 5. — P. 713—733.
36. Medeiros-Neto G. // Int. J. Obesity. — 1993. — Vol. 17, N 6. — P. 363.
37. Mennini T., Gobbi M., Taddei C., Garattini S. // Neurochem. int. — 1988. — Vol. 13, N 3. — P. 345—351.
38. Noble R. E. // Curr. Ther. Res. — 1990. — Vol. 47, N 6. — P. 612—619.
39. Oliver C., Jezova D., Grino M. et al. // Circulating Regulatory Factors and Neuroendocrine Function / Eds J. C. Porter, D. Jezova. — New York, 1990. — P. 427—443.
40. Pentel P. R., Aaron C., Paya C. // Int. J. Obesity. — 1985. — Vol. 9, N 2. — P. 115—119.
41. Pestell R. G., Crock P. A., Ward G. M. et al. // Diabet. Care. — 1989. — Vol. 12, N 4. — P. 252—258.
42. Pfohl M., Luft D., Blomberg I., Schmulling R. M. // Int. J. Obesity. — 1994. — Vol. 18, N 6. — P. 391—395.
43. Richards R. P. // Xenobiotica. — 1989. — Vol. 19, N 5. — P. 547—553.
44. Salmela P. I., Sotaniemi E. A., Viikari J. // Diabet. Care. — 1981. — Vol. 4, N 8. — P. 535—540.
45. Samanin R., Garattini S. // Nutrition and the Brain / Eds R. J. Wurtman, J. J. Wurtman. — New York, 1990. — Vol. 8. — P. 163—192.
46. Samanin R., Garattini S. // Rev. Contemp. Pharmacother. — 1991. — Vol. 2, N 2. — P. 253—259.
47. Scalfi L. D., Arrigo E., Carandente V. et al. // Int. J. Obesity. — 1993. — Vol. 17, N 2. — P. 91—96.
48. Scheen A. J., Paolisso G., Salvatore T. et al. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 4. — P. 225—232.
49. Shor-Posner G., Grinker J. M., Marinescu C. et al. // Brain Res. Bull. — 1986. — Vol. 17, N 7. — P. 663—671.
50. Silverstone T., Smith G., Richards R. // Body Weight Control / Eds A. E. Bender, L. Brookes. — Edinburgh, 1987. — P. 240—246.
51. Silverstone T. // Drugs. — 1992. — Vol. 43, N 8. — P. 820—836.
52. Simopoulos A. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1987. — Vol. 499, N 1. — P. 4—14.
53. Spring B., Wurtman J., Gleason R. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1990. — Vol. 36, N 4. — P. 431—432.
54. Storlien L. H., Thorburn A. W., Smythe G. A. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 5. — P. 499—503.
55. Tauber-Lassen E., Damsbo P., Enrikson J. E. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33, N 3. — P. 230.
56. Turner P. // Drugs. — 1990. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. 53—62.
57. Van Gaal L., Vansant G., Vandevoorde K. et al. // Int. J. Obesity. — 1989. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 141.
58. Weaver J. U., Kopelman P. G., Shelbourn S. L. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 15, N 1. — P. 87.
59. Weintraub M., Bray G. // Med. Clin. North Am. — 1989. — Vol. 73, N 3. — P. 237—249.
60. Willey K. A., Molyneaux L. M., Yue D. K. // Diabet. Med. — 1992. — Vol. 9, N 4. — P. 341—343.
61. Wurtman R. J., Wurtman J. J. // Eating and its Disorders / Eds A. J. Stunkard, E. Stellar. — New York, 1984. — P. 77—86.
62. Wurtman J., Wurtman R., Mark S. et al. // Int. J. Eating Dis. — 1985. — Vol. 4, N 1. — P. 88—99.
63. Wurtman J., Wurtman R., Reynolds S. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 6, N 8. — P. 687—699.

Поступила 22.12.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1996

УДК 618.11-007.61 (048.8)

М. Ф. Мальцева, А. А. Пищулин, М. Э. Бронштейн

СТРОМАЛЬНЫЙ ТЕКОМАТОЗ ЯИЧНИКОВ

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

В 1942 г. S. Geist и J. Geines [21] первыми опубликовали необычные результаты гистологического исследования овариальной ткани больных с синдромом Штейна—Левентала. Ими были обнаружены очаги "лютеинизированных" текальных клеток, аналогичные клеткам theca interna folliculi, разбросанные по овариальной "строме" вне связи с фолликулами. На следующий год L. Fraenkel [20] в своей работе назвал данные гистопатологические изменения гипертекозом яичников. В 1949 г. A. Culiner и S. Shipel [15] использовали термин "синдром гипертекоза" для обозначения состояний, при которых очаги "текоматоза", состоящие из 10—30—60 отдельных гипертрофированных и лютеинизированных текальных клеток в овариальной "строме", сочетались с клинической картиной дефеминизации и вирилизации.

В последующие годы из-за отсутствия единой терминологии в литературе использовались такие синонимы, как гипертекоз, кортикальная стромальная гиперплазия, стромальная пролиферация, стромальный текоз, текоматоз. R. Feinberg [19] предложил разделить гипертекоз на 3 группы, положив в основу классификации преобладание состояний фолликулов и утолщенной белочной оболочки (смешанный текоз) с повышенной пролиферацией собственно клеток межфолликулярной ткани

или без нее (внутренний текоз). Наличие "стромальной" пролиферации при отсутствии явлений кистозной атрезии фолликулов он определил термином "стромальный текоз" (текоматоз).

И. В. Голубева впервые в нашей стране обратила внимание на клинические и гормональные особенности стромального текоматоза (СТ), который ранее рассматривался в рамках синдрома поликистозных яичников [5], а через 3 года М. Э. Бронштейн доказала, что это самостоятельная морфологическая форма и дала определение понятию СТ [2—4, 6]. Под СТ яичников понимают гиперплазию межфолликулярной ткани яичников и появление в ней групп гипертрофированных эпителиоидных клеток, формирующих очаги различного размера вне всякой связи с фолликулами.

Предметом настоящего обзора является рассмотрение клинической и морфологической картины данного заболевания, особенностей гормонального гомеостаза, современных гипотез патогенетических механизмов его развития, а также возможных вариантов лечения.

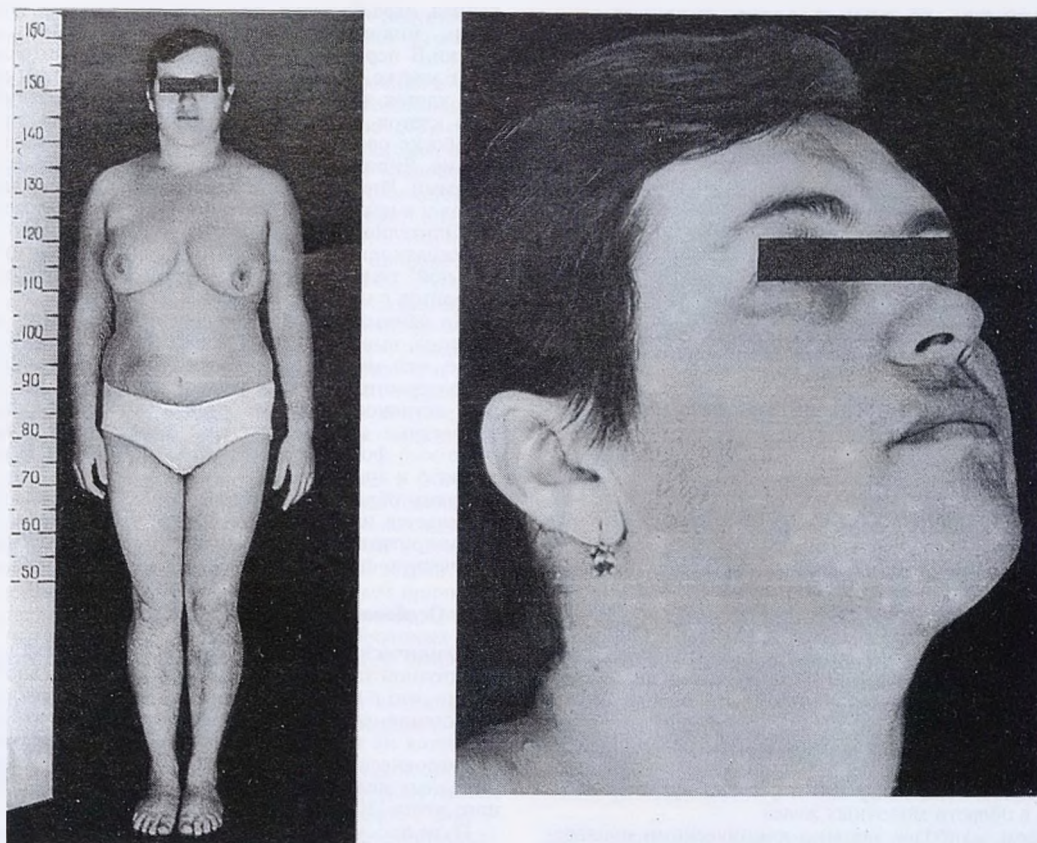


Рис. 1. Внешний вид больной с СТ яичников.

1. Клинические особенности заболевания

Заболевание, сопровождающееся СТ яичников, может развиваться у женщин как в репродуктивном возрасте, так и в пре- и постменопаузе.

Принято считать, что частота заболевания ничтожно мала. Однако проведенные за последние 20 лет исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра отношения специалистов к месту, которое занимает СТ в общей структуре гинекоэндокринологических заболеваний [11, 16, 33].

J. Boss и соавт. [11] проводили гистологическое исследование ткани яичников, взятой у 100 пациенток, оперированных по поводу различных гинекологических заболеваний. Предоперационный диагноз не содержал указания на наличие у них СТ. Авторы пришли к заключению, что частота заболевания составила 28%, при этом у 1/3 пациенток старше 50 лет имелись значительная гиперплазия и лютеинизация клеток межучной ткани яичников. Ретроспективное обследование показало, что лишь у половины оперированных больных с морфологически подтвержденным диагнозом имелись клинические признаки заболевания.

В работе В. Dennefors и соавт. [16] СТ был выявлен у 47% обследованных женщин 53–78 лет.

Клиническая картина заболевания, сопровождающегося СТ, так же, как и при синдроме поликистозных яичников, отличается значительной вариабельностью [34].

Однако, как указывают L. Karp и соавт. [25], обычно СТ клинически напоминает тяжелый вариант течения синдрома Штейна—Левентала: массивное ожирение, выраженный гирсутизм и вирилизация (рис. 1).

По свидетельству многих авторов, вирильный синдром является наиболее типичным признаком СТ, причем нередко он достигает крайней степени своего развития, напоминая таковую при вирилизирующих опухолях яичников [18, 20, 34].

Отмечается избыточный рост волос на лице, верхней губе, сосках, по белой линии живота, наблюдается усиление роста волос на руках и ногах и появление мужского типа оволосения на лобке. Гирсутизм и гипертрихоз могут сочетаться с такими признаками дефеминизации, как гипертрофия клитора [26, 33, 34], понижение тембра голоса [25], выпадение волос в лобной и височной областях [17, 26, 31, 34], увеличение мышечной

массы в плечевом поясе [17], упорное течение *acne vulgaris* [17, 18, 31].

Помимо вирильного синдрома, при СТ часто наблюдается нарушение менструального цикла по типу олигодисменореи [17, 18, 34], которая затем может перейти во вторичную аменорею. Редко встречается первичная аменорея [22]. Следствием аменореи может стать первичное или чаще вторичное бесплодие.

A. Culiner и S. Shippel [15] лишь у 2 из 22 пациенток обнаружили первичное бесплодие.

Интересное наблюдение представили S. Braithwaite и соавт. [12], описавшие СТ у женщины 53 лет. У нее имелись "акромегалоидные черты лица", снижение тембра голоса, повышение либидо. Избыточный рост волос отмечался с 23 лет, причем в последние 10 лет больная была вынуждена брить бороду. Масса тела больной составляла 117,8 кг. При гинекологическом осмотре длина клитора была равна 2 см. Но, несмотря на столь яркую клиническую картину и длительный анамнез заболевания, у пациентки было 12 беременностей, 9 из которых закончились родами.

У больных с СТ часто наблюдаются ожирение [9, 33, 35], артериальная гипертензия [24, 35], черный акантоз [22], нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет [20, 22, 24].

По данным Н. Sasano и соавт. [33], из 19 пациенток с текоматозом (диагноз подтвержден при морфологическом исследовании яичников) в 33% случаев было выявлено ожирение, в 27% — артериальная гипертензия и в 20% — сахарный диабет. Необходимо отметить, что в исследуемую группу вошли больные в возрасте 35–55 лет (12 человек) и 56–70 лет (6). При этом вирилизация была обнаружена лишь у 1 пациентки, тогда как у 15 из 17 обследованных имелась патология ткани эндометрия. У 3 женщин была простая гиперплазия эндометрия, у 3 — смешанная гиперплазия, у 2 диагностирован полип эндометрия и, наконец, у 7 обнаружена высокодифференцированная аденокарцинома. Приведенные данные свидетельствуют о том, что развитие СТ в перименопаузальном периоде жизни женщины часто приводит к возникновению гиперпластических процессов в эндометрии вплоть до высокодифференцированной аденокарциномы. Частота развития гиперплазии варьирует от 20 до 50% [17, 32, 33], а частота возникновения рака — от 1 до 25%. Именно поэтому больных с СТ необ-

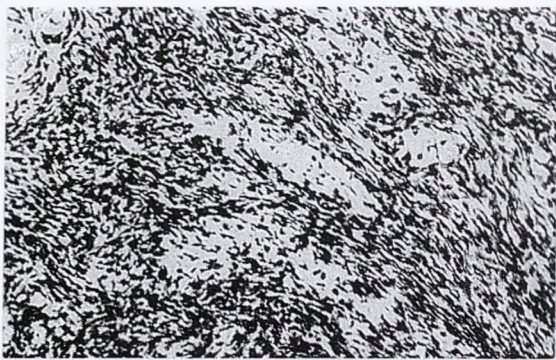


Рис. 2. Очаги СТ в межтучной ткани коркового слоя яичников.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 240.

ходимо относить к группе высокого риска в отношении рака эндометрия.

Гиперпластические процессы, развивающиеся на фоне СТ, могут иметь место не только в эндометрии, но и в железистой ткани молочных желез. При этом сочетанная гиперплазия матки и молочных желез наблюдается примерно у 50% больных с дисфункциональными маточными кровотечениями и у 30% больных с олигоменореей [12]. Важно иметь в виду, что в некоторых случаях вирилизация у пациенток старше 35 лет менее выражена, чем у более молодых, или вообще не проявляется, а основными их жалобами являются периодические кровянистые выделения из половых путей, иногда переходящие в кровотечение, боли внизу живота, а также уплотнения и болезненность в области молочных желез.

Таким образом, наиболее частыми клиническими проявлениями СТ являются гирсутизм, вирилизация, ожирение, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, *acanthosis nigricans*. Заболеванию также часто сопутствуют гиперпластические процессы в эндометрии вплоть до возникновения высокодифференцированной аденокарциномы.

Разнообразие и выраженность клинических проявлений не позволяют подобрать оптимальную комбинацию признаков, которые смогли бы лечь в основу строгого клинического определения заболевания, поэтому главным критерием в установлении диагноза является характер морфологических изменений в яичниках.

2. Морфологическая характеристика яичников при СТ

Как уже было показано, у больных с СТ яичников могут наблюдаться регулярные менструальные циклы, спонтанные овуляции, а также возможно наступление беременности и родов. Однако по мере прогрессирования заболевания в яичниках возникают выраженные и порой необратимые патоморфологические изменения, которые сводятся к следующему.

Макроскопически яичники при СТ могут быть нормальных размеров или увеличены [1, 7, 10]. Поверхность их гладкая или неровная, бугристая из-за выпячивания кистозно-измененных фолликулов, серовато-белого или перламутрового цвета [1, 7, 8, 30]. На разрезе белочная оболочка обычно утолщена [1, 34], под ней располагается разное количество чаще всего мелких кистозных фолликулов. Кортикальный слой резко утолщен, белесоватого цвета, в наиболее глубоких частях желтоватый.

В кортикальном слое обнаруживаются многочисленные примордиальные фолликулы и единичные фолликулы на разных стадиях развития. Имеется много атрезированных фолликулов. Желтые тела, как правило, отсутствуют. Вследствие усиленной пролиферации клеток межтучной ("стромальной") ткани возникает гиперплазия и гипертрофия яичника, которая может быть узелковой и диффузной (рис. 2).

Наиболее часто встречается диффузная "стромальная" гиперплазия, которая сопровождается равномерным утолщением всего коркового слоя яичников, иногда распространяясь и на мозговое вещество [1, 2].

Эпителиоидные "текаклетки" разбросаны поодиночке или гнездами, преимущественно вокруг мелких кровеносных сосудов, образуя очаги текоматоза различной формы и величины.

По форме эпителиоидные клетки округло-полигональные, как и клетки *theca interna folliculi*, а по размеру нередко превосходят последние. Цитоплазма их пенистая, вакуолизиро-

ванная, ядра большие, пузыревидные, хотя могут быть маленькими, пикнотизированными, оттесненными к периферии клетки. В первом случае ядра занимают центральное положение в клетке. Клеточные границы полигональных эпителиоидных клеток четко контурированы. Вакуолизация цитоплазмы этих клеток обусловлена растворением при гистологической обработке овариальной ткани липидов, накопленных в цитоплазме. Липиды в основном представлены холестерином и его эфирами. Иногда в таких яичниках отмечается накопление липидов и в некоторых веретеновидных клетках межтучной ткани. Эпителиоидные клетки, образующие очаги текоматоза, обнаруживаются не только в очагах, узлах кортикальной "стромальной" гиперплазии, но и среди веретеновидных клеточных элементов с палочковидными ядрами [1].

По данным гистохимических исследований, этим клеткам присуща высокая функциональная активность [3]. Она тем выше, чем меньше липидов, особенно связанного холестерина, содержится в этих клетках. Об их высокой функциональной активности можно судить по активности ферментов, причастных к стероидогенезу: 3- β -оксистероиддегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, НАДФ- и НАД-тетразолий-редуктаз и др.

Таким образом, описанная морфологическая картина СТ не встречается ни при каком другом заболевании, что позволяет рассматривать данную патологию как самостоятельную нозологическую форму.

3. Особенности гормонального гомеостаза

Клиническая картина заболевания во многом определяется избыточной продукцией андрогенов овариальной тканью. Известно, что в норме существует 2 метаболических пути синтеза андрогенов из холестерина — Δ -4 и Δ -5. Этот процесс осуществляется не только в стероидпродуцирующих органах, но и в периферических органах и тканях: в печени, жировой ткани, молочных железах, в корнях волос и некоторых клетках головного мозга [30].

Пути биосинтеза половых стероидов показаны на рис. 3.

Холестерин метаболизируется в митохондриях через 20-гидроксистерин и 20- α , 22- β -дигидроксихолестерин в прегненолон, который является основным предшественником синтеза всех стероидных гормонов человека. Далее в зависимости от участия в синтезе определенных ферментов образование половых стероидов идет по двум метаболическим путям. Первый — Δ -5 — образование дигидроэпиандростерона (ДГАС) из прегненолона через 17- α -гидроксипрегненолон после разрыва C-17,20-боковой цепи. Далее ДГАС через дигидроэпиандростерон-сульфат метаболизируется в андростендиол и тестостерон (Т) с помощью стероид- Δ -изомеразы и 3- β -гидроксид- Δ -5-стероиддегидрогеназы.

По Δ -4 метаболическому пути прегненолон вначале окисляется в прогестерон (П), а затем конвертируется в андростендион и Т через 17- α -гидроксипрогестерон с помощью 17- α -гидроксилазы, 17,20-десмолазы и 17-кетостероидредуктазы [37]. Значение этих двух путей синтеза андрогенов до конца не выяснено. Ряд авторов при исследовании стероидогенеза *in vivo* доказали, что в физиологических условиях большее значение имеет Δ -5 метаболический путь [32].

Из всех андрогенов наиболее выраженный андрогенный эффект дает дигидротестостерон (ДГТ), образующийся из Т с участием фермента 5- α -редуктазы, локализуемой в микросомальной фракции 1.

Эстрогены и П снижают активность 5- α -редуктазы, что является одним из механизмов антиандрогенной регуляции. R.

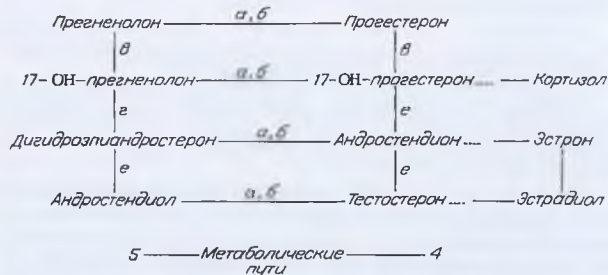


Рис. 3. Биосинтез тестостерона из прегненолона по Δ -4 и Δ -5 метаболическим путям [13].

a — 3- β -гидроксид- Δ -5-стероиддегидрогеназа; б — стероид- Δ -изомераза; в — 17- α -гидроксилаза; г — 17,20-десмолаза; д — 17- α -гидроксипрогестерональдолаза; е — 17- β -гидроксистероиддегидрогеназа.

Massa и соавт. [28] показали, что активность 5- α -редуктазной системы в гипоталамо-гипофизарной области более выражена у женщин.

Согласно теории Falk, синтез стероидных гормонов в фолликуле регулируется с помощью двухклеточного механизма взаимодействия клеток теки и гранулезы. Этот процесс осуществляется с помощью ароматазной ферментной системы, представленной микросомальными оксигеназами: 19-гидроксилазой, 10-оксидазой и С-10,19-лиазами (рис. 4). Доказано, что ароматизация является ФСГ-зависимым процессом, поэтому ее активность определяется количеством ФСГ-рецепторов на клетках гранулезы. Образование этих рецепторов происходит в ответ на определенный уровень гипофизарной ФСГ-стимуляции, а также зависит от содержания эстрогенов и андрогенов в фолликуле. Являясь субстратом для ФСГ-зависимой ароматизации, андрогены в низкой концентрации могут повышать ароматазную активность. При повышенном содержании андрогенов клетки гранулезы способствуют конверсии андростендиона в более активные андрогены, которые не могут снова конвертироваться в эстрогены, что также является ингибирующим фактором ароматизации.

Таким образом, синтез эстрогенов происходит в 2 этапа: вначале в малых зреющих фолликулах клеток theca folliculi interna, не достигших 6 мм в диаметре, стероидогенез идет до уровня образования андростендиона и Т, а затем в клетках гранулезы происходит их конверсия в эстрадиол и эстрон.

СТ — заболевание, при котором по неизвестным причинам происходит гиперплазия межтучной ткани яичников с появлением в ней групп эпителиоидных гиперпролиферированных клеток, формирующих очаги текоматоза вне связи с фолликулами.

Вышеописанные текоматозные очаги обладают высокой андрогенпродуцирующей активностью, что и определяет клиническую картину заболевания.

Применение современных радиоиммунных методов определения концентрации гормонов в сыворотке крови, полученной путем селективной катетеризации яичниковых, надпочечниковых и периферических вен, дало реальную возможность оценить гормональный гомеостаз у больных СТ.

G. Abraham и J. Buster [7] исследовали содержание различных стероидных гормонов у 2 пациенток 36 и 42 лет с гистологически подтвержденным диагнозом текоматоза яичников. Клинически имелись выраженные признаки вирилизации. Одна из пациенток страдала ожирением, и при обследовании у нее обнаружили высокодифференцированную аденокарциному эндометрия.

Уровень ДГАС у обеих пациенток находился в пределах нормы, тогда как уровни Т (норма 15–60 нг/дл) и ДГТ (норма 10–30 нг/дл) были повышены до 90–130 и 40–50 нг/дл соответственно. Также были повышены уровни 17-гидроксипрегностерона (17-ОН-П) и П, а содержание 17- α -гидроксипрегностерона и прегненолона было в пределах нормы.

Овариально-периферический венозный градиент был повышен для 17-ОН-П, Т и ДГТ.

Полученные результаты исследования свидетельствовали о значительном повышении синтеза андрогенов, преимущественно по Δ -4 метаболическому пути.

В работе J. Aiman и соавт. [8] у 6 женщин с текоматозом был измерен средний уровень продукции Т, который оказался равным 2,1 мг/день. Эта цифра в 8 раз выше показателя для нормально овулирующих женщин репродуктивного возраста и в 2 раза выше в сравнении с уровнем продукции Т при синдроме поликистозных яичников.

J. Aiman и соавт. [8] выявили также прямую корреляцию между степенью тяжести вирильного синдрома и уровнем продукции Т. Аналогичные выводы сделали С. Bardin и соавт. [10], Н. Judd и соавт. [23].

K. Steingold и соавт. [37], используя метод селективной венозной катетеризации, показали, что основным источником гиперпродукции андрогенов при СТ являются яичники. Патогенетическая роль коры надпочечников имеет второстепенное значение [8].

Овариально-периферический венозный градиент был значительно повышен для прегненолона, 17-ОН-прегненолона, 17-ОН-П, П, ДГАС, андростендиона, Т, эстрона и эстрадиола, что указывало на активацию продукции Т и его предшественников как по Δ -4, так и по Δ -5 метаболическим путям.

Самый высокий градиент концентрации стероидов отмечался у андростендиона, уровень которого превысил нормальные показатели в 15 раз. Содержание Т и ДГАС было в 6–7 раз выше нормы, что косвенно указывало на большую активацию Δ -4 пути синтеза стероидных гормонов. Градиент концентрации для кортизола был минимален.

Аналогичные результаты были получены М. Nagamani и соавт. [30]. Авторы также отметили высокий овариально-пери-

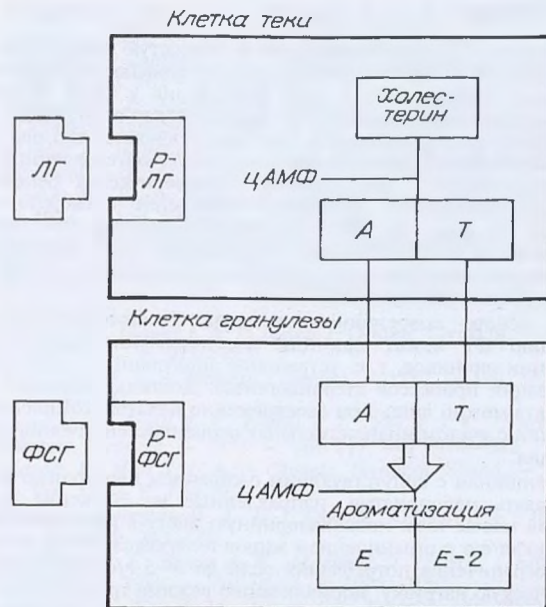


Рис. 4. Схема двухклеточного механизма взаимодействия клеток теки и гранулезы с участием ароматазной ферментной системы [36].

Т — тестостерон; А — андростендион; Р-ЛГ — рецептор к лютеинизирующему гормону (ЛГ); Р-ФСГ — рецептор к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ); Е — эстрон; Е₂ — эстрадиол.

ферический венозный градиент для ДГТ, указывающий на активность 5-редуктазной активности.

Повышению синтеза андрогенов у больных СТ обычно сопутствует гиперэстрогения [33].

Основным циркулирующим эстрогеном в крови у женщин в постменопаузе является эстрон. Он образуется путем периферической ароматизации из андростендиона, синтезируемого корой надпочечников и клетками стромы яичников. Усиление процесса периферической ароматизации чаще наблюдается у женщин с избыточной массой тела, так как жировая ткань, с одной стороны, служит резервуаром стероидных гормонов, а с другой — является местом активации процесса ароматизации и 17- α -гидроксистероиддегидрогенизации [28].

В литературе обычно указывается повышенное (реже нормальное) содержание эстрона при СТ яичников с непременно повышенным соотношением эстрона с эстрадиолом [8, 35, 37].

Хроническая гиперэстрогения лежит в основе развития гиперпластических процессов в эндометрии, часто сочетающихся с СТ.

Е. Novak и соавт. [32] с помощью гистохимического анализа показали, что окислительная ферментативная активность яичников у женщин с патологией эндометрия в 2 раза выше, чем у пациенток без таковой. Однако другие авторы [28, 37] не смогли обнаружить значительных различий на гистопатологическом уровне в яичниках женщин с патологией эндометрия или без нее.

Что касается синтеза гонадотропных гормонов, то тут необходимо отметить, что при СТ чаще всего обнаруживается нормальный или незначительно повышенный уровень ЛГ при нормальном уровне ФСГ [16, 19]. При этом в отличие от синдрома поликистозных яичников соотношение ЛГ/ФСГ меньше 3 [27].

В заключение целесообразно отметить основные особенности гормонального гомеостаза при СТ.

1. Значительное повышение синтеза Т и ДГТ, а также их предшественников преимущественно по Δ -5 метаболическому пути. Местом продукции андрогенов является гиперплазированная и лютеинизированная межтучная ткань яичника.

2. Эстрон — основной эстроген, синтезируемый в избыточном количестве вне яичников из андростендиона. Этот аномальный путь синтеза эстрона лежит в основе возникновения гиперплазии и рака эндометрия.

3. В отличие от синдрома поликистозных яичников уровни ЛГ и ФСГ, как правило, находятся в пределах нормы или возможно небольшое повышение ЛГ при соотношении ЛГ/ФСГ меньше 3.

4. Лечение

Лечение СТ представляет собой непростую задачу. Его необходимость диктуется прежде всего предрасположенностью к развитию гиперплазии и рака эндометрия у таких больных, чему способствует хроническая ациклическая стимуляция эстрогенами. Другой серьезной проблемой является возникновение выраженной вирилизации пациенток, обусловленной гиперандрогенией и нарушениями периферических рецепторных взаимодействий. Последнее утверждение, возможно, объясняет тот факт, что даже двусторонняя овариэктомия иногда оказывается неэффективной в отношении таких проявлений вирильного синдрома, как гипертрихоз и гирсутизм, гипертрофии и вирилизации клитора.

В основе современного подхода к патогенетическому лечению СТ лежит принцип восстановления нарушенной функции яичников, т. е. устранение ановуляции с целью нормализации процессов стероидогенеза. Достичь желаемого результата можно лишь при своевременно начатом комплексном лечении с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания.

Женщинам с сопутствующим ожирением необходимо рекомендовать мероприятия, направленные на снижение избыточной массы тела: низкокалорийную диету в пределах 1500—2200 ккал/сут с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов, ограничение потребления соли до 3—5 г/сут, умеренную физическую нагрузку, нормализацию режима труда и отдыха.

В 1953 г. G. Mitchell и J. Rogers [29] показали, что ановуляция и олигоменорея у женщин с ожирением, которые смогли достигнуть значительного уменьшения массы тела, исчезали и восстанавливались овуляторные циклы. Хотя андрогены в данной работе не исследовались, можно предположить, что именно уменьшение синтеза андрогенов, вызванное снижением массы тела, приводило к нормализации гормонального гомеостаза и восстановлению овуляторных циклов.

Следующий этап в лечении СТ — "антиандрогенная терапия". Одной из схем лечения является применение ципротеронацетата, обладающего антиандрогенной и антигонадотропной активностью, в сочетании с этинилэстрадиолом в течение 6 мес. При получении положительной динамики (снижение содержания андрогенов в плазме крови, уменьшение вирилизации, установление регулярных менструаций) целесообразно перейти на поддерживающее лечение препаратом "Диане-35" в течение последующих 6 мес. Данная схема лечения оказывается наиболее эффективной при слабовыраженной гиперандрогении.

В случае умеренно выраженной гиперандрогении возможно проведение стимуляции овуляции кломифенцитратом до 3 циклов.

Если после 6 мес медикаментозной терапии ановуляторные циклы становятся регулярными, но гиполутиновыми, то к лечению можно подключить препараты с гонадотропной активностью (хумегон или пергонал).

Однако, несмотря на расширение арсенала препаратов, используемых в лечении СТ, эффект достигается лишь в случае форм заболевания, характеризующихся нормальным или слегка повышенным уровнем Т, поэтому отсутствие положительных результатов от проводимой медикаментозной терапии в течение года является прямым показанием к проведению операции — клиновидной резекции яичников. Данная методика позволяет удалить значительный объем андрогенпродуцирующей ткани. Большой опыт применения оперативного метода лечения данного заболевания показывает, что в 70% случаев удается достичь восстановления нормального овуляторного менструального цикла и в 40% — восстановления фертильности [6]. Также достаточно велик процент стабилизации гирсутизма, и приблизительно в 18% случаев наблюдается уменьшение роста волос.

К сожалению, как было указано, не все пациентки с выраженной гиперандрогенией излечиваются даже с помощью оперативного метода.

В некоторых работах имеются указания на снижение концентрации андрогенов в раннем послеоперационном периоде, но изменение гормонального фона обычно кратковременно, и уже через 2—4 нед показатели возвращаются к исходному предоперационному уровню.

Таким образом, единственным способом ликвидации массивной гиперандрогении у больных данной группы долгое время оставалась хирургическая кастрация — двусторонняя овариэктомия.

Показаниями к проведению такой операции являются выраженная дефеминализация и вирилизация пациенток. Но нельзя также забывать и о том, что СТ часто может иметь бессимптомное течение, оставаясь при этом фактором высокого рис-

ка развития гиперплазии и рака эндометрия, особенно у женщин в постменопаузе.

Поэтому было очень важно найти альтернативный и менее травматичный метод лечения СТ.

В 1986 г. K. Steingold и соавт. [37] впервые применили агонисты ЛГ—РГ для подавления стероидпродуцирующей активности яичников у пациентки 31 года с СТ. Помимо выраженного вирильного синдрома (тяжелый гирсутизм и гипертрихоз, увеличение клитора до 8 мм), у нее наблюдались олигоменорея, первичное бесплодие, аcantosis nigricans на задней части шеи.

За 1 мес до начала лечения агонистами ЛГ—РГ больной была произведена клиновидная резекция яичников. Измерение содержания стероидных гормонов, полученных методом селективной венозной катетеризации яичниковых и надпочечниковых вен, проводилось до и после оперативного вмешательства. Анализ полученных данных показал, что непосредственной реакцией на удаление яичниковой ткани явилось значительное снижение уровня большинства Δ -4- и Δ -5-стероидов, а также кортизола, эстронов и эстрадиола. Интересно тот факт, что концентрация Т, андростендиона и 17-ОН-П приближалась к границам нормы, тогда как содержание прегненолона и П не изменялось, но уже через 4 нед содержание половых стероидов пришло к исходному уровню. Через 1 мес после операции больная стала получать аналоги ЛГ—РГ по 100 мг в день ежедневно. Как и предполагалось, исследователям удалось достичь выраженного супрессивного эффекта на все Δ -4-стероиды, эстрон и эстрадиол, тогда как на Δ -5-стероиды и кортизол агонисты ЛГ—РГ не оказали влияния. Кроме того, снижение уровня Δ -4-стероидов и эстрогенов было более значительным, чем после клиновидной резекции. Подавление овариального стероидогенеза сохранялось в течение 6 мес приема препарата и 1 мес после его завершения.

Через 1 мес лечения уровень Т и андростендиона снизился до нормы, а через 2 мес достиг показателей, наблюдаемых при хирургической кастрации.

Через 4—5 мес после начала лечения было отмечено незначительное увеличение содержания кортизола и Δ -5-стероидов—ДГАС и 17-ОН-прегненолона вследствие увеличения функциональной активности надпочечников. С другой стороны, применение агонистов ЛГ—РГ мало повлияло на синтез надпочечниковых андрогенов.

Несмотря на индуцированную медикаментозную кастрацию, авторы не отметили уменьшения степени гирсутизма во время лечения. Это не противоречило имеющимся данным, что тяжелый гирсутизм плохо поддается терапевтическому воздействию, включая применение таких антиандрогенов, как ципротеронацетат. Возможно, это объясняется измененной чувствительностью рецепторов волосных фолликулов к стимулирующему гормональному влиянию, а также длительностью цикла роста волос на лице (6 мес).

С другой стороны, эффект подавления гиперэстрогении привел к тому, что гиперплазия эндометрия сменилась его атрофией.

Целью лечения данной больной было не только подавление избыточной продукции андрогенов, но и восстановление нормального овуляторного цикла и достижение беременности.

Через 2 нед после завершения лечения пациентке был назначен хорионический менопаузальный гонадотропин в течение 8 дней. При этом уровень эстрадиола повысился до 1840 пг/мл и по данным УЗИ размер фолликула был около 14 мм. Через 7 дней уровень прогестерона достиг 30 нг/мл, что свидетельствовало о возникновении овуляции.

Достижение полноценной овуляции в 1-й месяц после медикаментозной овариэктомии позволило сделать вывод о том, что СТ имеет функциональную природу возникновения, которая предполагает успешный результат лечения, направленного на подавление избыточной продукции андрогенов. Это достигается путем применения агонистов релизинг-гормонов.

Создание пролонгированных форм аналогов ЛГ—РГ сделало возможным их использование 1 раз в месяц. Более того, у женщин репродуктивного возраста с текотомозом яичников, страдающих бесплодием, появился шанс достижения беременности, хотя вероятность ее наступления в случае выраженной гиперплазии и лютеинизации стромы невелика.

По свидетельству В. Cowan и соавт. [14], в настоящее время пролонгированные формы аналогов ЛГ—РГ являются единственным оптимальным и эффективным методом лечения СТ у женщин в перименопаузе. При этом предварительно должен быть исключен опухолевый генез (надпочечниковый или яичниковый) возникновения гиперандрогении.

Таким образом, обобщая принципы подхода к лечению СТ яичников, можно сделать следующие выводы.

1. Основой современного подхода к лечению СТ является принцип нормализации овуляторной функции яичников.

2. Достижение этой цели возможно как консервативными, так и оперативными методами лечения.

3. Гормональная терапия в комплексе с мероприятиями, направленными на снижение избыточной массы тела, является одним из эффективных способов устранения гиперандрогении. Однако даже самые современные медикаментозные средства (аналоги ЛР-РГ) не позволяют добиться окончательного излечения. Высокая стоимость этих препаратов также ограничивает их широкое применение.

4. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения СТ яичников является их расширенная клиновидная резекция, успех которой зависит от степени тяжести заболевания (выраженности гиперандрогении), а также от усилий самой пациентки, направленных на нормализацию массы тела перед оперативным вмешательством и после него.

5. Правильно поставленный диагноз заболевания, своевременно начатая адекватная терапия, а также постоянное динамическое наблюдение позволяют добиться положительных результатов лечения даже среди самых тяжело больных, страдающих СТ яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн М. Э. Гистологические и гистохимические изменения в яичниках при синдроме Штейна—Левенталя: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1968.
2. Бронштейн М. Э., Зеленецкая В. С. // Пробл. эндокринол. — 1967. — № 6. — С. 26.
3. Бронштейн М. Э. // Там же. — 1968. — № 5. — С. 13—19.
4. Бронштейн М. Э., Зайратьянц В. Б. // Арх. пат. — 1971. — № 5. — С. 51—58.
5. Голубева И. В. Клинико-морфологические особенности вирильного синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1964.
6. Пищулин А. А. Диагностика и лечение овариальной гиперандрогении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1979.
7. Abraham G. E., Buster J. E. // Obstetr. Gynecol. — 1976. — Vol. 47. — P. 581—586.
8. Aiman J., Edman C. D., Worley R. J. et al. // Ibid. — 1978. — Vol. 51. — P. 1—8.
9. Baird D. T. // Endocrinology. — 1977. — Vol. 1. — P. 33—39.
10. Bardin C. V., Lipsett M. B., Edgcomb J. H. // N. Engl. J. Med. — 1967. — Vol. 277. — P. 399—402.
11. Boss J. H., Scully R. E., Wegner K. H., Cohen R. B. // Obstetr. Gynecol. — 1965. — Vol. 25. — P. 747—764.
12. Braithwaite S. S., Erkman-Balis B., Avila T. D. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1978. — Vol. 46. — P. 295—300.
13. Breuer H. // Androgenization in Women. — Berlin, 1979. — P. 21—39.
14. Cowan B. D., Moore J. L., Whitworth N. S., Wiser W. L. // Geriatrics. — 1991. — Vol. 46. — P. 57—58; 63.
15. Culiner A., Shippel S. // J. Obstetr. Gynecol. Br. Emp. — 1949. — Vol. 56. — P. 439—445.
16. Dennefors B. L., Janson P. O., Knutson F., Hamberger L. // Amer. J. Obstetr. Gynecol. — 1980. — Vol. 136. — P. 997—1001.
17. Dunaif A., Hoffman A. R., Sculli R. E., Flier J. S. // Obstetr. Gynecol. — 1985. — Vol. 66, N 4. — P. 545—552.
18. Farber M., Facog, Daoust P., Rojers J. // J. Obstetr. Cynecol. — 1974. — Vol. 44, N 1. — P. 35—40.
19. Feinberg R. // Obstetr. Gynecol. — 1963. — Vol. 21. — 687—693.
20. Fraenkel L. // J. clin. Endocrinol. — 1943. — Vol. 3. — P. 557—559.
21. Geist S. H., Geines J. A. // Amer. J. Obstetr. Gynecol. — 1942. — Vol. 43. — P. 975—983.
22. Hughston P. E. // Obstetr. Gynecol. — 1982. — Vol. 37, N 2. — P. 59—76.
23. Judd H. L., Sculli R. E., Herbst A. L., Yen S. S. C. // Amer. J. Obstetr. Gynecol. — 1973. — Vol. 117. — P. 976—982.
24. Karam K., Haji S. // Acta Obstetr. Gynecol. Scand. — 1979. — Vol. 58. — P. 73—79.
25. Karp L., Herrman W. L. // J. Obstetr. Gynecol. — 1983. — Vol. 41. — P. 283—292.
26. Leedman P. J., Bierre A. R., Martin F. I. // Brit. J. Obstetr. Gynecol. — 1989. — Vol. 96. — P. 1095—1098.
27. Madio G., Tieu T. M., Aiman J. // Amer. J. clin. Pathol. — 1985. — Vol. 83. — P. 101—107.
28. Massa R., Justo S., Martini L. // J. Steroid Biochem. — 1975. — Vol. 6. — P. 567—579.
29. Mitchell G. W., Rogers J. // N. Engl. J. Med. — 1953. — Vol. 249. — P. 835—842.
30. Nagamani M., Lindgold J. S., Gomes L. G., Garza J. R. // Fertil. Steril. — 1981. — Vol. 36. — P. 326—332.
31. Nagamani M., Kaspar H. G., Dinh T. V. et al. // Obstetr. Gynecol. — 1990. — Vol. 76. — P. 931—935.
32. Novak E. R., Goldberg B., Jones G. S., Toole R. V. // Amer. J. Obstetr. Gynecol. — 1965. — Vol. 93. — P. 669—682.
33. Sasano H., Fukunaga M., Rojas M., Silverberg S. G. // Int. J. Gynecol. Pathol. — 1989. — Vol. 8. — P. 311—320.
34. Schippel S. // J. Obstetr. Gynecol. Br. Exmp. — 1955. — Vol. 62, N 3. — P. 321—353.
35. Schwartz D., Mou S. M., Zweick D. L., Gilbert-Barness E. // AIDS. — 1993. — Vol. 147. — P. 591—592.
36. Speroff L., Glass R. H., Kase N. G. // Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. — 4-th Ed. — New York, 1989.
37. Steingold K. A., Judd H. L., Neiberg R. K. et al. // Amer. J. Obstetr. Gynecol. — 1986. — Vol. 15. — P. 1241—1248.

Поступила 15.08.95

ЛЕН С.-Петербург
ЭКСПО

ВЫСТАВОЧНОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

LEN St.Petersburg
EXPO

EXHIBITION JOINT - STOCK COMPANY

**приглашает всех на традиционные
международные специализированные выставки**

"МЕДТЕХНИКА-96" (16-19 апреля)

"БОЛЬНИЦА-96" (24-27 сентября)

Заявки на участие по телефонам: (812) 356-35-58, 274-37-06